

Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista trimestrale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 5 • Numero 3 • Settembre 2013

RASSEGNE

La nuova legge europea sulla farmacovigilanza

**Ricadute aziendali della nuova normativa
di farmacovigilanza**

**La gestione del rischio clinico nella strategia
della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera**

**Erythropoiesis stimulating agents (ESAs) e anemia
nei pazienti affetti da disfunzione renale cronica**

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE

Rivista trimestrale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 5 • Numero 3 • Settembre 2013

Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
 - La nuova legge europea sulla farmacovigilanza** 5
Mauro Venegoni
 - Ricadute aziendali della nuova normativa di farmacovigilanza** 11
Enrico Marchesi, Laura Paola Boga
 - La gestione del rischio clinico nella strategia della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera** 15
Piera Polidori, Raffaella La Russa, Concetta Di Giorgio, Silvia Adami
 - Erythropoiesis stimulating agents (ESAs) e anemia nei pazienti affetti da disfunzione renale cronica** 25
Ivano Baragetti, Francesco Rastelli, Claudio Pozzi
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Sistemi per la prevenzione della riprescrizione di farmaci a pazienti che hanno sviluppato eventi avversi**
 - ▶ **Costruzione di un modello tridimensionale della patologia cardiovascolare e sviluppo di un nuovo metodo per promuovere l'aderenza del paziente**
 - ▶ **I farmaci più rilevanti e innovativi degli ultimi 25 anni secondo il parere dei medici** 36
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER** 42

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Clinica
e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci",
Università degli Studi di Bologna

Ovidio BRIGNOLI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmaservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Andrea MEZZETTI

Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara

Ettore NOVELLINO

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Università degli Studi di Napoli Federico II

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

*C*ari colleghi,

questo nuovo numero della rivista presenta quattro rassegne su argomenti attuali e stimolanti. Il Dott. Mauro Venegoni e il Dott. Enrico Marchesi affrontano da due prospettive differenti i benefici e le criticità della nuova normativa di farmacovigilanza e le ricadute sulle attività svolte in ambito pubblico e privato. La Dott.ssa Piera Polidori e collaboratori propongono il punto di vista della SIFO e le strategie implementate dalla Società per una più efficace gestione del rischio clinico a livello ospedaliero. Il Dr. Ivano Baragetti discute gli aspetti di efficacia, sicurezza e costo-efficacia della terapia dell'anemia nei pazienti con disfunzione renale cronica con gli agenti stimolanti l'eritropoiesi.

Come di consueto, la rivista ospita le tesi relative ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. Il lavoro presentato in questo numero, condotto presso Teva Italia, ha valutato le ricadute delle attività di farmacovigilanza sui testi della scheda tecnica e del packaging dei farmaci, quando si presenta la necessità di introdurre variazioni riguardanti la safety. A partire da questo numero verranno inoltre pubblicati, sotto forma di brevi rassegne, gli elaborati assegnati agli studenti del Corso di Perfezionamento in Farmacovigilanza come valutazione finale. Il primo lavoro ha esaminato il ruolo fondamentale della sorveglianza sui farmaci nell'ambito della medicina di genere.

Buona lettura!

Alberico L. Catapano

Editor in Chief

La nuova legge europea sulla farmacovigilanza

Mauro Venegoni*

Centro regionale di Farmacovigilanza della Regione Lombardia

*Le opinioni espresse dall'Autore sono personali e non coinvolgono il Centro Regionale di Farmacovigilanza

KEY WORDS

Pharmacovigilance
European legislation
Transparency
PRAC

Abstract

In July 2012, the new European legislation on pharmacovigilance was approved and was in force. In the article, the main aspects modified by the new legislation are presented, and the effects on the behaviors of national regulatory Agencies and pharmaceutical companies are discussed. Many aspects represent an improvement in comparison with the previous situation, but the real impact of the new legislation is unknown and will be evident in future.

The criticisms originated by the new legislation are discussed. In particular, the pharmaceutical companies are not sure that the new legislation will produce less bureaucracy, and considers too high the fees paid for the pharmacovigilance activities.

The author discusses the measures to reinforce the transparency, which appears too "shy" in comparison with the FDA attitude, the difficulties due to the coexistence of different way of market authorization, the asymmetry in the relationship between customers and industry.

Introduzione

Dal 2 luglio 2012 è operativa la nuova normativa europea in materia di farmacovigilanza: il Regolamento UE 1235/2010 e la Direttiva 2010/84/UE.

Il 15 dicembre 2010 il Parlamento europeo ha approvato definitivamente la Direttiva e il Regolamento UE. In particolare il 2 luglio 2012 è entrato in vigore il Regolamento (UE) n. 1235/2010 [1], che modifica il Regolamento CE n. 726/2004 e che si applicherà ai medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata e il 21 luglio 2012 quanto previsto dalla Direttiva n. 2010/84/UE [2], che modifica la Direttiva n. 2001/83/CE (codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano), e che si applicherà ai medicinali autorizzati tramite procedura nazionale o di mutuo riconoscimento o decentrata. La nuova legislazione è stata resa necessaria dalla necessità di rinforzare il sistema di farmacovigilanza e di dare valenza di legge a procedure che negli anni si erano rese necessarie (come i *Post-Authorisation Safety Studies*, PASS), ma che non avevano una base giuridica nella vecchia legislazione. L'obiettivo è di migliorare in modo sostanziale la legislazione per la sorveglianza dei medicinali, con regole volte a rafforzare le possibilità di identificazione del segnale e rendere più veloce l'iter delle procedure europee per far fronte ai problemi di sicurezza dei medicinali. Gli obiettivi strategici generali del nuovo Regolamento e della nuova Direttiva sono in linea con gli obiettivi generali della normativa dell'UE in campo farmaceutico e la loro finalità è soprattutto quella di tutelare maggiormente la salute dei cittadini dell'Unione Europea e garantire il corretto funzionamento del mercato interno dei medicinali per uso umano. Recenti casi di farmacovigilanza nell'Unione europea, in particolare il cosiddetto "caso Mediator", hanno fatto rilevare alcune lacune del sistema di farmacovigilanza in vigore, evidenziando l'esigenza di un suo miglioramento. Le nuove disposizioni normative mirano, quindi, a colmare tali lacune al fine di garantire una maggiore trasparenza, rapidità ed efficacia della circolazione delle informazioni sulle reazioni avverse da farmaco e a stabilire chi (tra titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio-AIC, Stati membri, personale sanitario, ecc.) è "tenuto" a fare "che cosa". Inoltre la normativa prevede una razionalizzazione del lavoro da eseguire e delle risorse da impiegare per farlo. Infatti viene potenziato il cosiddetto "lavoro condiviso", effettuato da uno Stato membro e messo a disposizione di tutti gli altri.

Corrispondenza: Mauro Venegoni, Centro regionale di Farmacovigilanza della Regione Lombardia
Via Rosellini 17, 20121 Milano, e-mail mauro_venegoni@regione.lombardia.it

Le novità

I cambiamenti introdotti tendono ad aumentare l'efficacia, la rapidità e la trasparenza degli interventi di farmacovigilanza attraverso regole che mirano a rafforzare i sistemi di farmacovigilanza, razionalizzare le attività tra gli Stati Membri, incrementare la partecipazione dei pazienti e degli operatori sanitari, migliorare i sistemi di comunicazione e aumentare la trasparenza.

La Direttiva e il Regolamento richiedono tutta una serie di modifiche e di cambiamenti nel modo di lavorare dell'EMA (*European Medicines Agency*) e delle Agenzie Regolatorie nazionali, che in parte sono stati già effettuati, in parte lo saranno nei prossimi mesi ed anni.

Per chi si occupa di farmacovigilanza il cambiamento maggiore è senz'altro quello della definizione di reazione avversa da farmaci, definita nella direttiva come "*Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale*". La nuova definizione elimina la parte che si riferiva all'uso: "alle dosi normalmente usate per la profilassi, diagnosi, cura o modificazione delle funzioni fisiologiche". In questo modo diventano effetti indesiderati tutte le reazioni da farmaci, incluse quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off label, sovradosaggio ed esposizione professionale. Se questa nuova definizione potrà fare storcere il naso a qualche purista della farmacovigilanza, sicuramente avrà un effetto molto positivo. Conoscere le forme di abuso, di misuso, di errore terapeutico, aiuterà notevolmente le autorità regolatorie europee e nazionali nel lavoro di tutela della salute. Infatti, frequentemente gli errori terapeutici sono legati ai nomi dei medicinali, alle confezioni; molto spesso il desiderio delle Aziende di caratterizzare i propri farmaci in modo che sia riconoscibile l'appartenenza ad una stessa ditta favorisce la confusione tra farmaci molto differenti (e pericolosi). Altre volte gli errori terapeutici sono favoriti da campagne promozionali non sufficientemente chiare (come è stato il recente caso dell'epidemia di assuntori orali di Tantum Rosa). Conoscere anche l'uso incongruo dei farmaci, come l'uso a scopo "ricreazionale", può permettere alle Agenzie regolatorie di intervenire, rendendo per esempio più difficile l'accesso a farmaci usati in modo distorto. Questa nuova definizione di effetto collaterale determinerà un aumento delle segnalazioni? Non ne sarei così sicuro, e d'altra parte è ormai chiaro a tutti che una buona farmacovigilanza non è solo l'aumento del numero delle segnalazioni.

Le segnalazioni dei pazienti acquisiscono finalmente un valore giuridico, non presente nella precedente legislazione: i pazienti potranno segnalare direttamente le reazioni avverse in tutti i Paesi europei (in Italia la scheda di segnalazione dei pazienti era già disponibile, anche se poco incentivata e poco usata). Inoltre, medici, operatori sanitari e anche i pazienti potranno segnalare per via elettronica. Questa decisione (purtroppo non ancora operativa in Italia) colma una grave lacuna del nostro ordinamento: i medici, i farmacisti, gli ospedali lavorano sempre di più con i computer, ma quando bisogna fare una scheda di segnalazione devono prendere carta e penna, scrivere la segnalazione, metterla in una busta, affrancarla e inviarla al responsabile locale di farmacovigilanza (se ne conoscono l'indirizzo). L'obiezione a tutti i tentativi di introdurre le segnalazioni elettroniche era che le schede dovevano essere firmate. C'è voluta l'Europa per farci fare questo passo in avanti, che io ritengo sia decisivo.

La direttiva parla genericamente di "reazioni" avverse, senza specificarne la severità. Questo ha determinato il fatto che oggi vanno segnalate "tutte" le reazioni, indipendentemente dalla gravità, e questo mi pare un passo indietro rispetto allo sforzo della legge precedente di focalizzare l'attenzione degli operatori sanitari sulle reazioni gravi e inattese.

Tutte le segnalazioni di reazioni avverse, segnalate in Europa, sia alle autorità regolatorie nazionali che alle Aziende farmaceutiche confluiscono nel database europeo Eudravigilance (in Italia questo avviene automaticamente ogni giorno). La tempistica è diversa a seconda della gravità della reazione (entro 15 giorni per le segnalazioni gravi ed entro 90 giorni per quelle non gravi). Tale norma dovrebbe rendere più uniformi i sistemi di segnalazione in Europa, dove vi sono paesi in cui le segnalazioni sono fatte quasi esclusivamente dalle Aziende (es. Germania), altri dove la segnalazione deve passare obbligatoriamente per le strutture pubbliche (es. Italia), altre ancora dove esiste la doppia via (es. Francia).

Nel quadro di una maggior trasparenza, i dati delle reazioni avverse saranno resi disponibili al pubblico. Già da ora sul portale <http://www.adrreports.eu/> è possibile vedere, sotto forma di dati aggregati, i dati delle reazioni avverse per i medicinali registrati con procedura centralizzata.

Il monitoraggio dei dati raccolti nel database Eudravigilance sarà effettuato dall'Agenzia Europea dei Medicinali in cooperazione con gli Stati Membri, mentre il monitorag-

gio dei dati originati a livello nazionale sarà effettuato dallo Stato Membro coinvolto; queste attività sono finalizzate all'identificazione di cambiamenti di rischi o di nuovi rischi attraverso l'analisi dei segnali, intendendo con questo termine "un'informazione proveniente da una o più fonti, osservazioni ed esperimenti compresi, che lascia supporre l'esistenza di una nuova associazione potenzialmente causale, o di un nuovo aspetto di un'associazione nota, tra un intervento e un evento o una serie di eventi collegati, avversi o benefici, ritenuta sufficientemente probabile da giustificare una verifica". La metodologia per l'identificazione e il processo di gestione del segnale sono stati definiti nel Regolamento di Esecuzione (UE) 520/2012 del 19 giugno 2012 [3] relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo del Consiglio e della Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio.

Da oltre un anno è iniziato un lavoro integrato di analisi delle reazioni avverse presenti in Eudravigilance per l'identificazione precoce di possibili segnali di allarme: ogni Paese europeo deve monitorare le segnalazioni di alcuni farmaci (normalmente quelli in cui è *Rapporteur* o *Corapporteur* per i farmaci a registrazione centralizzata o *Reference Member State* per quelli a registrazione di mutuo riconoscimento). L'esperienza è positiva e permette alle Agenzie nazionali di lavorare in modo sinergico. In Italia, con il coinvolgimento dei Centri regionali di farmacovigilanza, questa attività è stata ulteriormente suddivisa, permettendo all'AIFA di avere un supporto di conoscenza e di competenza da parte delle strutture regionali.

La Commissione Europea potrà richiedere alle Aziende farmaceutiche di mettere in atto dei piani di gestione dei rischi (RMP) e di eseguire studi post-autorizzativi di sicurezza ed efficacia (PASS e PAES), come parte della autorizzazione alla messa in commercio.

Va sottolineato che la nuova legge dà una base legale a una serie di procedure e azioni da parte dell'EMA e delle Agenzie nazionali, che fino ad ora non esisteva. I *Risk Management Plans*, benché contemplati nelle linee guida e nell'*European Risk Management Strategy* (ERMS) con i relativi *work programme* per il 2005-2007 e per il 2008-2009, non erano previsti nella precedente legislazione, così pure i PASS. Non era quindi legalmente possibile prendere provvedimenti verso le Aziende che non ottemperavano alle richieste delle Agenzie (cosa che avveniva con una certa frequenza). Basterà questo per rendere le Aziende più attente alle richieste degli enti regolatori? La legge è uno strumento, ma dipende molto da chi lo usa. La maggiore o minore autorevolezza delle Agenzie non dipende solo dal rigore della legge.

Un'altra novità, forse non sufficientemente apprezzata, è che la legge dà una base legale all'attività di *work sharing*. Da anni è iniziato a livello europeo un lavoro comune sugli PSUR (*Periodic Safety Update Reports*); i principi attivi sono stati divisi tra gli Stati e ogni Agenzia regolatoria conduce la valutazione dello PSUR del principio attivo assegnatole per tutta l'Europa. Naturalmente ogni Paese se lo desidera può eseguire la propria valutazione, e discutere le conclusioni del Paese a cui è stato assegnato il principio attivo. Questo lavoro, per ora limitato agli PSUR, ha un'importanza fondamentale. Prima di tutto perché, sul problema specifico, solo pochi Stati erano in grado di valutare gli PSUR: la grande maggioranza dei Paesi non aveva le forze per fare la valutazione. Ma soprattutto perché questo lavoro di *work sharing* è una prefigurazione di come le Agenzie nazionali potrebbero lavorare insieme: con un coordinamento che permetta di evitare che le Agenzie dei ventisette Paesi europei si occupino degli stessi problemi nello stesso momento, come succede attualmente, con un dispendio di forze enorme e senza la possibilità di approfondire l'analisi.

A livello dell'Agenzia Europea dei medicinali, la struttura che doveva dare pareri sulla sicurezza, il *Pharmacovigilance Working Party* (PhVWP) è stato sostituito con un comitato *ad hoc*, il PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), con il compito di valutare i problemi di sicurezza dei farmaci e di dare pareri al CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*). Quest'ultimo comunque rimane responsabile dei pareri alla Commissione Europea sul profilo beneficio-rischio dei farmaci per uso umano. Il finanziamento del PRAC e delle attività di farmacovigilanza dell'EMA avverrà attraverso il pagamento di tariffe da parte delle aziende per le attività di farmacovigilanza, come, per esempio, la valutazione degli PSUR. Le attività del PRAC sono mol-

to maggiori rispetto al vecchio PhVWP, comprendendo i pareri sui *Risk Management Plans*, sui PASS e sui PAES.

Come previsto dalla nuova legislazione di farmacovigilanza, l'Unione Europea ha introdotto il concetto di "monitoraggio addizionale" per alcuni medicinali che, come dice il termine stesso, saranno sottoposti, da parte delle Autorità regolatorie, a una sorveglianza post marketing ancora più attenta rispetto ad altri, in modo da identificare in tempi più rapidi eventuali nuovi rischi, nell'ottica di migliorare le attività di rilevazione dei segnali di sospette reazioni avverse e soprattutto stimolare la partecipazione di pazienti e operatori sanitari nella segnalazione di queste ultime alle autorità competenti. Viene creata una lista a livello europeo di farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale. Questi medicinali saranno facilmente identificabili perché i loro fogli illustrativi e i riassunti delle caratteristiche del prodotto saranno contrassegnati da un triangolo equilatero nero rovesciato e da un testo esplicativo che invita a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa. L'introduzione del simbolo nero non dovrebbe causare difficoltà sul mercato e nella catena di approvvigionamento poiché le confezioni già in commercio non dovranno essere ritirate ma saranno sostituite gradualmente. Il simbolo consentirà a pazienti e operatori sanitari di identificare facilmente i medicinali che sono sottoposti a monitoraggio addizionale, mentre il testo di accompagnamento li inviterà a segnalare le reazioni avverse mediante gli appositi sistemi nazionali. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato ad aprile 2013 una prima lista di 105 prodotti, individuati dal PRAC e dall'EMA [4]. Tale lista include medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1° gennaio 2011; medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma) e biosimilari per i quali i dati di esperienza post-commercializzazione sono limitati; prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni (è il caso in cui l'azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o autorizzati in circostanze eccezionali (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'azienda non può fornire un set esaustivo di dati); medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Uno sforzo viene fatto per aumentare la trasparenza delle decisioni delle strutture dell'EMA: verranno pubblicate le Agende del PRAC, del CHMP e degli altri comitati, verranno pubblicate le minute delle riunioni, verranno pubblicati degli estratti dei *Risk Management Plans*. L'EMA si doterà di un portale per tutti i farmaci (inizialmente per i farmaci con registrazione centralizzata, poi tutti gli altri) e anche le Agenzie Nazionali dovranno gestire un portale di informazione per i farmaci in uso in quel Paese.

I commenti

La nuova legislazione è stata accolta positivamente in quanto ha recepito e dato valenza giuridica a prassi ormai consolidate tra Aziende ed EMA e Agenzie nazionali; non sono però mancate le critiche per come sono stati affrontati e risolti alcuni problemi, e per quelli che non sono stati affrontati.

Al momento dell'entrata in vigore della nuova legislazione, l'Associazione che raggruppa i bollettini indipendenti sui farmaci (ISDB), l'*Health Action International Europe* e il *Medicines in Europe Forum* hanno espresso un giudizio critico sull'insieme della legge, mettendo in luce i seguenti aspetti, secondo loro negativi:

- l'utilizzazione dei piani di gestione dei rischi (RMP) permetterebbe di fatto alle aziende di richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio per farmaci non completamente studiati, rinviando studi sull'efficacia e sicurezza a dopo la registrazione, facilitando quindi una registrazione anticipata;
- la raccolta e l'interpretazione dei dati di farmacovigilanza è affidata prevalentemente all'industria, con conflitti di interesse evidenti;
- poiché si introducono apposite tariffe per le attività di farmacovigilanza, questa legge rappresenta la fine del finanziamento pubblico dei sistemi di farmacovigilanza.

Faccio solo notare che approvazioni accelerate di farmaci sono state fatte anche quando lo strumento dei RMP non era stato introdotto. La capacità dell'Agenzia Europea di autorizzare sul mercato prodotti che abbiano reali requisiti di efficacia e di sicurezza dipende dalla competenza scientifica dei suoi membri, dalla loro autorevolezza ed indipendenza. Lo strumento dei *risk management plan* può essere molto utile nel

La nuova legislazione è stata accolta per lo più positivamente, ma non sono mancate le critiche per come sono stati affrontati e risolti alcuni problemi e per quelli che non sono stati affrontati.

monitoraggio post-marketing dei problemi di sicurezza. Non è la legge che determina la maggiore o minore debolezza delle autorità regolatorie nei confronti dell'industria. Le organizzazioni firmatarie sottolineano che si è persa un'occasione per condizionare l'autorizzazione all'immissione sul mercato di un farmaco alla dimostrazione di un progresso tangibile per i pazienti rispetto al trattamento in uso, per migliorare la trasparenza sui dati di farmacovigilanza, per permettere analisi indipendenti, per rinforzare l'indipendenza delle autorità sanitarie, per permettere loro di adempiere meglio la missione di salute pubblica.

Queste critiche sono state fatte al momento dell'entrata in vigore della legge; dopo la sua entrata in vigore, le critiche sono venute soprattutto dall'Industria. Le obiezioni dell'industria riguardano sostanzialmente due grandi problemi: la semplificazione e i costi della nuova legislazione. Secondo molte voci, la semplificazione proclamata a parole nella legge non si è tradotta in realtà; inoltre le difficoltà dell'applicazione della nuova legislazione nei vari Paesi europei ha creato enormi difficoltà alle multinazionali. Per inciso, in Italia il decreto di recepimento della nuova direttiva (il regolamento è automaticamente in vigore), a distanza di 15 mesi dalla sua entrata in vigore, non è ancora stato pubblicato: sembra che sia fermo in qualche ufficio del Ministero della Salute, per ragioni che non è dato conoscere. Un'altra obiezione sostanziale dell'industria farmaceutica è quella sui costi: secondo le informazioni raccolte il costo annuo delle nuove tariffe di farmacovigilanza a regime si aggirerà su alcune decine di milioni di euro; questo costo, sostiene l'industria, in un momento di grave crisi economica, sarà particolarmente oneroso. Prestazioni che prima non erano soggette a tariffa lo diventano; per altre, le tariffe aumentano in modo esponenziale. Un costo elevato, a fronte di benefici ancora tutti da dimostrare.

Alcune considerazioni

Nonostante i notevoli passi avanti, restano alcune questioni non adeguatamente affrontate: il ruolo dei Centri Regionali, la trasparenza, l'asimmetria nel rapporto tra le Agenzie e le industrie, e tra Agenzie e cittadini.

Vorrei rapidamente mettere in luce alcuni aspetti interessanti della nuova legislazione, e discutere alcune delle posizioni presentate.

La nuova legge permette la raccolta e trasmissione delle reazioni avverse ad Agenzie nazionali e industria. In questo senso, prende atto delle diverse realtà nazionali. In Italia per esempio, le segnalazioni vanno fatte solamente ai responsabili locali della farmacovigilanza, e sono eccezionali le segnalazioni alle Aziende; in Germania, al contrario, è l'industria che raccoglie e trasmette a Eudravigilance la maggior parte delle segnalazioni e le strutture pubbliche hanno un ruolo marginale. Nella maggior parte dei Paesi europei è ammessa la segnalazione sia alle strutture pubbliche sia all'industria. La nuova legislazione autorizza in tutti i Paesi dell'Unione Europea il doppio canale di segnalazione.

Una carenza della nuova normativa è l'assenza di qualsiasi riferimento ai centri regionali di farmacovigilanza e alle loro attività (collegamento con gli operatori sanitari, informazione indipendente, analisi dei segnali) che costituiscono l'ossatura della farmacovigilanza nei Paesi europei più avanzati in questo campo (es. Francia, Regno Unito, Germania, Svezia, oltre all'Italia). In fase di discussione, in risposta all'obiezione avanzata da molti Paesi su questa carenza, era stato risposto, da parte dei delegati EU, che le modalità di organizzazione della farmacovigilanza nei vari Paesi esulavano dai compiti della nuova legislazione. Anche se formalmente corretta, questa risposta fa intravedere una sottovalutazione della necessità di un'articolazione della farmacovigilanza meno regolatoria e più vicina alla pratica dei medici e alle necessità dei pazienti. Sulla trasparenza, la legislazione europea si mostra oggettivamente troppo timida e reticente. Mettere a disposizione di cittadini e ricercatori solo i dati aggregati delle reazioni avverse, mentre dall'altra parte dell'oceano la *Food and Drug Administration* (FDA) permette a chiunque di scaricare i dati del suo database (tra cui quelli europei) è a mio avviso un grosso autogol dell'Europa. Lo stesso vale per le Agende delle riunioni, per le minute delle stesse, per i sunti dei *Risk Management Plan* e dei PASS: mentre la FDA mette a disposizione i video delle riunioni e pubblica i documenti per esteso, l'EMA affronta un defatigante lavoro di "riassunti", che aumentano il carico di lavoro dei dipendenti e non soddisfano le esigenze dei ricercatori. Sarebbe stato meglio pubblicare integralmente gli RMP e i PASS, togliendo eventualmente i dati "sensibili" (quando ci sono).

Va sottolineato che una criticità non affrontata dalla nuova legislazione, perché apparentemente non è un problema di farmacovigilanza, è quello del mantenimento delle diverse procedure di autorizzazione all'immissione in commercio: nazionale, di mutuo riconoscimento, centralizzata. La gestione quotidiana delle diverse procedure determina effetti perversi, non correggibili, anche per quanto riguarda la sicurezza dei farmaci: l'EMA è responsabile solo dei farmaci a registrazione centralizzata, le Agenzie nazionali dei prodotti con registrazione nazionale e di quelli di mutuo riconoscimento di cui sono *Reference Member State*. L'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei foglietti illustrativi diventa un compito impossibile, e si traduce nella difficoltà (sia per le autorità regolatorie che per le aziende) di prendere tempestivamente misure di salute pubblica.

Un altro punto dolente rimane quello dell'asimmetria che esiste nel rapporto tra le Agenzie e le industrie, rispetto a quello tra Agenzie e cittadini: la voce dei cittadini e dei ricercatori indipendenti è flebile rispetto alla continua, massiccia presenza dell'industria. Nel prendere decisioni regolatorie, le Agenzie nazionali e l'EMA si trovano a fronteggiare obiezioni e controdeduzioni preparate dagli esperti e dagli uffici legali delle multinazionali, che spesso riescono a bloccare, o per lo meno a ritardare, le decisioni restrittive. Questo ritardo nelle decisioni, se permette di mantenere un vantaggio economico per le Aziende, ha un costo sulla salute pubblica (si valuta che il ritardo nella decisione sul rosiglitazone ha significato 300 infarti in più al mese negli USA [5], ed il ritardo nella decisione sul benfluorex ha comportato da 500 a 1000 valvulopatie mortali in Francia [6]). La voce dei cittadini e dei pazienti è ancora troppo flebile; le Agenzie, che dovrebbero essere gli "agenti", cioè i difensori dei cittadini, hanno spesso un ruolo neutrale, da "arbitri". Non si tratta di un problema da risolvere; purtroppo la nuova legislazione non ha fatto passi in avanti in questo ambito.

Oggi è troppo presto per poter valutare i risultati della nuova legislazione, che, come è stato detto, entrerà in vigore completamente nel corso dei prossimi anni. Le considerazioni sopra esposte permettono di dare un primo giudizio, con alcune perplessità, soprattutto sulla adozione di misure di trasparenza troppo timide, e col dubbio che le nuove tariffe e le nuove attività siano realmente capaci di migliorare la sicurezza dei cittadini che usano i farmaci.

Bibliografia

- [1] Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 31 dicembre 2010. REGOLAMENTO (UE) N. 1235/2010 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2010. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_it.pdf. Ultimo accesso 23/09/2013
- [2] Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 31 dicembre 2010. DIRETTIVA 2010/84/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2010. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_it.pdf. Ultimo accesso 23/09/2013
- [3] Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 20 giugno 2012. REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) N. 520/2012 DELLA COMMISSIONE del 19 giugno 2012. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/regolamento_di_esecuzione_ue_n_5202012.pdf. Ultimo accesso 23/09/2013
- [4] AIFA. Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale. Aprile 2012. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/medicinali-sottoposti-monitoraggio-addizionale>. Ultimo accesso 23/09/2013
- [5] Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA* 2010; 304:411-8
- [6] Menard J. Benfluorex: analysis of a drug-related public health crisis. *Diabetes Metab* 2011; 37:169-75

Ricadute aziendali della nuova normativa di farmacovigilanza

Enrico Marchesi, Laura Paola Boga

Consulenti di Farmacovigilanza

KEY WORDS

Pharmacovigilance
Regulations
GVP

Abstract

Year 2012. The new EU pharmacovigilance legislation enforcement in year 2012 represents the biggest change for human medicines in a generation.

With the main objective to enhance promotion and protection of public health by reducing burden of adverse drug reactions and optimising the use of medicines, the new legislation was like an earthquake, in term of economic and human resources and of workload, for both the marketing authorisation holders (MAHs) and competent authorities, which had to adapt previous practices, to implement new activities, to update and prepare procedures and ensure adequate training.

Through the new PSURs (periodic safety update reports), RMP (risk management plan) and PSMF (pharmacovigilance system master file) requirements, the Pharmacovigilance Department is no longer a stand-alone unit of the MAH organization, but requires the involvement and support of the other main departments in the company.

Ensuring individual case safety report collection, evaluation and reporting, as well as preparing periodical reports or managing risk minimization/management plans has become a challenging activity that should be performed according to quality standard and measured for compliance and performance.

In an age of deep economic crisis, the pharmacovigilance strongly impact on MAH organization and budget.

Introduzione

Nell'anno 2012 la farmacovigilanza ha vissuto una fase cruciale della sua storia, in quanto sono stati introdotti dalla legislazione europea numerosi cambiamenti normativi particolarmente innovativi.

L'anno 2012 può essere considerato uno degli anni storici per la farmacovigilanza in quanto sono stati introdotti dalla legislazione europea numerosi cambiamenti normativi che hanno portato una ventata di innovazione nel modo di operare fino ad allora adottato dalle aziende e dalle autorità competenti. Per alcuni versi la nuova legislazione ha dato indicazioni più dettagliate sul modo di operare cercando di creare maggiore uniformità di comportamenti, per altri sono state ampliate le responsabilità nella conduzione delle attività di farmacovigilanza e per altri ancora sono stati inseriti dei nuovi requisiti, tra cui l'applicazione sistematica della attività di assicurazione di qualità, che hanno avuto un notevole impatto non solo sulle attività che le aziende sono tenute e svolgere, ma anche sulla loro struttura organizzativa.

Il fine di tutto ciò è la volontà del legislatore di tutelare maggiormente la salute del cittadino fruitore dei prodotti dell'industria farmaceutica, imponendo alle aziende farmaceutiche norme di comportamento che assicurino attenzione e reattività immediata a situazioni di rischio associate alla somministrazione di farmaci.

A complemento di tutto ciò, in un'ottica di maggiore trasparenza, il legislatore si è anche preoccupato di introdurre richieste o obblighi per portare in luce ed a conoscenza del pubblico tutte le problematiche di sicurezza e le attività ad esse connesse per ridurre al minimo il rischio di insorgenza di reazioni avverse collegate all'uso dei farmaci.

La nuova legislazione

La nuova legislazione è finalizzata alla tutela del cittadino, pertanto i suoi obblighi si applicano non solo alle aziende farmaceutiche, ma anche alle autorità regolatorie europee, compresa l'EMA.

Corrispondenza: Enrico Marchesi, Viale Golgi 80/b, 27100 Pavia, e-mail: enrico.marchesi@gmail.com

La nuova normativa investe sia le attività delle aziende farmaceutiche che quelle delle agenzie nazionali e internazionali.

Essa ha introdotto numerose novità mediante la revisione del regolamento e della direttiva già operanti nella comunità europea e l'introduzione delle buone pratiche di farmacovigilanza in sostituzione del Volume 9A.

Sono stati rivisti ed implementati il Regolamento EC 726/2004 (ora Regolamento EU 1235/2010) relativo alla gestione della farmacovigilanza per i prodotti autorizzati con procedura centralizzata e la Direttiva 2001/83/EC (ora Direttiva 2010/84/UE) relativa alla gestione della farmacovigilanza per i prodotti autorizzati attraverso le altre procedure (mutuo riconoscimento, decentralizzata e nazionale). Le due norme sono state accompagnate da un Regolamento EU di Esecuzione (n. 520/2012) allo scopo di introdurre delle norme transitorie per l'applicazione di quegli articoli del regolamento e della direttiva che normano aspetti critici per la farmacovigilanza.

Con la pubblicazione delle *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP), che a completamento saranno costituite da 16 moduli monotematici, sono state definite in dettaglio le attività da svolgere nelle varie aree della farmacovigilanza, dalla gestione degli eventi avversi, al sistema di qualità, alla *signal detection*, ecc.

Tra le novità legislative, alcune rappresentano solo delle messe a punto su quanto si conosceva e si stava già facendo, mentre altre rappresentano delle espansioni di attività o addirittura di novità, anche se in germe erano già presenti nella legislazione precedente. Tra le prime occorre annoverare:

- l'uso di una terminologia standard, quali l'uso del dizionario MedDRA per la codifica di reazioni/eventi avversi, anamnesi medica, indicazioni terapeutiche e test di laboratorio;
- l'uso di formati standard per i Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR), i Piani di Gestione del Rischio (RMP) e il protocollo, il sommario ed il rapporto finale degli studi PASS (studi post-autorizzativi sulla sicurezza);
- l'adozione della Farmacopea Europea per l'uso di terminologie relative ai prodotti medicinali;
- l'adozione delle nomenclature internazionali ISO (es. codice nazione, unità di misura, forma farmaceutica, via di somministrazione, ecc.);
- il formato ICH E2B(R2) per la trasmissione dei dati di *safety* ad Eudravigilance.

Altre attività erano già definite nella legislazione precedente, ma sono state ulteriormente dettagliate ed ampliate, per esempio è stata introdotta la richiesta di espandere l'analisi dei dati di sicurezza ad ulteriori informazioni o è stato posto l'obbligo legislativo ad attività per le quali v'era solo un invito dell'EMA alle aziende farmaceutiche.

Tra queste attività vanno annoverate:

- la valutazione del rischio beneficio introdotta nel nuovo formato degli PSUR;
- la valutazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio inserite nel RMP;
- l'obbligo di presentare un RMP per tutti i prodotti per i quali viene richiesta una nuova autorizzazione o un'estensione di autorizzazione;
- l'obbligo legislativo di popolare il database dei prodotti (EVMPD) dell'EMA con le informazioni dei prodotti medicinali autorizzati nella comunità europea allargata (cioè dei 28 stati membri più Liechtenstein, Norvegia ed Islanda);
- l'obbligo per le autorità regolatorie di analizzare i dati di safety contenuti nel database Eudravigilance ai fini della *signal detection*, attività che verrà successivamente estesa a tutte le aziende farmaceutiche;
- l'estensione dell'obbligo di notifica delle reazioni avverse non gravi, non validate da un operatore sanitario oppure serie attese originate da Paesi extra-europei.

Tra le novità assolute vanno annoverate:

- l'introduzione e la gestione del *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF) in sostituzione della Descrizione Dettagliata del Sistema di Farmacovigilanza (DDPS);
- il coinvolgimento dell'Assicurazione di qualità in tutte le attività di farmacovigilanza;
- la valutazione e misurazione della qualità e delle prestazioni nelle attività di farmacovigilanza, con l'introduzione degli indicatori di performance.

L'impatto sulle società farmaceutiche

Il Servizio di farmacovigilanza delle aziende farmaceutiche ha dovuto rispondere alle richieste della nuova legislazione adeguando le attività già consolidate ed implemen-

La nuova legislazione richiede l'adeguamento di attività già consolidate e l'implementazione di nuove, aggiornando le procedure e istruendo adeguatamente il personale addetto.

tandone di nuove, aggiornando procedure e istruzioni operative ed istruendo adeguatamente il personale addetto: tutto ciò ha comportato un grosso impegno da parte delle aziende in termini di tempo e di personale. La nuova legislazione ha dato luce al Servizio di FV che ricopre una posizione strategica in azienda e che richiede il supporto e il coinvolgimento di altre funzioni aziendali per lo svolgimento delle attività di routine. L'introduzione dell'obbligo di riportare alle autorità regolatorie europee anche i casi di reazioni avverse non serie europee, serie attese extra-europee e quelli da fonti non mediche ha praticamente duplicato il tempo/uomo da dedicare a questa attività. In aggiunta, l'introduzione dell'obbligo di raccolta e valutazione di casi di abuso, misuso, sovradosaggio, uso al di fuori dei termini di autorizzazione di un medicinale ('off-label'), esposizione occupazionale e mancanza di efficacia, oltre ai già noti gravidanza ed allattamento, anche se non associati ad evento avverso, ha ulteriormente aggravato l'impegno degli addetti alla farmacovigilanza nelle aziende.

L'inserimento negli PSUR della valutazione separata dei rischi e dei benefici e della loro valutazione congiunta ha più che raddoppiato le risorse da dedicare a questa attività. In pratica l'impegno alla produzione di questi documenti vede coinvolte anche altre aree aziendali che si trovano improvvisamente ad affrontare novità legislative non previste e per le quali necessitano di essere istruiti adeguatamente per poter rispondere pienamente a quanto è loro richiesto. La preparazione di un rapporto di aggiornamento periodico è diventata così complessa che spesso richiede di identificare un coordinatore per tale attività.

Novità anche a carico dei *Risk Management Plan*, con nuovi formati e l'obbligo di valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio proposte ed eventualmente introdurre di nuove (qualora quelle precedentemente identificate non si siano dimostrate efficaci). Queste misure possono talora essere complesse da analizzare e quindi anche per queste attività le aziende devono prevedere delle risorse qualificate aggiuntive.

L'inserimento ed il mantenimento delle informazioni relative ai prodotti medicinali di cui l'azienda è titolare ha comportato lo scorso anno un notevole sforzo organizzativo, specialmente a carico del Regolatorio e della Farmacovigilanza aziendale, che hanno dovuto raccogliere, ordinare e riportare le informazioni nel database EVMPD. Inoltre, una volta completato l'inserimento iniziale, l'impegno permane in quanto le informazioni inserite devono essere mantenute costantemente aggiornate ed il database deve essere popolato con le informazioni relative alle nuove specialità medicinali autorizzate successivamente o con i vari aggiornamenti degli RCP (riassunti delle caratteristiche del prodotto) approvati o con le informazioni circa la QPPV (qualified person responsible for pharmacovigilance) e la localizzazione del PSMF. Anche se l'impegno per questa attività può sembrare minore, esso richiede personale specializzato specifico con un impatto importante in termini di risorse.

L'obbligo di analizzare i dati delle reazioni avverse contenuti nel database Eudravigilance ai fini della *signal detection* rappresenta un ulteriore aggravio per le società farmaceutiche. Questa attività, pur se prevista dal Regolamento 520/2012 non è ancora stata attivata per un ritardo nell'implementazione del sistema di Eudravigilance. L'EMA comunicherà quando sarà possibile effettuare tali analisi e le relative modalità. Anche per questa attività è necessario che le aziende abbiano a disposizione personale specializzato con conoscenze statistiche, che dovranno quindi identificare ed istruire oppure potranno utilizzare soluzioni esterne all'azienda.

Tra gli obblighi nuovi previsti dalla legislazione figura l'introduzione e la gestione del *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF). Questa attività richiede il coinvolgimento e contributo costante di varie aree funzionali delle aziende in quanto a preparazione e suo successivo mantenimento. Il PSMF è definito come un documento "vivo" in continua evoluzione, che deve essere però sempre disponibile, nella versione più aggiornata, in quanto può essere richiesto dall'Autorità Competente e deve essere fornito entro 7 giorni. Le funzioni coinvolte nella gestione di questo documento sono normalmente, oltre alla farmacovigilanza, il Regolatorio aziendale per i prodotti di cui l'azienda è titolare AIC nei vari Paesi della comunità europea allargata, il Marketing e/o Affari Legali per i contratti con partner esterni europei ed extra-europei, l'Assicurazione di Qualità per gli audit interni ai sistemi di farmacovigilanza ed esterni ai partner

commerciali, la Direzione Medica per gli studi clinici e l'*Information Technology* per i database ed i vari software utilizzati in farmacovigilanza. Il coinvolgimento di tutte queste aree necessita di un coordinamento che la nuova legislazione ha posto in capo alla QPPV. Inoltre per le aziende titolari di tipologie diverse di prodotti (es. vaccini o emoderivati) è auspicabile mantenere un PSMF differente per ogni tipologia (sistemi di FV diversi). Tutto ciò si traduce in un aggravio di lavoro sia per la farmacovigilanza in primis ma anche per altre funzioni aziendali interessate.

Le attività di Assicurazione di Qualità estese in modo perentorio alla farmacovigilanza con il modulo I delle GVP rappresentano un impegno notevole in termini di risorse. Molte aziende, pur essendo dotate di personale qualificato per le attività di assicurazione di qualità, spesso dedicato alla produzione o allo sviluppo clinico, non sono dotate di personale specializzato in farmacovigilanza. Diventa pertanto improrogabile qualificare il personale esistente anche per queste attività o acquisire personale specializzato dall'esterno. Ciò si traduce ovviamente in un aggravio di costi ed un aumentato carico di lavoro.

Infine, gli indicatori di 'performance' e di 'compliance' per le attività di farmacovigilanza introdotte mediante il Regolamento 520/2012 e dettagliate nella GVP XVI, attualmente ancora in bozza, ma concettualmente valida e la cui pubblicazione è attesa entro la fine del corrente anno 2013, richiedono un ulteriore impegno per il personale della farmacovigilanza e/o dell'assicurazione di qualità in funzione dell'attribuzione aziendale di tale responsabilità. La necessità di monitorare costantemente tutte le attività di farmacovigilanza per introdurre quei correttivi eventuali al fine di migliorarne la performance si aggiunge alla necessità di tenere sempre sotto controllo il sistema di farmacovigilanza mediante audit programmati sulla base del rischio. Ovviamente questa ulteriore attività si aggiunge a quella che già grava sul personale che in azienda dovrà svolgere questi controlli. È difficile qui stabilire quante risorse devono essere dedicate alla gestione di tali indicatori essendo questi legati alla loro numerosità, alla complessità organizzativa aziendale ed alle attribuzioni di responsabilità per la loro gestione.

Conclusioni

La nuova normativa ha introdotto non solo delle regole più restrittive per la conduzione di attività prima routinarie, ma anche delle novità onerose per le aziende in termini di risorse economiche ed umane da dedicare alla farmacovigilanza.

Le nuove normative hanno rappresentato una svolta molto importante nel modo di condurre la farmacovigilanza rispetto al passato, il tutto focalizzato alla tutela della salute dei pazienti. Esse hanno dato maggiore visibilità alla farmacovigilanza in azienda prevedendo per essa sia un coinvolgimento attivo nelle varie attività aziendali sia la possibilità/necessità di avvalersi del contributo e della collaborazione delle altre funzioni aziendali.

Queste norme hanno introdotto non solo delle regole più restrittive per la conduzione di quelle attività che fino a ieri erano entrate nella routine, ma hanno anche introdotto delle novità molto onerose per le aziende in termini di risorse economiche ed umane, da dedicare alle attività di farmacovigilanza. Per le aziende ciò si è tradotto e si traduce sia nella necessità di qualificare ulteriormente il personale che svolge attività di farmacovigilanza, sia di aumentare l'organico dedicato alla farmacovigilanza, ma anche in un adeguamento di risorse per quelle funzioni che contribuiscono ad essa in modo significativo. In aggiunta a ciò, le risorse che erano già presenti prima dell'introduzione delle nuove regole, hanno visto aumentare il carico di lavoro, con l'onere di creare nuove procedure per coprire gli aspetti nuovi della legislazione e di aggiornare le procedure esistenti e tutti i contratti con i partner per renderli consoni alle nuove regole.

Risulta pertanto facile intuire come tutto ciò influisca sugli aspetti organizzativi, sulle risorse da dedicare in termini di tempo/uomo e forza lavoro per le società farmaceutiche. In un momento di crisi del lavoro, queste nuove regole vanno contro tendenza e richiedono un investimento significativo nell'organico dell'azienda farmaceutica.

La gestione del rischio clinico nella strategia della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera

Piera Polidori, Raffaella La Russa, Concetta Di Giorgio, Silvia Adami

SIFO, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici Territoriali

KEY WORDS

Clinical risk management
Risk identification
Patient safety
Training

Abstract

Clinical risk management is an approach to improve the quality and safe delivery of health care by placing special emphasis on the identification of circumstances that put patients at risk of harm and by acting to prevent or control those risks. The consequences for the patient, as a result of mismanagement of care, range from the possible extension of hospitalization to a worsening of health state. In the last decades risk culture related to medication errors due to events which are potentially harmful to patients has grown. For this reason, SIFO, Italian Society of Hospital Pharmacists and Territorial Pharmaceutical Services, works to the many initiatives that the Department of Health promotes. SIFO, thanks to the work of the Clinical Risk Management Area, aims to promote the growth of the hospital pharmacists oriented to patient safety; gives continuity to the Company's collaboration with the institutions for the implementation and execution of programs on clinical risk and the chemical and biological risk; develops tools for the evaluation of clinical risk through training, strengthening collaboration between SIFO's cultural areas on the management of drugs and medical devices; implements the technical standards related to the process of drug and device vigilance in the Italian Regions; participates in the implementation of pharmacovigilance projects and post-marketing safety studies promoted by AIFA; assesses the possibility of collaboration with the "Committee for the evaluation of the Pharmacovigilance Risk" for the reporting of particular risk factors associated with drugs and therapies and the development of recommendations for patient safety. The clinical risk management is a process that aims at a continuous improvement of clinical practice to make it more secure, identifying risks for patients and getting to their reduction, where possible.

Introduzione

La corretta gestione dei farmaci e dei dispositivi medici assicura la qualità dell'assistenza sanitaria e la sicurezza delle cure erogate.

Il rischio clinico può essere definito come la possibilità che ha un paziente di rimanere vittima di un evento avverso, cioè di subire un qualsiasi danno o disagio, imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche ricevute [1]. Le conseguenze a cui un paziente può andare incontro vanno dal possibile prolungamento del periodo di degenza, ad un peggioramento delle condizioni di salute fino ad arrivare, talvolta, alla morte. Il Sistema Sanitario moderno è una rete assai complessa per via dei numerosi elementi umani e tecnologici che lo compongono. Pertanto non si può considerare esente da possibili incidenti e rischi nei confronti dei quali devono essere attuate misure di prevenzione e di gestione al fine di migliorare la sicurezza dei pazienti. La corretta gestione dei farmaci e dei dispositivi medici (DM) in tutte le sue fasi, dall'acquisizione alla somministrazione, assicura la qualità dell'assistenza sanitaria e quindi la sicurezza delle cure erogate [2-7].

Negli ultimi decenni è cresciuta la cultura del rischio correlato agli errori di terapia farmacologica quale causa di eventi potenzialmente dannosi per i pazienti. Dati di letteratura segnalano un'alta frequenza di errore sia in ospedale che nel territorio, cosicché, negli ultimi anni, le autorità regolatorie si sono impegnate a ricercare idonee soluzioni organizzative, formative e di prevenzione [8-13]. Per questi motivi la gestione del rischio clinico diventa sempre di più elemento fondamentale della *Clinical Governance*, inclusa nella programmazione ministeriale e nei piani dei servizi sanitari regionali.

Corrispondenza: Piera Polidori, indirizzo: Via Sferracavallo 148/D, 90148 Palermo, e-mail ppolidori@ISMETT.edu

Molti errori di terapia sono legati a una carenza nelle informazioni relative ai farmaci e alle terapie, specialmente nelle fasi di prescrizione e di somministrazione; altri errori sono riconducibili all'uso inappropriato dei DM.

I farmacisti ospedalieri e territoriali contribuiscono all'erogazione di terapie sicure e appropriate, a supporto del medico e dell'infermiere e a garanzia della sicurezza del paziente.

La SIFO da molti anni è attiva nella prevenzione del rischio clinico, attraverso l'istituzione dell'area scientifico-culturale dedicata e attraverso la collaborazione alle molteplici iniziative promosse dal Ministero della Salute. La SIFO ha infatti collaborato alla stesura delle principali raccomandazioni ministeriali relative alla prevenzione del rischio clinico e ha condotto un programma di verifica dell'implementazione della raccomandazione numero 7: *“Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivato da errori di terapia farmacologica”*.

Documento programmatico SIFO

Il Documento Programmatico SIFO comprende la pianificazione dell'attività della società. Uno dei dodici punti programmatici è la “Sicurezza delle tecnologie e gestione del rischio clinico”.

È ormai noto che tra gli interventi maggiormente efficaci per ridurre gli errori di terapia vi è quello di promuovere la formazione continua degli operatori. Gli obiettivi presentati nel Documento Programmatico SIFO per il quadriennio 2012-2016 circa la sicurezza delle tecnologie e la gestione del rischio mirano, pertanto, a favorire la crescita della rete dei farmacisti ospedalieri e territoriali orientati alla sicurezza dei pazienti. La SIFO intende dare continuità alla collaborazione con le istituzioni per l'attuazione e l'implementazione dei programmi sul rischio clinico e sul rischio chimico e biologico; sviluppare strumenti per la valutazione del rischio attraverso corsi di formazione; rafforzare le collaborazioni tra le aree culturali SIFO sul tema della gestione dei farmaci e dei DM in sicurezza; implementare gli standard tecnici SIFO relativi al processo di farmaco- e dispositivo-vigilanza nelle Regioni italiane. Infine, la società partecipa attivamente alla definizione di progetti di farmacovigilanza attiva e di studi di sicurezza post-commercializzazione.

Nell'attuale contesto sanitario, soggetto a sempre crescenti tagli della spesa e a una continua evoluzione delle terapie, risulta requisito indispensabile garantire terapie farmacologiche di elevata sicurezza per il paziente.

Progetti SIFO per la gestione del rischio clinico

La SIFO investe risorse in progetti ed eventi formativi per la diffusione ai farmacisti ospedalieri e territoriali di metodiche di valutazione e prevenzione del rischio clinico.

Da alcuni anni la SIFO ha attivato numerosi progetti ed eventi formativi finalizzati a fornire ai farmacisti ospedalieri e territoriali metodiche di misurazione, controllo e prevenzione del rischio clinico allo scopo di fornire ai farmacisti partecipanti la percezione del proprio ruolo nella gestione dei rischi legati al farmaco e progettare percorsi attuabili per un'efficace gestione del rischio. In linea con il Documento Programmatico 2012-2016 e con lo scopo di dare continuità alle iniziative realizzate nel quadriennio passato, si vuole sempre più sviluppare la cultura della gestione del rischio clinico attraverso la creazione di una rete nazionale di farmacisti SIFO all'interno della quale promuovere progetti specifici e momenti di formazione mirati ad armonizzare le competenze e le conoscenze dei propri soci. Il risultato atteso è l'affermazione della figura del farmacista negli ospedali e nelle ASL quale professionista di riferimento per clinici, infermieri e altri professionisti della salute, relativamente all'impiego sicuro dei farmaci e dei DM.

Di seguito vengono riportati i progetti specifici che la SIFO ha già sviluppato e intende portare avanti per implementare le attività legate alla gestione del rischio clinico.

Prosecuzione delle tappe dell'Evento Formativo “Analisi del rischio. Strumenti di valutazione”

La Carta europea dei diritti del malato sancisce il diritto alla sicurezza, esplicitato nel diritto a non subire danni derivanti dal cattivo funzionamento dei servizi sanitari e da errori medici e nel diritto di accedere a servizi ed a trattamenti sanitari che garantiscano un elevato standard di sicurezza. La sicurezza va considerata come uno dei processi chiave della qualità delle prestazioni. L'Area Rischio Clinico e l'Area Qualità della SIFO stanno lavorando su un programma di sviluppo di un sistema coordinato di attività e attori che consenta un'approfondita conoscenza degli strumenti di valutazione del rischio clinico. Attraverso una maggiore conoscenza di questi importanti strumenti e

grazie alla loro applicazione sul campo, sarà possibile effettuare interventi più mirati ed efficaci, all'interno delle proprie strutture, in tema di prevenzione del rischio e miglioramento della qualità dei servizi erogati.

Gli obiettivi dell'evento sono sviluppare conoscenze in ambito del sistema di gestione qualità, attraverso la pianificazione delle attività, la gestione delle risorse, il monitoraggio continuo, la rintracciabilità dell'operato; sviluppare metodologie di valutazione di rischio clinico per la classificazione degli errori e per l'individuazione delle priorità; favorire l'applicazione di tali strumenti in modo da rendere più facile interventi preventivi all'interno delle proprie strutture nelle fasi/zone di maggior criticità e a più alta possibilità di errori; consolidare la rete di referenti di qualità e rischio che favoriscano l'implementazione delle buone pratiche di gestione organizzativa e professionale.

Progetto "Segnalazioni errori di terapia"

Il progetto "Segnalazione errori di terapia" dell'Area Rischio Clinico ha l'obiettivo di favorire la segnalazione degli incidenti, dei near miss, degli errori di terapia, riguardanti sia farmaci che DM, al fine di diffonderne la conoscenza e fornire gli strumenti per evitare che possano riaccadere. In particolare, il progetto, avviato alla fine del precedente quadriennio (2008-2012), si propone di promuovere l'uso sicuro dei farmaci e DM e indagare sulle possibili cause di errori, attraverso la creazione di un modello simile a quello americano del *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP).

Il progetto prevede la compilazione online, in forma anonima, della scheda di segnalazione spontanea "Errore di terapia", direttamente sul sito della SIFO. La scheda, alla cui stesura hanno partecipato diversi farmacisti dell'Area, è costituita da tre sezioni. La prima sezione focalizza l'attenzione sul contesto in cui è avvenuto l'errore (**Figura 1**) e serve ad inquadrare quando e dove si è verificato l'errore e in quale fase di gestione del farmaco o del DM.

La sezione 2 (**Figura 2**) entra nel merito dei dettagli dell'errore, invitando il segnalatore a descrivere brevemente l'errore e il farmaco o il DM che lo ha causato e quindi specificare se l'evento è evitato o è arrivato al paziente, e da chi è stato intercettato. Nella sezione 3 si chiede di rispondere sulle cause dell'errore e sulle conseguenze e sugli interventi specifici messi in atto dopo l'evento, sulle misure di prevenzione attuate prima e dopo l'evento (**Figura 3**).

Le segnalazioni rilevate (periodo Novembre 2011 - Dicembre 2012) sono state 31 e riguardavano farmaci in diverse fasi di gestione del farmaco, dallo stoccaggio alla

Figura 1
Scheda di segnalazione
"Errore di terapia": sezione 1.

<p>1. RIFERIMENTI AL CONTESTO IN CUI È AVVENUTO L'ERRORE</p> <p>1.1 Sede di lavoro del compilatore: <input type="checkbox"/> ospedale <input type="checkbox"/> territorio</p> <p>Regione in cui è avvenuto l'errore _____</p> <p>1.2 Quando si è verificato l'errore?</p> <p>1.3 Dove si è verificato l'errore? (specificare la tipologia di struttura):</p> <p><input type="checkbox"/> farmacia (specificare il settore): _____</p> <p><input type="checkbox"/> reparto (specificare): _____</p> <p><input type="checkbox"/> DH/DS (specificare): _____</p> <p><input type="checkbox"/> Sala operatoria (specificare): _____</p> <p><input type="checkbox"/> Ambulatorio (specificare): _____</p> <p><input type="checkbox"/> Territorio (specificare): _____</p> <p><input type="checkbox"/> altro (specificare): _____</p> <p>1.4 In quale delle seguenti fasi si è verificato l'errore?:</p> <p><input type="checkbox"/> approvvigionamento</p> <p><input type="checkbox"/> immagazzinamento/conservazione</p> <p><input type="checkbox"/> prescrizione</p> <p><input type="checkbox"/> trascrizione</p> <p><input type="checkbox"/> preparazione</p> <p><input type="checkbox"/> distribuzione</p> <p><input type="checkbox"/> somministrazione/utilizzo</p> <p><input type="checkbox"/> monitoraggio</p> <p><input type="checkbox"/> altro.....</p>

Figura 2
 Scheda di segnalazione
 "Errore di terapia": sezione 2.

2. DETTAGLI DELL'ERRORE

2.1 Breve descrizione dell'errore da farmaco o DM. (Cos'è successo?)

2.2 Descrizione del farmaco o del DM che ha causato l'errore

FARMACO:
 Principio attivo _____
 Nome commerciale _____
 Dosaggio _____
 Forma Farmaceutica _____

DISPOSITIVO MEDICO:
 Descrizione _____
 Destinazione d'uso _____
 Codice Dispositivo _____
 Fabbricante e/o Distributore _____
 CND _____

2.3 L'errore:
 è emerso dopo l'utilizzo del farmaco o del DM sul paziente?
 è stato scoperto prima di raggiungere il paziente (evento evitato)?

2.4 Com'è stato scoperto o intercettato l'errore?

2.5 Da chi è stato scoperto o intercettato l'errore?
 farmacista
 infermiere
 medico
 tecnico
 paziente
 altro (specificare): _____

Figura 3
 Scheda di segnalazione
 "Errore di terapia": sezione 3.

3. CAUSE, CONSEGUENZE DELL'ERRORE E MISURE DI PREVENZIONE

3.1 Sai indicare le cause dell'errore? Si No
 Se Sì, specificare:
 1. Errore di trascrizione
 2. Preparazione farmaco errata
 3. Comunicazione
 4. Etichetta errata
 5. Dispensazione errata
 6. Errore di prescrizione
 7. Somministrazione errata
 8. Allergia al farmaco o al DM
 9. Farmaco/DM non disponibile
 10. Farmaco/DM scaduto
 11. Errore di registrazione in cartella
 12. Altro
 13. Farmaco/DM errato

3.2 Sei a conoscenza di eventuali conseguenze per il paziente?
 Errore che non ha raggiunto il paziente
 Errore senza danno
 Errore con danno
 Errore fatale

3.3 Sai se, a seguito dell'evento, si sono rese necessarie procedure e/o interventi specifici?
 nessun intervento richiesto
 incremento monitoraggio
 intervento chirurgico
 ulteriori esami di laboratorio
 specifici trattamenti farmacologici
 altro

3.4 Sai se erano state definite prima dell'errore delle misure di prevenzione o se erano in vigore procedure specifiche?
 Sì No Se Sì, specificare:

3.5 Dopo l'evento, sono state attuate misure di prevenzione al fine di evitare il ripetersi dello stesso errore?
 Sì No Se sì, descrivere

3.6 In caso negativo, tu e i tuoi colleghi pensate di attuare delle misure di prevenzione?
 Sì No Se sì, precisare

Tabella 1 Segnalazioni di errori terapeutici.

Farmaco	Descrizione errore	Com'è stato intercettato l'errore?	Chi ha intercettato l'errore	L'errore è arrivato al paziente?
Procabazina (NATULAN) cps 50 mg	Prescritto NATULAN al posto di NAVELBINE 30 mg cps	1. Il dosaggio prescritto non corrisponde a quello del Natulan cps in commercio 2. Il paziente era già in terapia con Navelbine cps ed ha segnalato al farmacista che la confezione del farmaco che assumeva era diversa	Farmacista e paziente	no
Oxaliplatino 150 mg	L'oxaliplatino è stato diluito in NaCl 0,9%, anziché in S.Glu 5% come riportato in etichetta e prescrizione	L'errore è arrivato in reparto. Il medico addetto alla verifica delle preparazioni secondo prescrizione medica ha evidenziato l'errore	Medico	no
Piperacillina/tazobactam (TAZOCIN) 2 g+0,5 g	Consegnate le fiale da 2,5 anziché da 4,5	Durante il controllo dei medicinali nella cesta	Farmacista	no
Glargine Lantus 100U/ mL	Consegnata insulina glulisina	Ricontrollando la richiesta	Farmacista	no
Mepivacaina Recordati 2% 5 ml fl	Distribuito al posto di Bupivacaina Recordati (errore LASA)	In Sala Operatoria prima di essere somministrato in epidurale ad una paziente che doveva subire taglio cesareo	Infermiere	no
sulbactam/ampicillina (UNASYN) 500 mg*1 g	Consegnata a paziente la forma intramuscolare mescolata a quella endovenosa	L'errore è stato rilevato al momento del controllo serale delle ricette e il paziente è stato avvertito in tempo	Farmacista	no
Etilefrina cloridrato (Effortil) 10 mg iniettabile	Confusione con Catapresan (Clonidina)	Durante il casuale controllo della fiala da parte di un secondo operatore nella fase di allestimento del farmaco	Infermiere	no
Insulina Lantus	L'infermiera ha chiesto alla farmacia Lantus anziché Lansox	Il farmacista, analizzando la richiesta motivata, ha ritenuto la motivazione non corretta e ha contattato l'infermiera chiarendo l'errore	Farmacista	no
Darbapoetina (Aranesp) 30 mcg	Prescritto Aranesp 30 sir.- medicinale erogato in DPC- erroneamente digitato su piattaforma web Aranesp 300-consegnato alla farmacia 300 - dispensato al paziente 300 - somministrato sir 300	Casualmente dal farmacista che ha allertato il paziente (il farmaco era già stato somministrato) ed ha contattato lo specialista nefrologo prescrittore	Farmacista	sì

distribuzione e alla preparazione. Gli errori sono avvenuti in ambito ospedaliero in misura superiore all'80% rispetto al territorio. Di seguito si riportano alcune segnalazioni a titolo esemplificativo (**Tabella 1**).

Attraverso lo studio delle segnalazioni si cercherà d'individuare le potenzialità di rischio all'interno della farmacia e nei reparti, nei Day Hospital, negli ambulatori, nei distretti territoriali con lo scopo di elaborare delle linee guida/raccomandazioni che illustrino le misure e gli strumenti di prevenzione.

Progetto "Fattori di confondimento da confezionamento e/o documentazione del farmaco"

La qualità del confezionamento e la completezza delle informazioni contenute nella documentazione dei farmaci (foglietto illustrativo e scheda tecnica) sono un requisito importante e imprescindibile per garantirne l'utilizzo sicuro. Frequentemente i farmacisti ospedalieri e territoriali vengono interpellati da pazienti, medici e infermieri per rispondere a quesiti su informazioni poco chiare, incomplete o assenti riportate sul confezionamento primario e/o secondario o sulla documentazione del farmaco.

Altre volte, durante le fasi di distribuzione o di allestimento dei farmaci, lo stesso farmacista non trova riscontro ai suoi quesiti né sul foglietto illustrativo né sulla scheda tecnica dei farmaci. Ad esempio, in alcuni foglietti illustrativi mancano informazioni circa la stabilità del farmaco una volta aperta la confezione, oppure informazioni essenziali per la conservazione, la ricostituzione e la diluizione, mentre in alcuni confezionamenti primari relativi a flaconi o fiale non è riportato il volume, pertanto l'individuazione della concentrazione del farmaco non è immediata. Questa carenza viene colmata attraverso una ricerca bibliografica, la consultazione di testi o di database specifici o attraverso richieste inviate alla direzione medica della ditta produttrice.

Riguardo al confezionamento dei farmaci si riscontrano fattori di confondimento dovuti alla somiglianza dei flaconi o alla mancanza dei codici colore per i diversi dosaggi e

Figura 4
Segnalazioni pervenute
suddivise per tipologia.

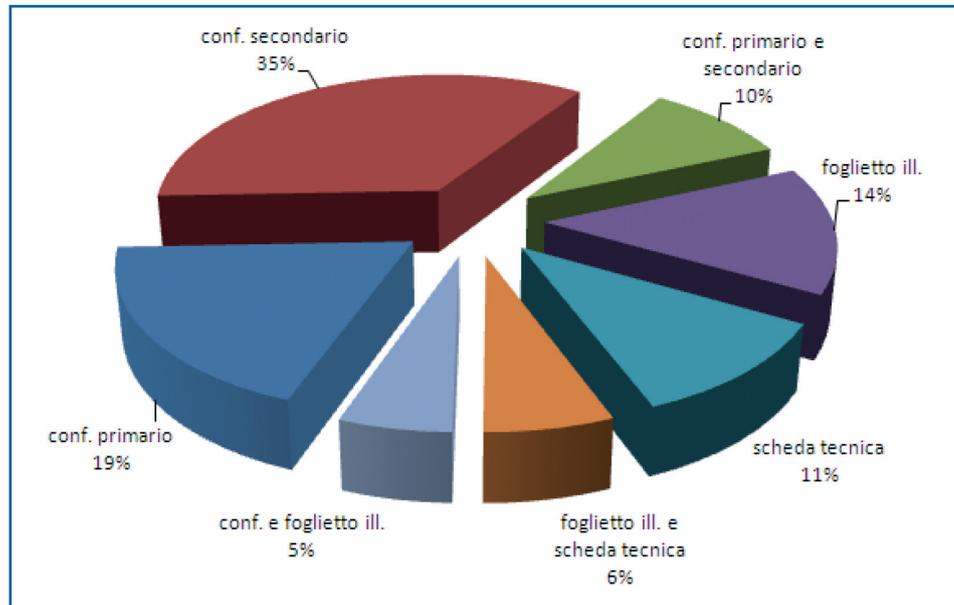
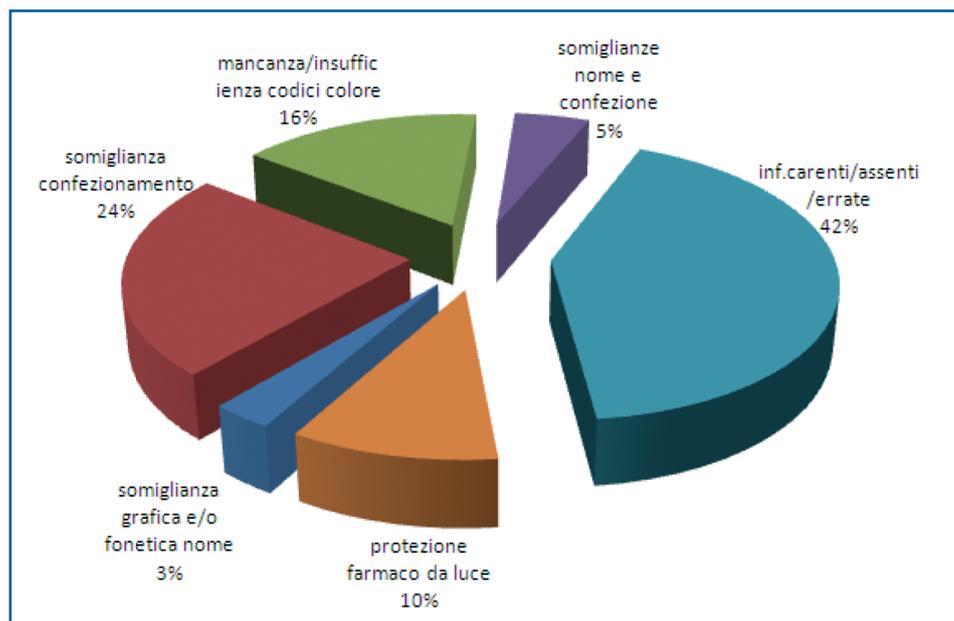


Figura 5
Segnalazioni pervenute sul
confezionamento.



molti farmaci fotosensibili per uso intramuscolare o endovenoso sono confezionati in fiale non oscurate.

Il progetto “Fattori di confondimento da confezionamento e/o documentazione del farmaco” dell’area Rischio Clinico, iniziato nel precedente quadriennio e appena conclusosi, ha avuto l’obiettivo di raccogliere e verificare le segnalazioni su tutti i fattori di confondimento che possono causare errori che coinvolgono sia il personale sanitario che prescrive, prepara e somministra i farmaci, sia i malati e i loro parenti che si trovano a dover dosare, preparare e somministrare le terapie a domicilio.

I farmacisti, soci SIFO, hanno segnalato tramite la compilazione online della “scheda di segnalazione”, disponibile sul sito della SIFO (www.sifoweb.it) [14]. Per l’analisi delle segnalazioni è stato impiegato il sistema di elaborazione automatico Surveymonkey.

Complessivamente sono pervenute 244 segnalazioni, di cui 46 riguardanti il confezionamento primario, 85 il confezionamento secondario, 23 il confezionamento sia primario che secondario, 35 il foglietto illustrativo, 27 la scheda tecnica, 15 riguardanti

sia foglietto illustrativo che scheda tecnica e 13 riguardanti sia il confezionamento che il foglietto illustrativo (**Figura 4**).

Relativamente al confezionamento, le segnalazioni pervenute riguardavano la somiglianza grafica e/o fonetica del nome (3%), la somiglianza nel confezionamento di medicinali diversi o prodotti dalla stessa azienda o da aziende diverse (24%), la mancanza/insufficienza di codici colore per dosaggi diversi di uno stesso medicinale (16%) e la somiglianze sia nel nome che nella confezione (5%), informazioni carenti, assenti o errate (42%) e segnalazioni relative alla protezione del farmaco dalla luce (10%) (**Figura 5**).

Le classi di farmaci implicate erano numerose, fra cui antineoplastici (gemcitabina, irinotecan, carboplatino, clorambucile, ciclofosfamide, methotrexate, etc.), elettroliti (calcio cloruro, sodio cloruro, potassio aspartato), antibiotici (ampicillina, cefazolina, cefoxitina, ceftazidime, mepivacaina, ciprofloxacina, tigeciclina), antipsicotici (clozapina, aloperidolo).

Nelle schede tecniche/foglietti illustrativi sono state riscontrate: carenze di informazioni o di avvertenze in generale (59%) e per particolari patologie (32%), e la mancanza del foglietto illustrativo (9%).

Il progetto ha evidenziato la necessità da parte dell'Industria Farmaceutica di porre più attenzione a questi aspetti durante la fase d'immissione in commercio dei medicinali e, al tempo stesso, l'esigenza di controlli più accurati da parte degli organi preposti. Inoltre, dalla lettura delle segnalazioni si evidenzia come e quanto sia importante l'intervento del farmacista ospedaliero e territoriale nell'individuazione dei fattori di confondimento e nella prevenzione degli errori di terapia.

I dati approfonditi verranno condivisi con il Comitato Scientifico SIFO e, successivamente, trasmessi al Ministero della Salute e all'AIFA. Per permettere la prosecuzione delle segnalazioni da parte dei colleghi, si ritiene opportuno attivare un osservatorio permanente e, quindi, coinvolgere sia i colleghi a livello europeo che l'EMA, organismo centrale di riferimento su tali problematiche.

Avvio del progetto “Sviluppo di check list come metodo di valutazione del rischio clinico”

Le *check list* sono uno strumento indispensabile a sostegno della sicurezza, degli standard di qualità e dei processi di comunicazione, in grado di contrastare i possibili fattori di fallimento. L'Area Rischio Clinico ha previsto un progetto che consenta ai farmacisti interessati di sviluppare *check list* specifiche su stoccaggio, prescrizione, dispensazione, preparazione e somministrazione per favorire la sicurezza nell'utilizzo dei farmaci e dei DM. Questo consentirà di sviluppare modelli che i farmacisti possono utilizzare come guida per l'esecuzione dei controlli nella pratica clinica quotidiana.

Sono state raccolte numerose *check list*, grazie alla rete dei farmacisti SIFO, riguardanti diverse attività di prevenzione e controllo dei rischi ed è attualmente in corso di elaborazione un manuale per l'elaborazione di *check list*, con numerosi esempi raccolti che possono essere utilizzati in diversi punti critici del percorso del farmaco per migliorare la sicurezza dei processi assistenziali.

Elaborazione e diffusione di un manuale sulla FMEA

Nell'ambito del programma dell'Area Rischio Clinico, è prevista l'elaborazione e la diffusione di un Manuale sulla FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*), tecnica di valutazione del rischio clinico, che offre maggiori spunti di valutazione e permette un approccio proattivo. Essa prevede l'analisi della letteratura, la raccolta della documentazione ed eventuali interviste.

Il processo viene scomposto in macroattività; ogni macroattività viene analizzata sulla base dei singoli compiti da portare a termine; per ogni singolo compito vengono individuati i possibili errori (modi di errore). Si valuta quantitativamente la probabilità di errore e qualitativamente la gravità delle sue conseguenze. Per effettuare la “stima di rischio”, si analizzano le modalità di accadimento di errore o guasto (*Failure Mode*) e i loro effetti (*Failure Effect*) [15].

Lo scopo è formare i colleghi sulla FMEA in modo da permettere lo sviluppo di progetti basati su questa tecnica nell'ambito della farmaceutica e rispondere ad un'esigenza sempre più rilevante a garanzia della sicurezza e della qualità dell'assistenza farma-

ceutica. Al manuale seguirà poi un corso FAD in modo da poter ampliare l'accesso al corso di formazione ad un numero maggiore di utenti.

Aree di implementazione

Allo scopo di ridurre il pericolo di errori di terapia derivanti da un'inadeguata conoscenza delle cure in atto, l'Area Gestione Rischio Clinico, in accordo alle raccomandazioni ministeriali, si impegna a diffondere e promuovere tutti gli aspetti legati ai processi di *Ricognizione e Riconciliazione farmacologica*.

La complessa articolazione dei percorsi assistenziali, in particolare per i pazienti cronici, e il coinvolgimento di diverse figure sanitarie aumentano il rischio di errori e imprecisioni nella lista dei farmaci assunti dal paziente e possono portare a duplicazioni, interazioni farmacologiche, omissioni, errori di terapia.

I processi di Ricognizione e Riconciliazione terapeutica rappresentano uno "strumento" di elevata potenzialità nel ridurre le discrepanze e nel favorire la continuità delle terapie farmacologiche in fase di prescrizione durante l'ammissione e la dimissione ospedaliera.

La prima fase ricognitiva rappresenta una raccolta completa e accurata di informazioni sui farmaci e su tutti i prodotti assunti dal paziente (farmaci omeopatici, fitoterapici, integratori, ecc.). Viene effettuata generalmente dal medico (ma anche dal farmacista o dall'infermiere), riportando esattamente informazioni circa le caratteristiche del paziente (peso, altezza, patologie concomitanti, stile di vita, presenza di eventuali allergie e/o intolleranze) e gli eventuali trattamenti in corso (nome commerciale e/o denominazione del principio attivo, forma farmaceutica, via, dose e modalità di assunzione).

La fase successiva di riconciliazione confronta la lista stilata in fase di ricognizione con le prescrizioni mediche correnti; rileva e risolve eventuali discrepanze o errori; documenta ogni modifica della terapia. La riconciliazione viene effettuata nelle diverse fasi di assistenza al paziente: ammissione, trasferimento tra reparti o tra strutture di cura e dimissione ospedaliera. I principali responsabili sono il medico e il farmacista. Durante la fase di ammissione e di trasferimento il medico valuta la possibilità della prosecuzione o della modifica del trattamento farmacologico in atto; il farmacista supporta il medico sulla pronta disponibilità dei farmaci ed eventuali alternative presenti nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero, verifica la completezza delle informazioni delle prescrizioni mediche e la congruità dei trattamenti stessi, tramite le informazioni presenti in cartella clinica per evitare errori, omissioni, sovrapposizioni, interazioni e rischi da farmaci LASA (*Look-Alike/Sound-Alike*).

Durante la fase di dimissione il medico effettua una revisione complessiva della terapia prescritta prima e durante il ricovero e stabilisce eventuali modifiche terapeutiche. Il farmacista invece, effettua una revisione critica della terapia prescritta in dimissione, confrontando i farmaci inseriti nella cartella clinica con la lettera di dimissione e le prescrizioni del primo ciclo di cura. Il farmacista, inoltre, verifica la correttezza e la completezza dei piani terapeutici e si occupa della *patient education*, fornendo informazioni sul farmaco e sulla sua corretta somministrazione, rilasciando al paziente, se disponibili, opuscoli sul buon uso dei farmaci e relative schede.

Tra le proposte avanzate dall'Area come strumento utile a ridurre gli errori di terapia vi è, inoltre, *l'informatizzazione dell'intero processo della prescrizione del farmaco*. La prescrizione completamente informatizzata è un sistema di sicurezza ottimale che facilita il processo di comunicazione a vari livelli attraverso la consultazione immediata e globale dei dati del paziente da parte di tutti i clinici da qualsiasi postazione (con accesso differenziato per ruolo e per responsabilità); l'interazione fra gli operatori sanitari; l'interfacciamento con altri sistemi informatizzati (armadi elettronici e applicazioni amministrative) riducendo il numero di operazioni da effettuare. Tali strumenti possono essere utilizzati sia in fase prescrittiva che in fase consultiva per facilitare la scelta clinica in base a criteri di appropriatezza, efficacia e sicurezza [16].

Le molteplici funzionalità di uno strumento quale la cartella clinica elettronica (CCE) sono ben note, ma la sua applicazione è spesso limitata dall'alto costo, dal lavoro richiesto per l'attivazione e manutenzione, dalla difficoltà da parte degli amministratori a credere in un beneficio qualitativo e dalla compensazione dell'investimento econo-

mico nel tempo. Altri possibili limiti della CCE sono: la difficoltà a trovare un prodotto completo e conforme alle proprie esigenze; la necessità di svolgere un impegnativo lavoro di inserimento dati e personalizzazione; la carente attenzione ai sistemi di allerta; la costante necessità di formazione; il verificarsi post-attivazione di errori non preventivati; l'aumento di lavoro per i prescrittori per l'inserimento dei dati; la riluttanza a intendere la CCE come uno strumento clinico e non amministrativo [16].

Laddove le strutture ospedaliere non sono dotate di un elevato livello di informatizzazione, è sicuramente auspicabile la messa a punto e l'adozione della Scheda Terapeutica Unica (STU).

La STU è un eccellente strumento di comunicazione interna, che integra in un unico documento tutte le informazioni sul processo terapeutico dei pazienti ricoverati. La STU è, infatti, lo strumento impiegato dai medici per effettuare la prescrizione, dai farmacisti (ove previsto) per preparare il farmaco e dagli infermieri per effettuare la somministrazione. La STU facilita i medici ad effettuare la prescrizione scritta in modo chiaro ed evitare la prescrizione a voce; consente ai farmacisti di identificare correttamente farmaco, medico prescrittore e paziente, come ulteriore garanzia per la sicurezza della prescrizione; evita i passaggi di trascrizione tra la cartella clinica e la documentazione infermieristica cosicché gli infermieri impiegano la stessa scheda redatta dal medico per effettuare la somministrazione, risparmiando tempo ed errori di trascrizione. La STU consente, quindi, di tener traccia su un unico documento di tutte le operazioni effettuate sul processo e dell'autore di ogni intervento, facendo fronte ai problemi di comunicazione, prima causa degli errori di terapia.

In collaborazione con il Ministero della Salute e con la partecipazione delle altre aree di riferimento, l'Area Rischio Clinico approfondirà e svilupperà, infine, un progetto riguardo l'appropriatezza dell'utilizzo dei DM e gestione del rischio clinico; svilupperà un progetto di ricerca multicentrico sulla tematica del rischio clinico; realizzerà una collaborazione continuativa con le scuole di specializzazione e le Università per l'avvio di seminari e corsi in materia di Sicurezza dei pazienti.

Conclusioni

La gestione del rischio clinico è un processo che mira ad un miglioramento continuo della pratica clinica per renderla sempre più sicura, partendo dall'identificazione dei rischi.

La gestione del rischio clinico è un processo che mira ad un miglioramento continuo della pratica clinica per renderla sempre più sicura, partendo dall'identificazione dei rischi per i pazienti, per arrivare alla loro riduzione ove possibile. Seguendo un approccio multidisciplinare è importante sviluppare e aggiornare programmi per la promozione delle politiche di gestione del rischio clinico, coinvolgere le organizzazioni professionali, scientifiche e le organizzazioni sanitarie, attivare il monitoraggio, utilizzare un efficiente sistema informativo ed informatico, diffondere le pratiche migliori, assicurare canali di informazione, promuovere attività di comunicazione e formazione degli operatori.

Glossario

Incidente: evento, episodio o situazione inattesa relativi all'assistenza clinica, che avrebbe potuto arrecare un danno al paziente ma che non ha né causato un danno imprevisto, né richiesto prestazioni sanitarie aggiuntive.

Evento evitato (near miss o close call): errore che ha la potenzialità di causare un evento avverso che non si verifica per caso fortuito o perché intercettato o perché non ha conseguenze avverse per il paziente.

Bibliografia

- [1] Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (Institute of Medicine). *To err is human: building a safer health system*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
- [2] Altman DE, Clancy C, Blendon RJ. Improving patient safety - five years after the IOM report. *N Engl J med* 2004; 351: 2041-3.
- [3] Leape LL, Berwick DM. Five years after "To err is Human": what have we learned? *JAMA* 2005; 293:2384-90.
- [4] Wachter RM. The end of the beginning: patient safety five years after 'To err is Human'. *Health Aff (Millwood)*, 2004; W4-534-45 (online only).
- [5] Wachter RM, Shojania KG. The patient safety movement will help, not harm, quality. *Ann Intern Med* 2004; 141: 326-7.
- [6] Weingart SN, McL Wilson R, Gibberd RW, Harrison B. Epidemiology of medical error, 2000. *British Medical Journal*, 320: 774-777.
- [7] Building a safer NHS for patient: implementing an organization with a memory; 2000; UK Department of Health, www.doh.gov.uk/build-safens/.
- [8] Cohen MR: Errori di Terapia. *MDM Medicam Media*. 1997.

- [9] Pourrat X, Antier D, Crenn I, et al. A prescription and administration error of cisplatin: a case report. *Pharm world Sci* 2004; 26: 64-5.
- [10] Charlier C, Kintz P, Dubois N, et al. Fatal overdosage with cisplatin. *J Anal Toxicol* 2004; 28: 138-40.
- [11] Barret NA, Sundaraj SR. Inadvertent intrathecal injection of tramadol. *Br J Anaesth* 2003; 91: 918-20.
- [12] Juntti-Patien L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 479-82. Epub 2002 Sep 3.
- [13] Académie Nationale de Médecine, De la sanction à la prevention de l'erreur médicale. Proposition pour réduction des événements indésirables liés aux soins, 2006, rapports de l'Académie de Médecine, Lavoisier, 2006.
- [14] Polidori P et al. Errori di terapia: sviluppo di un sistema di segnalazione, *Bollettino SIFO* 51,1:22-27.
- [15] Failures Modes and Effect Analysis (FMEA) and Failure Modes, Effects and Criticality Analysis (FMECA) An Overview of Basic Concepts, www.weibull.com/basics/fmea.htm.
- [16] Lehmann CU, Kim GR. Computerized provider order entry and patient safety. *Pediatr Clin N Am* 2006; 53: 1169-1184.

Erythropoiesis stimulating agents (ESAs) e anemia nei pazienti affetti da disfunzione renale cronica

Ivano Baragetti, Francesco Rastelli, Claudio Pozzi

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Bassini - Cinisello Balsamo, Azienda Ospedaliera ICP - Milano

KEY WORDS

Chronic renal dysfunction
Anemia
ESAs

Abstract

The management of anemia in patients affected by chronic renal failure or on dialysis is becoming increasingly relevant, because of increased incidence and prevalence of chronic kidney disease. It's known that there is a relationship between anemia and the progression of renal damage. Furthermore, anemia is also mentioned among the most important cardiovascular risk factors peculiar of renal dysfunction. Erythropoiesis stimulating agents (ESAs) are all in the same way effective in the correction of anemia in renal patients. However, many studies give some suggestions about the use of ESAs, with hemoglobin levels that should be targeted to 10-12 g/dL, without reaching normalization. This is because at levels above these targets most of clinical trials observed an increased incidence of cardiovascular events and a worsening of blood pressure control. However, the conclusions derived from various clinical trials can't be considered definitive, especially concerning intermediate hemoglobin levels, between target range and normal levels. It's good clinical practice that nephrologists consider not only guidelines but also patients quality of life: ESAs should primarily be used with the pivotal aim to avoid the need for transfusions, minimize cardiovascular risk and ensure a good quality of life. This could optimize the management of anemia, also regarding a pharmacoeconomic point of view. Finally pharmacoeconomic studies of ESAs in the dialysis field show that the use of long-acting ESAs could result in cost saving, because of the reduced frequency of administration, and a simpler management for nurses and pharmacists. On the contrary, an opposite trend is observed in patients on conservative therapy, in which short-acting ESAs are used with more frequent fractionated doses such as long-acting agents. There are no studies in nephrology literature concerning cost / effectiveness of biosimilars.

Introduzione

L'anemia è una complicanza della disfunzione renale che peggiora l'elevato rischio cardiovascolare dei pazienti nefropatici, oltre ad incidere sulla loro qualità di vita.

L'incidenza e la prevalenza di pazienti affetti da disfunzione renale cronica è in continuo aumento in tutto il mondo. L'incremento di patologie renali che conducono alla dialisi trova spiegazione nel radicale cambiamento dell'epidemiologia delle nefropatie. Infatti, mentre nei primi anni ottanta le patologie renali prevalenti erano le glomerulonefriti e le nefropatie eredo-familiari, nell'ultimo decennio si è assistito a un esponenziale incremento di complicanze renali correlate al diabete e all'ipertensione arteriosa (nefropatia diabetica, nefropatia ischemica e nefroangiosclerosi). Negli USA il 70% dei pazienti in dialisi sono diabetici e ipertesi, mentre quelli che vi entrano per cause prettamente nefrologiche sono una minoranza: 2% per rene policistico, 6% per glomerulonefriti, 1% per uropatie congenite. A questo riguardo lo studio di Collins et al. [1] dimostra che il paziente a rischio di sviluppare una malattia renale è il paziente diabetico e anziano con o senza ipertensione. Considerando la popolazione generale e sulla base degli studi NHANES III [2] ePREVEND [3] si evince che in America e in Europa la prevalenza di soggetti con filtrato renale (GFR, *glomerular filtration rate*) inferiore a 30 mL/min è dello 0,2-0,4% (insufficienza renale cronica [IRC] grave). Essa rappresenta la punta di un iceberg: infatti, i soggetti con filtrato renale compreso tra i 60 e i 30 mL/min sono il 4,3-4,9% della popolazione generale (IRC moderata), mentre quelli con filtrato renale tra 90 e 60 mL/min ne costituiscono il 3,1-4,4% (IRC lieve).

Corrispondenza: Ivano Baragetti, Ospedale Bassini, Via Gorki 50, 20092, Cinisello Balsamo (MI)
e-mail i.baragetti@libero.it

Inoltre nello Studio di Go et al. [4], condotto su 1.120.000 persone della baia di S. Francisco, si osserva un esponenziale incremento del rischio cardiovascolare con il progredire della disfunzione renale. Posto uno il rischio relativo di avere un evento cardiovascolare fatale in un paziente con filtrato renale tra 90 e 60 mL/min, tale rischio aumenta del 40% nei pazienti con filtrato renale tra 60 e 45 mL/min, del 200% in quelli con filtrato renale tra 45 e 30 mL/min, del 280% in quelli con filtrato renale tra 30 e 15 mL/min e del 340% nei pazienti con filtrato renale <15 mL/min. Le patologie nefrologiche che conducono alla dialisi non sono quindi solo un problema di ordine “renale”, bensì “cardiovascolare”.

L'anemia è una complicanza della disfunzione renale che peggiora l'elevato rischio cardiovascolare dei pazienti nefropatici, oltre ad incidere sulla loro qualità di vita. Esso va ad aggiungersi ai fattori di rischio più tradizionali come la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, il fumo, l'obesità e il diabete e a quelli più peculiari dell'insufficienza renale cronica come lo stress ossidativo, l'infiammazione e la malnutrizione. Infatti, una serie di evidenze dimostra chiaramente come nei pazienti nefropatici l'anemia sia significativamente correlata al rischio cardiovascolare [5, 6]. L'anemia è un dato di costante riscontro in corso di disfunzione renale. Essa dipende principalmente dalla carente produzione renale di eritropoietina associata al deficit funzionale renale (**Figura 1**), ma può anche essere secondaria a carenza marziale, perdite gastroenteriche occulte, terapia antiaggregante o anticoagulante, ACE inibitori o infine a emodiluizione, di comune riscontro in pazienti dializzati o con scompenso cardiaco. Nel caso della disfunzione renale le linee guida KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) (http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemia/guide2.htm) definiscono anemici uomini con valori di emoglobina inferiori a 13,5 g/dL e donne con valori inferiori a 12,5 g/dL. Vi è una relazione lineare tra la prevalenza di anemia e la progressione della malattia renale attraverso i diversi stadi, come evidenziato dallo studio NANHES III [2], che ha condotto una survey nazionale negli USA su una coorte di 15.419 soggetti provenienti dalla popolazione generale. Se si considerava un target di emoglobinemia inferiore a 13 g/dL l'anemia cominciava a comparire per un filtrato <60 mL/min negli uomini e 45 mL/min nelle donne. Valori di emoglobina sotto gli 11 g/dL erano osservati per valori di GFR inferiori a 30 mL/min, senza osservare differenze tra uomini e donne. Inoltre molte evidenze dimostrano che in presenza di patologia diabetica l'anemia compare a valori di GFR anche più alti, a 60 mL/min [7, 8].

Figura 1

L'ipossia stimola la produzione renale di eritropoietina, che a sua volta induce eritropoiesi nel midollo osseo. Il danno renale cronico si associa a una riduzione della produzione di eritropoietina, e conseguentemente con il progredire del danno renale peggiora anche l'anemia.

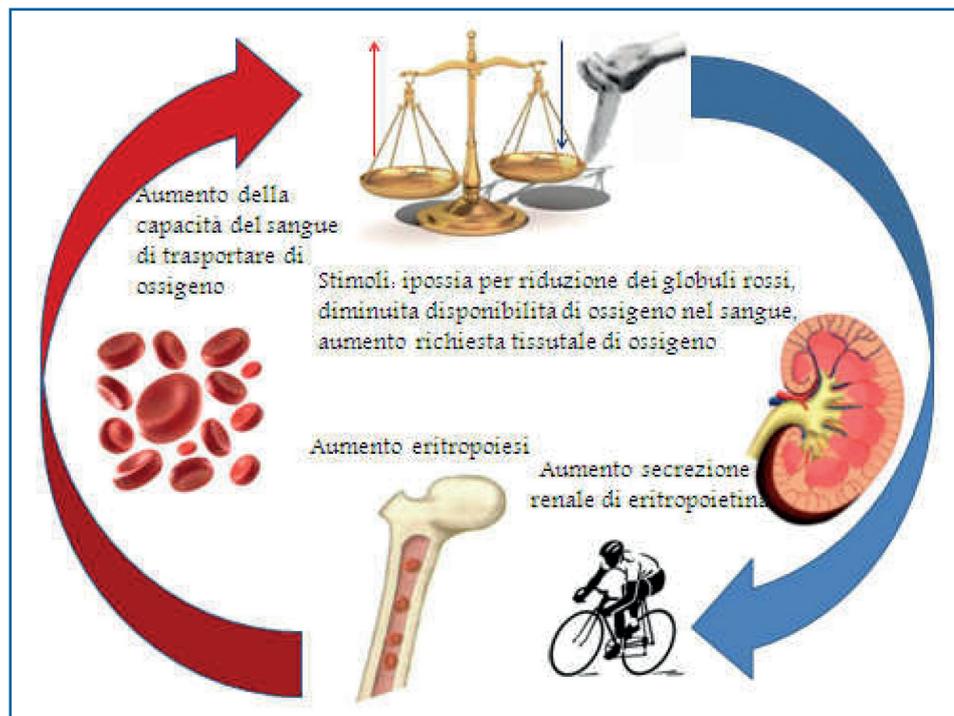
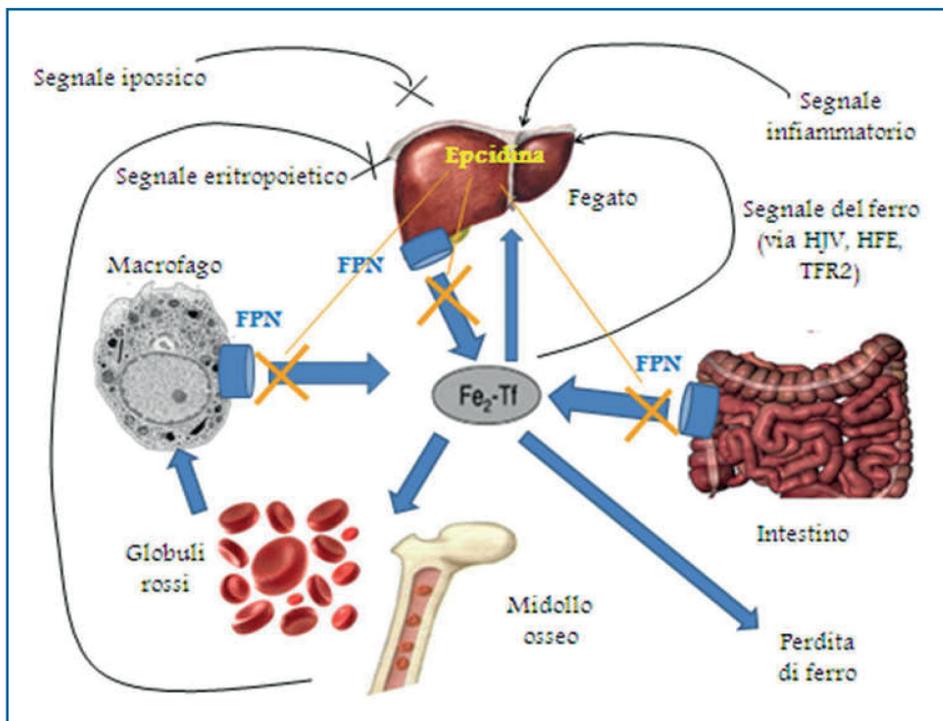


Figura 2

Lo stato infiammatorio cronico o acuto o eccessivi livelli circolanti di ferro inducono la produzione epatica di epcidina, una proteina di fase acuta come la proteina C reattiva. L'epcidina induce l'internalizzazione della proteina di membrana ferroportina (FPN), che è essenziale per il passaggio e la mobilizzazione del ferro dai tessuti, soprattutto fegato, cellule reticoloendoteliali, macrofagi ed intestino. L'ipossia e l'eritropoietina inibiscono invece l'espressione di epcidina. L'epcidina è quindi fondamentale nella regolazione della mobilizzazione delle scorte di ferro.



L'assetto marziale è sicuramente vitale per un'eritropoiesi efficiente ed efficace: esso è valutato tramite la misurazione dei livelli ematici di sideremia, transferrina e ferritina. Questo è vero per la popolazione generale, in cui la ferritina è il parametro più importante nella valutazione dell'assetto marziale: l'anemizzazione compare per livelli di ferritina inferiori a 25 ng/mL per gli uomini e di 11 ng/mL nelle donne [9]. Viceversa nei pazienti affetti da disfunzione renale da moderata a grave e in quelli in trattamento dialitico sostitutivo sono rilevanti tutti e tre i parametri, e soprattutto l'indice di saturazione della transferrina: se da un lato bassi livelli di ferritina rimangono comunque associati a uno stato di anemia sideropenica, livelli normali o addirittura elevati non permettono di escludere una carenza marziale, in termini di ferro circolante. La ferritina è, infatti, un indice delle scorte tissutali di ferro a livello del sistema reticolo-endoteliale, mentre si correla meno ai livelli circolanti di ferro, che sono i valori efficaci ai fini dell'eritropoiesi. Ebbene, nei pazienti con disfunzione renale moderata-grave o in dialisi è sovente presente uno stato infiammatorio [10]. Quest'ultimo è causa di scarsa mobilizzazione delle riserve tissutali di ferro: elevati o normali livelli ematici di ferro possono anche essere associati a una bassa saturazione della transferrina. La mobilizzazione del ferro dai depositi marziali è fortemente condizionata da una delle proteine di fase acuta prodotte dagli epatociti, denominata epcidina (**Figura 2**). Per questo, oltre alla ferritina, è importante calcolare anche l'indice di saturazione della transferrina, mediante la misurazione di sideremia e transferrina.

Erythropoietin stimulating Agents (ESA)

Nello scompenso cardiaco cronico, l'anemia è prevalente ed è associata a prognosi non-favorevole. Pertanto, i farmaci stimolanti l'eritropoiesi sono stati ampiamente studiati e hanno dimostrato di possedere effetti cardioprotettivi.

Vi sono in commercio vari tipi di ESA, tutti efficaci e utili per la correzione dell'anemia. In questo paragrafo non andrò quindi a fare un'analisi comparativa in termini di efficacia dei vari prodotti. Di seguito presentiamo un elenco degli ESA disponibili in commercio.

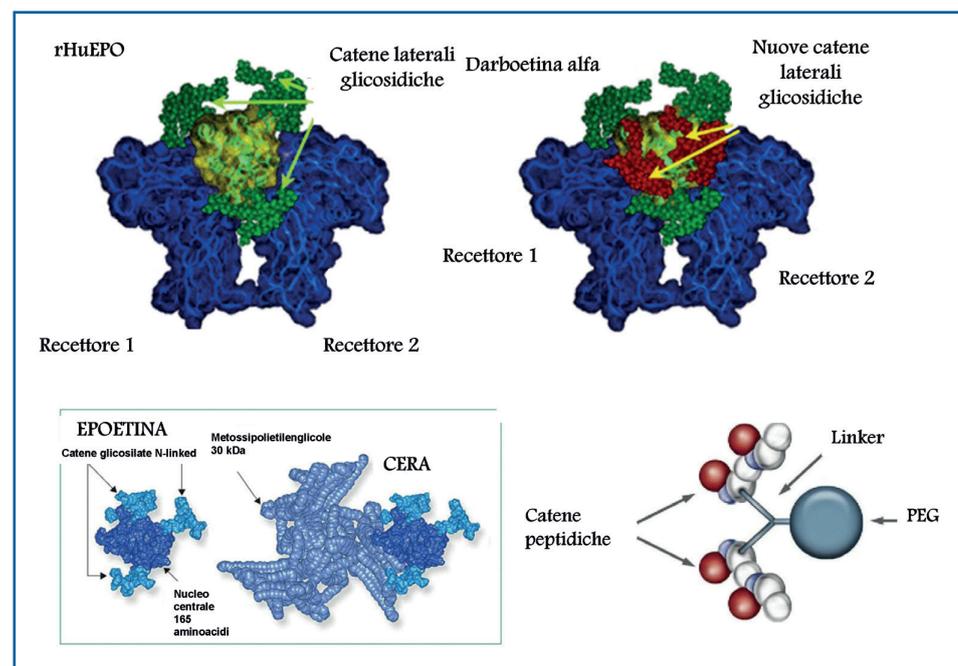
- ESA ottenuti tramite la tecnologia del DNA ricombinante come l'eritropoietina alfa o la beta (rispettivamente EPREX™ e NEORECOMON™): esse sono composte di 165 aminoacidi e da un elemento glucidico (sono presenti tre siti di N-glicosilazione e uno di O-glicosilazione), leggermente diverso tra l'alfa e la beta. La loro posologia di somministrazione raccomandata in scheda tecnica è di 2-3 volte la settimana. 1000 UI di eritropoietina alfa o beta costano rispettivamente in media 16,54 euro e 12,81 euro, calcolati in base alla media dei prezzi delle varie confezioni

- ESA ottenuti tramite modifiche chimiche dell'eritropoietina alfa o beta.
 - Darbepoietina alfa (ARANESP™): approvata dalla FDA dal 2001. La molecola di base è sempre l'eritropoietina umana ricombinante cui è aumentata la parte glucidica, con l'aggiunta di molecole di acido sialico. Questo ne aumenta l'emivita plasmatica permettendo una posologia (raccomandata in scheda tecnica) di una somministrazione ogni settimana o ogni due settimane (**Figura 3**). 5 mcg di ARANESP™, pari a circa 1000 UI di eritropoietina alfa o beta, costano in media 16,16 euro, calcolato in base alla media dei prezzi delle varie confezioni. In scheda tecnica è anche prevista la somministrazione a dosi più elevate e rifratte, come gli ESA a lunga emivita, una volta che i livelli di emoglobina si siano stabilizzati. Questa modalità di somministrazione viene utilizzata prevalentemente in pazienti in terapia conservativa.
 - Metossipolietylenglicole Epoetina beta (MIRCERA™): mantiene sempre la struttura base della ricombinante umana con un aumento dei residui glucidici e di acido sialico. Questo le consente un'emivita plasmatica di 135-139 ore ed una posologia ancora più dilazionata di una somministrazione ogni quindici giorni o ogni mese (**Figura 3**). 15 mcg di Mircera™, pari a circa 1000 UI di eritropoietina alfa o beta, costano in media 50,27 euro, calcolato in base alla media dei prezzi delle varie confezioni.
 - I biosimilari: a differenza dei prodotti "biologici", per i quali le aziende produttrici devono garantire stabilità, riproducibilità e identità del processo di fabbricazione, i biosimilari sono farmaci simili ai "biologici", con efficacia e sicurezza di utilizzo del tutto paragonabile, ma ottenuti con processi di fabbricazione diversi. Essi contengono la stessa molecola originale ma si differenziano dai "biologici" per quanto riguarda le componenti biologicamente non attive [11]:
 - HX575 (Binocrit™, Abseamed™, epoetina alfa)
 - SB309(Retacrit™, epoetina Z)
 - XM01(Eporatio™, epoetina Teta)

Il costo dei biosimilari in base al listino è di 1000 UI di Eporatio™ al costo medio di 14,06 euro per 1000 Unità di farmaco.

- La Peginesatide è un peptide di sintesi legato a glicole polietilenico, che mima la struttura dell'eritropoietina (**Figura 3**) che interagisce con il recettore cellulare dell'eritropoietina in modo del tutto analogo all'eritropoietina nativa. Esso ha dimostrato la stessa efficacia degli ESA nel correggere l'anemia in pazienti nefropatici e in dialisi [12, 13].

Figura 3
Struttura molecolare rispettivamente dell'eritropoietina umana ricombinante, della darbepoietina, della metossipolietylenglicole epoetina beta e della peginesatide. Come si vede nella figura in alto a sinistra, l'eritropoietina ricombinante è caratterizzata dalla presenza di 3 catene glicosidiche. La darbepoietina ne ha invece 5. La metossipolietylenglicole epoetina beta (in basso a sinistra) si lega anche a una molecola di polietilenglicole. In basso a destra è infine illustrata la struttura della Peginesatide, che mima dal punto di vista della catena peptidica la struttura del sito attivo dell'eritropoietina ricombinante.



I target di emoglobina

È ormai assodato in letteratura che livelli di emoglobina troppo elevati influenzano negativamente il rischio cardiovascolare dei pazienti.

Le linee guida riguardanti i target dell'emoglobina e dell'assetto marziale nei pazienti affetti da disfunzione renale cronica si rifanno a trial clinici che mettono a confronto braccia di pazienti trattati con ESA e terapia marziale con differenti target di emoglobinemia, con l'obiettivo di dimostrare scientificamente un'associazione tra livelli di emoglobina troppo bassi o troppo alti con un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari. Purtroppo questi studi risentono, tra gli altri, di un importante bias metodologico: essi comparano gruppi di pazienti assegnati a differenti target di emoglobina, non tenendo in considerazione quanto il trattamento con ESA a differenti dosaggi influenzi esso stesso il rischio cardiovascolare dei pazienti. Inoltre mancano assai spesso di un gruppo controllo di non trattati. Tutti questi studi vanno a considerare come end point primari la mortalità per eventi cardiovascolari, l'ipertrofia ventricolare sinistra, la qualità di vita, la sopravvivenza dell'accesso vascolare dialitico, la pressione arteriosa, il rallentamento della progressione della disfunzione renale verso la dialisi e il fabbisogno trasfusionale. È ormai assodato in letteratura che livelli di emoglobina troppo elevati influenzano negativamente il rischio cardiovascolare dei pazienti [14, 15]. Le motivazioni di questo fenomeno possono essere diverse: eccessivo livello di ematocrito e della conseguente viscosità ematica ottenuti con la terapia, soprattutto se il rialzo dell'emoglobina avviene troppo rapidamente (>2 g/dL di Hb nell'arco di quattro settimane), effetto pleiotropico vasocostrittore diretto degli ESA, attivazione piastrinica con aumentata trombogenicità e stimolazione della trombocitopoiesi, soprattutto se a dosi più elevate e specialmente se sia presente una carenza marziale, associata a trombocitosi [16]. Com'è noto e come è già stato descritto, l'ipertensione arteriosa è di frequentissimo riscontro nei pazienti affetti da disfunzione renale, ed è quasi costante nei pazienti dializzati, essendo essa stessa, insieme al diabete, un fattore di rischio per la comparsa di disfunzione renale. Ebbene, l'uso di ESA è associato a un peggioramento del controllo pressorio [17]. È quindi opportuno un frequente controllo dei valori pressori nei pazienti che fanno uso di ESA.

In particolare il trial open label CHOIR [14], condotto su 1432 pazienti nefropatici non in dialisi, ha mostrato che i pazienti portati a livelli di emoglobina di 12,6 g/dL mostravano una mortalità, un'incidenza di infarto miocardico acuto, un'ospedalizzazione per scompenso cardiaco o ictus del 34% in più rispetto a pazienti con livelli target di 11,6 g/dL. Lo studio CREATE [18], trial randomizzato a due bracci in doppio cieco su 603 soggetti, andando a confrontare un braccio di pazienti con disfunzione renale grave non dialitica con emoglobinemia target di 13,5-15 g/dL con uno con livelli target di 10,5-11,5 g/dL, in cui il trattamento con epoetina era iniziato come terapia di salvataggio in caso l'emoglobinemia cadesse sotto i 10,5 g/dL, non ha evidenziato differenze statisticamente significative in termini di mortalità, eventi cardiovascolari, IVS e rallentamento della disfunzione renale. Per quanto riguarda più in dettaglio l'ictus ischemico, lo studio TREAT del 2009 [19] arruolava 4000 pazienti diabetici con disfunzione renale in stadio III-IV e li randomizzava a ricevere Darbepoetina alfa al fine di raggiungere un target emoglobinico di 13 g/dL, oppure a placebo, sino a quando i livelli di emoglobina non fossero scesi sotto i 9 g/dL, nel qual caso i pazienti avrebbero iniziato una terapia di salvataggio. Questo studio non rilevò differenze tra i due gruppi randomizzati in termini di incidenza di end point primario; evidenziò anzi una minor incidenza di procedure di rivascolarizzazione cardiaca. Tuttavia un'analisi post-hoc mostrò un'aumentata incidenza di ictus prevalentemente ischemici, eventi tromboembolici e, soprattutto, neoplasie in chi avesse avuto un'anamnesi oncologica positiva. Tra tutti gli eventi avversi osservati colpì moltissimo il rischio relativo quasi raddoppiato dell'ictus (RR 1,92; $p < 0,001$) nel gruppo con livelli di emoglobina più alti: in questi il rischio assoluto era del 5% rispetto a un 2,6% nel gruppo placebo. Il dato sull'ictus potrebbe tuttavia risentire del fatto che i pazienti con un evento cerebrovascolare avevano più bassi livelli di partenza di emoglobina rispetto agli altri(20), senza differenze in termini di variazioni dell'ematocrito e della conta piastrinica, della pressione arteriosa e della variazione di dose dell'ESA per tutta la durata dello studio. Anche la dose di ESA influisce sul rischio di ictus, come osservato da Phrommintikul et al. [21] e Selinger et al. [22], che hanno confermato l'associazione tra Darbepoetina e ictus, ma questa era significativa solo in pazienti oncologici, a

cui erano prescritte dosi decisamente più alte di epoetina. Contrariamente a quanto si potrebbe dedurre dallo studio CHOIR, e in accordo con quanto evidenziato nello studio TREAT, la relazione tra ESA e rischio di eventi cardiaci è più controversa. Come è noto il recettore per l'eritropoietina è molto presente sul sarcolemma dei miocardiociti. L'interazione dell'epoetina con la catena beta del suo recettore a tale livello comporta tutta una serie di effetti pleiotropici benefici, assolutamente indipendenti dall'effetto eritropoietico [23]: induzione dell'enzima antiossidante eme ossigenasi, dell'ossido nitrico sintetasi, conseguente riduzione dello stress ossidativo e delle associate fibrosi e apoptosi e del peptide natriuretico atriale. Questo si traduce in benefici sull'estensione dell'area infartuata in caso di infarto miocardico acuto [24, 25]. Gli effetti benefici degli ESA sul cuore probabilmente sopravanzano i possibili effetti dannosi, come evidenziato dalla mancanza di correlazione con eventi cardiaci nella metanalisi di Phrommintikul [21] e come corroborato anche dallo studio TREAT, che non ha mostrato tale associazione all'analisi post hoc sui singoli end point. Anzi, lo studio TREAT ha mostrato una minor incidenza di procedure di rivascularizzazione cardiaca nei pazienti trattati. Dati gli effetti pleiotropici degli ESA, tra cui l'effetto angiogenetico, e il maggior delivery tissutale di ossigeno ottenuto dalla terapia con ESA, conseguente all'aumento dei livelli di ematocrito, è stato ipotizzato che gli ESA potessero favorire la crescita e la metastatizzazione di neoplasie maligne. Vi sono degli studi sperimentali effettuati tramite staining immunoistochimici che dimostrerebbero la presenza di recettori per l'eritropoietina in alcuni tipi di cellule tumorali. In realtà alcuni di questi studi utilizzano anticorpi poco specifici per il recettore [26]. In più, uno studio effettuato con un anticorpo specifico non ha paragonato l'espressione del recettore dell'eritropoietina in 209 linee cellulari tumorali umane rappresentanti 16 tipi diversi di neoplasia con linee cellulari di controllo: nelle cellule normali l'espressione del recettore dimerico era di 10.000-100.000 copie per cellula, viceversa l'espressione nelle linee tumorali si manteneva ben sotto questi livelli (400-3200/cellula) [27]. Inoltre l'espressione del recettore anche nella linea cellulare che ne esprimeva i più alti livelli non sembrava essere influenzata dalla stimolazione con eritropoietina, né quest'ultima sembrava attivare la cascata delle chinasi, responsabile dell'attivazione della proliferazione cellulare. In conclusione, non solo l'espressione del recettore era minore rispetto alle cellule normali, ma non influenzava la moltiplicazione cellulare sotto stimolo eritropoietico. In realtà altri studi hanno dimostrato che il recettore è spesso localizzato a livello intracitoplasmatico, e quindi non funzionalmente attivo come quello di membrana [28]; in effetti la suscettibilità delle cellule neoplastiche alla proliferazione sotto stimolo eritropoietico esisterebbe, ma a concentrazioni dell'ormone decisamente elevate, non raggiunte negli usuali schemi terapeutici [29]. A fronte di questi incoraggianti studi sperimentali purtroppo vi sono studi clinici e metanalisi che dimostrano che quest'associazione potrebbe esistere, non solo in termini di un'aumentata progressione di alcuni tipi di neoplasie. Una metanalisi su 13.933 pazienti oncologici e 53 studi ha evidenziato un'associazione tra ESA e aumento della mortalità per progressione di malattia ed eventi tromboembolici (RR 1,17; IC 95% 1,06-1,30) indipendentemente dalla chemioterapia. Anche una sottoanalisi condotta su 441 pazienti in chemioterapia provenienti da 38 trial mostrava un aumento RR per lo stesso end point combinato di 1,10 (IC 95% 0,98-1,24) [30]. In ambito nefrologico un'analisi post hoc dello studio TREAT ha dimostrato un aumento di mortalità per attribuibile a tumori, in particolare in chi aveva un'anamnesi positiva per neoplasia nei precedenti 5 anni. In conclusione la "European Renal best practice" raccomanda un uso "assennato" degli ESA, che consiste nel loro utilizzo alle dosi minime utili ad evitare il fabbisogno trasfusionale [31]. Da ultimo vi sono stati casi di aplasia pura delle cellule rosse (PRCA) in corso di terapia con ESA. È in realtà una complicanza clinica veramente rara, dovuta allo sviluppo di anticorpi anti-eritropoietina che cross reagiscono sia con l'eritropoietina endogena sia con quella somministrata. Questo fenomeno provoca alla fine un arresto dell'eritropoiesi midollare. Il problema della PRCA è emerso in modo particolare per l'eritropoietina alfa, quando nelle fiale siringa, per il possibile rischio di insorgenza di encefalopatia spongiforme, l'albumina bovina è stata sostituita con il Tween80 [32]: questo eccipiente potrebbe essere per se stesso un adiuvante della risposta immunitaria [33]; effetto che potrebbe essere aumentato dall'interazione del Tween80

con i tappi di gomma delle siringhe pre-riempite e, soprattutto, dalla somministrazione per via sottocutanea del farmaco. Infatti il problema della PRCA è andato notevolmente ridimensionandosi con il passaggio della somministrazione degli ESA dalla via sottocutanea alla via endovenosa e con l'eliminazione dei tappi di gomma. Questo ha in qualche modo permesso il riutilizzo dell'eritropoietina alfa via sottocutanea nei pazienti in pre-dialisi. Viceversa il problema della via di somministrazione non si pone più per i pazienti in dialisi, in cui, per motivo di tempo, tollerabilità del paziente e comodità del personale infermieristico, tutti gli ESA vengono somministrati endovena con un'iniezione diretta all'interno del circuito extracorporeo sulla linea ematica di restituzione venosa. Uno studio randomizzato in doppio cieco condotto su 337 pazienti che andava a paragonare il biosimilare dell'eritropoietina alfa HX575 con il farmaco brand, entrambe somministrati sottocute, in pazienti in pre-dialisi è stato interrotto per un caso di PRCA [34], verosimilmente all'eccipiente tungsteno, contenuto nel preparato. Viceversa uno studio condotto su 1393 pazienti che ricevevano il biosimilare per via endovenosa non ha registrato alcun caso di PRCA [35]. In conclusione il biosimilare HX575 è consentito in pazienti dializzati e in pre-dialisi, ma solo per via endovenosa.

I target di emoglobina e di assetto marziale raccomandati della Società Italiana di Nefrologia

Le evidenze indicano che l'emoglobinemia dovrebbe essere compresa tra 9 e i 13 g/dL.

Non è ben definito quali debbano essere i target ideali per i livelli di emoglobina per i pazienti nefropatici proprio per la difficoltà di controbilanciare gli effetti benefici sulla qualità di vita dei pazienti con il rischio cardiovascolare. Quello che sicuramente può essere dato come *evidence based* è che l'emoglobinemia dovrebbe stare sotto i 13 g/dL e non dovrebbe essere <9 g/dL. Le altre raccomandazioni provengono dalle conclusioni estrapolate dagli studi citati nel precedente paragrafo, che non devono essere comunque considerate definitive. Nel 2007 la *National Kidney Foundation* raccomandava un target di emoglobinemia di 11-12 g/dL [36]. Nel 2008 l'FDA (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4345b2-01-FDA.pdf>) non solo controindicava il mantenimento di livelli di emoglobina sopra i 13 g/dL, ma sconsigliava il superamento della soglia di 12 g/dL, indicando un target di 10-12 g/dL. Tale indicazione è stata confermata dalle linee guida europee del 2008 dell'*Europe's Pharmacovigilance Working Party* e dall'*Anemia Working Group* dell'*European Renal Best Practice Work Group*. Lo stesso organismo nel 2010 [31] raccomandava target di emoglobina di 11-12 g/dL, ponendo un'attenzione particolare ai pazienti diabetici o in pre-dialisi. Analoghe indicazioni sono state date nel 2011 dal *National Institute for Health and Clinical Excellence* (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13329/52853/52853.pdf>). Da ultimo illustriamo le linee guida della Società Italiana di Nefrologia, che ci sembrano quelle più vicine all'esperienza nefrologica del nostro Paese. Innanzitutto, in base alle evidenze della letteratura, è generalmente ritenuto ragionevole che il target dell'emoglobinemia in caso di disfunzione renale cronica sia di almeno 11 g/dL. In particolare l'ultima edizione delle Linee Guida della SIN differenzia prudenzialmente il target di emoglobina a seconda del rischio cardiovascolare del paziente. Il target è di 11,0-11,5 g/dL, in assenza di elevato rischio cardiovascolare, mentre in caso contrario è preferibile mantenere livelli di emoglobina di 10-10,5 g/dL. Non dovrebbero mai essere intenzionalmente mantenuti livelli pari o maggiori a 13 g/dL. Per quanto riguarda l'assetto marziale, le linee guida SIN raccomandano il raggiungimento di livelli di ferritina 300 e 400 ng/mL e di saturazione della transferrina tra 30 e 40%, evitando di oltrepassare i 500 ng/mL e il 50%, rispettivamente (http://www.sin-italy.org/pdf/linee_guida/2007/SIN_Ig07_08.pdf).

Considerazioni farmacoeconomiche

Diversi studi in letteratura documentano una riduzione delle dosi necessarie di ESA nel passaggio dalle eritropoietine tradizionali alla darbepoietina alfa, soprattutto diradando la frequenza di somministrazione [7, 38-45], mentre non ci sono studi comparativi inerenti la metossipoli-etilenglicole epoetina beta. Questo potrebbe comportare anche un risparmio in costi sanitari. Gli studi che vanno ad analizzare l'impatto farmacoeconomico dell'utilizzo di ESA *long acting* in ambito nefrologico sono decisamente pochi;

Diversi studi documentano una riduzione delle dosi necessarie di ESA nel passaggio dalle eritropoietine tradizionali alla darbepoetina alfa, soprattutto diradando la frequenza di somministrazione, il che potrebbe comportare un risparmio in costi sanitari.

inoltre molti sono presentati come lavori a congressi. Ad esempio Summers et al [46], seguendo oltre 6 mesi una coorte di 82 pazienti in dialisi sottoposti a conversione da epoetina alfa a darbepoetina alfa, a fronte di un lieve incremento delle dosi di ferro, osservavano un risparmio annuale di circa 75.000 sterline (-23% del costo riferito al prontuario). Il rapporto di conversione epoetina alfa:darbepoetina alfa era di 200:1. Un risparmio un po' più sostanzioso veniva osservato da Ardevol et al [47], che hanno seguito 34 pazienti in dialisi in terapia stabile con eritropoietina ricombinante *short acting*, con schema mono-, bi- o trisettimanale, passati a terapia con darbepoetina alfa con rapporto di conversione 200 U:1 mcg. In questo trial, oltre al costo calcolato in base al prezzo in prontuario per i due farmaci, si considerava anche il costo di gestione infermieristica della somministrazione. Gli autori osservavano una riduzione di 146 euro a paziente (-36,5%). Lo studio di Biamino et al [48] ha dimostrato un risparmio di 570-710 euro per paziente a semestre passando da epoetina alfa a darbepoetina alfa somministrata una volta alla settimana. Analoghi risultati sono stati trovati in un altro studio italiano, dove lo switch avveniva in modo inverso [49]. Altri autori [50] hanno condotto un'analisi più sofisticata dell'*activity based costing* (ABC) del processo di somministrazione degli ESA, cercando di confrontare in 342 soggetti emodializzati una modalità di somministrazione monosettimanale, ogni due settimane e ogni tre settimane. Gli autori calcolarono un tempo medio per la preparazione di ogni singola dose di 3 min (93-226 sec). In questo modo risultava che il tempo di preparazione per paziente l'anno era di 4,7 ore e per centro era di 319 ore (55-586 ore). Con la modalità di somministrazione quattordicinale il tempo annuale speso per un paziente era di 1,3 ore, che sommate per tutti i pazienti in un anno equivaleva a 89 ore (-230 ore). Poiché in Italia attualmente la stima del costo orario lordo di un infermiere è di 30-35 euro, il risparmio in termini di tempi e costi di gestione del personale, aggiunta al risparmio sul costo del farmaco, potrebbe essere significativo. A fronte dei dati di risparmio utilizzando un ESA a lunga emivita in emodialisi, vi sono invece studi effettuati in pazienti con disfunzione renale in terapia conservativa che utilizzano le eritropoietine ricombinanti a breve emivita con dosaggi più elevati per ogni singola somministrazione, ma con una frequenza di somministrazione più dilazionata nel tempo, analoga a quella della darbepoetina:

- 7090 Unità di eritropoietina ricombinante ogni $28,8 \pm 19,8$ giorni [51], con riduzione di costi per l'eritropoietina ricombinante rispetto alla darbepoetina.
- Eritropoietina una volta alla settimana (QW), ogni due settimane (Q2W), ogni 3 settimane (Q3W), ogni 4 settimane (Q4W). La dose cumulata durante le prime 12 settimane era per l'eritropoietina *short acting* 141.481 ± 32.426 unità e per la darbepoetina 499 ± 152 mcg. A 24 settimane era rispettivamente di 243.715 ± 39.264 unità e 902 ± 265 mcg, corrispondente a un costo per l'eritropoietina ricombinante di 2.966 dollari e per la darbepoetina di 3.933 dollari [52].
- L'eritropoietina ricombinante e la darbepoetina utilizzate con la stessa frequenza temporale di somministrazione, comunque maggiore di 2 settimane. La dose media dei due farmaci era rispettivamente di 11.536 U per l'eritropoietina ricombinante e 42,5 mcg per la darbepoetina. Il costo medio settimanale comprensivo del farmaco e della prestazione nefrologica era di 159 dollari per l'eritropoietina ricombinante di 205 dollari per la darbepoetina [53].

A nostra conoscenza non vi sono studi di farmacoeconomia riguardanti la metossipolietilenglicole epoetina beta e i biosimilari. È comunque verosimile che le stesse considerazioni fatte per la darbepoetina valgano anche per metossipolietilenglicole epoetina beta. I biosimilari hanno tra tutti gli ESA un costo inferiore, tuttavia necessitano studi che vadano a considerare la dose cumulata e i costi di gestione della terapia (farmacia, infermiere, etc.), analogamente a quanto in parte fatto per altri ESA. Va infine rilevato che in ambito oncologico uno studio che considerava cinque diversi protocolli di somministrazione di epoetina alfa originale, epoetina beta e darbepoetina alfa (dose standard continua per quindici settimane; aumento sostenuto della dose a 1,5 o 2 volte la dose standard alla settimana 7 per 12 settimane; aumento della dose non continuo a 1,5 o 2 volte la dose standard alla settimana 7 per un periodo di 3 settimane seguito da 9 settimane di dose standard; darbepoetina alfa ogni settimana e ogni 3 settimane) mostrava un risparmio con l'uso di eritropoietine

standard rispetto alla darbepoetina, analogamente agli studi condotti in ambito nefrologico [54]. Il risparmio più elevato veniva comunque osservato con il biosimilare. Con dose fissa, il costo medio del trattamento con il biosimilare di epoetina alfa nei diversi scenari è stato di 4643 euro (30.000 IU) o di 6178 euro (40.000 IU). Le stime corrispondenti erano pari a 7.168 Euro per epoetina alfa originale, 7.389 euro per epoetina beta, 8299 euro per darbepoetina alfa somministrata una volta la settimana e 9.221 euro per darbepoetina alfa somministrata ogni 3 settimane. Con il dosaggio calcolato sul peso corporeo il biosimilare di epoetina alfa costava complessivamente 4726 euro, 5484 euro per epoetina alfa originale, 5652 euro per epoetina beta e 8465 euro per darbepoetina somministrata sia una volta la settimana che ogni 3 settimane.

Conclusioni

Gli ESA sono farmaci efficaci per il trattamento dell'anemia dei pazienti nefropatici e, accertata un'efficacia paragonabile, la scelta del principio attivo dovrebbe dipendere da considerazioni farmacoeconomiche e di comodità di somministrazione.

Gli ESA sono farmaci efficaci per il trattamento dell'anemia dei pazienti nefropatici. Tuttavia svariati trial clinici, tra cui soprattutto gli studi CHOIR e TREAT, suggeriscono un loro utilizzo prudente: è importante individuare i pazienti a rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari, soprattutto cerebrali; bisognerebbe inoltre fare attenzione a quelli che sono i molteplici effetti pleiotropici degli ESA: alcuni benefici soprattutto sul cuore e sul rene, altri deleteri in termini di vasoreattività, attivazione piastrinica e, forse, proliferazione cellulare. Questi effetti possono manifestarsi soprattutto con l'aumento delle dosi di ESA, richieste in caso di pazienti particolarmente iporesponsivi alla terapia [52] a causa di un processo infiammatorio acuto o cronico, neoplasia o ad un particolare stato infiammatorio secondario allo stress ossidativo, peculiari nel paziente nefropatico. Accertato che i diversi di ESA hanno un'efficacia paragonabile, la scelta dell'uno piuttosto che dell'altro dovrebbe dipendere da considerazioni farmacoeconomiche e di comodità di somministrazione. Da questo punto di vista non esistono studi su vasta scala Nazionale o Regionale di tipo farmacoeconomico, con analisi di costo-efficacia e costo beneficio. Questo è dovuto al fatto che il regime di somministrazione degli ESA in dialisi e in fase pre-dialitica avviene con due modalità differenti: a carico delle farmacie dell'ospedale da un lato e attraverso farmacie del territorio, tramite piano terapeutico, dall'altro. Le due modalità di approvvigionamento sono diverse dal punto di vista farmacoeconomico, in quanto i prezzi ospedalieri sono più bassi e risentono di una contrattazione di gara. Inoltre, le varie gare di appalto contrattano prezzi d'acquisto eterogenei tra un'Azienda Ospedaliera e l'altra. Infine, non vi sono schemi fissi condivisi di somministrazione degli ESA tra le varie nefrologie. Anche se le linee guida scaturite dall'analisi dei trial suggeriscano target di emoglobina ben definiti, il clinico non dovrebbe dimenticare di avere comunque la diretta responsabilità del paziente: il reale obiettivo della gestione dell'anemia del paziente con disfunzione renale è la sua qualità di vita, non il tassativo raggiungimento di un range di livelli di emoglobina. Chiaramente bisogna evitare di superare quei valori che le evidenze sconsigliano. Soprattutto, se bisogna evitare dosi elevate di ESA, è importante insistere sul raggiungimento e il mantenimento di adeguati livelli di assetto marziale. A questo riguardo mancano studi che vadano a valutare quanto la terapia marziale, influenzando sulla dose di ESA, possa essa stessa influenzare il rischio cardiovascolare, essendo il ferro un pro-ossidante.

Bibliografia

- [1] Collins AJ, Vassalotti JA, Wang C, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Foley RN, Chen SC, Arneson TJ. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(3 Suppl. 3): S71-7
- [2] Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2001; 161(9): 1207-16.
- [3] Diercks GF, van Boven AJ, Hillege HL, Janssen WM, Kors JA, de Jong PE, Grobbee DE, Crijs HJ, van GilstWH. Microalbuminuria is independently associated with ischaemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population. The PREVEND (Prevention of REnal and Vascular ENdstage Disease) study. *Eur Heart J.* 2000; 21(23): 1922-7.
- [4] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351(13): 1296-305.
- [5] Pereira AA, SarnakMJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2003; (87): S32-9.
- [6] Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant.* 2003; (Suppl. 8): viii7-12.

- [7] Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Molyneaux L, Goubina I, Fulcher G, Yue D, Jerums G. The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(7): 1792-7.
- [8] El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R, Bakris GL, Keane WF, Flack JM. Kidney Early Evaluation Program. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int*. 2005; 67(4): 1483-8.
- [9] Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(2): 504-10.
- [10] Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif*. 2001; 19(1): 53-61.
- [11] Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Thorpe R, Vlemminckx C, Wadhwa M, Schneider CK. Biosimilars-why terminology matters. *Nat Biotechnol*. 2011; 29(8): 690-3.
- [12] Fishbane S, Schiller B, Locatelli F, Covic A, Provenzano R, Wiecek A, Levin NW, Kaplan M, Macdougall IC, Francisco C, Mayo MR, Polu KR, Duliege AM, Besarab A. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2013; 368(4): 307-19.
- [13] Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, Spinowitz BS, Schmidt RJ, Pergola PE, Zabaneh RI, Tong-Starksen S, Mayo MR, Tang H, Polu KR, Duliege AM, Fishbane S. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med*. 2013; 368(4): 320-32.
- [14] Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006; 355(20): 2085-98.
- [15] Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998; 339(9): 584-90.
- [16] Streja E, Kovessy CP, Greenland S, Kopple JD, McAllister CJ, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(4): 727-36.
- [17] Del Vecchio L, Lusenti L, Del Rosso G, Malandra R, Balducci A, Losito A. Prevalence of hypertension in a large cohort of Italian hemodialysis patients: results of a cross-sectional study. *J Nephrol*. 2013; 26(4):745-54.
- [18] Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger, HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006; 355(20):2071-84.
- [19] Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feysi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetinalfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(21): 2019-32.
- [20] Skali H, Parving HH, Parfrey PS, Burdman EA, Lewis EF, Ivanovich P, Keithi-Reddy SR, McGill JB, McMurray JJ, Singh AK, Solomon SD, Uno H, Pfeffer MA; TREAT Investigators. *Circulation*. 2011; 124(25): 2903-8.
- [21] Phrommintikul A, Haas SJ, Elsie M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369(9559): 381-8.
- [22] Seliger SL, Zhang AD, Weir MR, Walker L, Hsu VD, Parsa A, Diamantidis CJ, Fink JC. Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011; 80(3): 288-94.
- [23] Kanellakis P, Pomilio G, Agrotis A, Gao X, Du XJ, Curtis D, Bobik A. Darbepoetin-mediated cardioprotection after myocardial infarction involves multiple mechanisms independent of erythropoietin receptor-common beta-chain heteroreceptor. *Br J Pharmacol*. 2011; 160(8): 2085-96.
- [24] Ruifrok WP, de Boer RA, Westenbrink BD, van Veldhuisen DJ, van GilstWH. Erythropoietin in cardiac disease: new features of an old drug. *Eur J Pharmacol*. 2008; 585(2-3): 270-7.
- [25] Klopsch C, Furlani D, Gäbel R, Li W, Pittermann E, Ugurlucan M, Kundt G, Zingler C, Titze U, Wang W, Ong LL, Wagner K, Li RK, Ma N, Steinhoff G. Intracardiac injection of erythropoietin induces stem cell recruitment and improves cardiac functions in a rat myocardial infarction model. *J Cell Mol Med*. 2009; 13(4): 664-79.
- [26] Della Ragione F, Cucciolla V, Borriello A, Oliva A, Perrotta S. Erythropoietin receptors on cancer cells: a still open question. *J Clin Oncol*. 2007; 25(13): 1812-3.
- [27] Swift S, Ellison AR, Kassner P, McCaffery I, Rossi J, Sinclair AM, Begley CG, Elliott S. Absence of functional EpoR expression in human tumor cell lines. *Blood*. 2010; 115(21):4254-63.
- [28] Dicato M, Plawny L. Erythropoietin in cancer patients: pros and cons. *Curr Opin Oncol*. 2010; 22(4):307-11.
- [29] Osterborg A, Aapro M, Cornes P, Haselbeck A, Hayward CR, Jelkmann W. Preclinical studies of erythropoietin receptor expression in tumour cells: impact on clinical use of erythropoietic proteins to correct cancer-related anaemia. *Eur J Cancer*. 2007; 43(3): 510-9.
- [30] Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke M, Weingart O, Kluge S, Piper M, Rades D, Steensma DP, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Machtay M, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2009; 373(9674): 1532-42.
- [32] Locatelli F, Aljama P, Canaud B, Covic A, De Francisco A, Macdougall IC, Wiecek A, Vanholder R; Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(9): 2846-50.
- [32] Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*. 2002; 346(7): 469-75.
- [33] Hermeling S, Schellekens H, Crommelin DJ, Jiskoot W. Micelle-associated protein in epoetin formulations: a risk factor for immunogenicity? *Pharm Res*. 2003; 20(12): 1903-7.
- [34] Haag-Weber M, Eckardt KU, Hörl WH, Roger SD, Vetter A, Roth K. Safety, immunogenicity and efficacy of subcutaneous biosimilar epoetin- α (HX575) in non-dialysis patients with renal anemia: a multi-center, randomized, double-blind study. *ClinNephrol*. 2012; 77(1): 8-17.
- [35] Hörl WH, Locatelli F, Haag-Weber M, Ode M, Roth K; Epo-PASS study group. Prospective multicenter study of HX575 (biosimilar epoetin- α) in patients with chronic kidney disease applying a target hemoglobin of 10--12 g/dl. *Clin Nephrol*. 2012; 78(1): 24-32.
- [36] KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50(3): 471-530.
- [37] Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(5):1463-70.
- [38] Molina M, García Hernández MA, Navarro MJ, De Gracia MC, Ortuño T. Change of EPO treatment from subcutaneous epoetin to intravenous epoetin or darbepoetin alpha. *Nefrologia*. 2004; 24(6): 564-71.
- [39] Hörl WH, Holzer H, Mayer GJ; Osterreichische Aranesp Studiengruppe. Treatment of renal anemia with darbepoetinalfa: results of an Austrian-

- multicenter study. *Wien Klin Wochenschr.* 2002; 114(23-24): 967-71.
- [40] Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Wang C, Picarello N, McDermott-Vitak A, Maroni BJ. Randomized, controlled trial of darbepoetin-alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(1): 110-8.
- [41] Bock HA, Hirt-Minkowski P, Brünisholz M, Keusch G, Rey S, von Albertini B; Swiss EFIXNES trial investigators. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(1): 301-8.
- [42] Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin-alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(2): 362-9.
- [43] Brunkhorst R, Bommer J, Braun J, Haag-Weber M, Gill C, Wagner J, Wagener T; German Aranesp Study Group. Darbepoetin-alfa effectively maintains haemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(5): 1224-30.
- [44] Kessler M, Hannedouche T, Fitte H, Cayotte JL, Urena P, Réglie JC; Groupedel'étude NESP 20000117. Darbepoetin-alfa treatment of anemia secondary to chronic renal failure in dialysis patients: Results of a French multicenter study. *Nephrol Ther.* 2006; 2(4): 191-9.
- [45] Martínez Castela A, Reyes A, Valdés F, Otero A, López de Novalles E, Pallardó L, Tabernero JM, Hernández Jaras J, Lladós F. Multicenter study of darbepoetin-alfa in the treatment of anemia secondary to chronic renal insufficiency on dialysis. *Nefrologia.* 2003; 23(2): 114-24.
- [46] Summers S, Winnet G, Matijevic A et al. An audit comparing subcutaneous epoetin-alfa to intravenous darbepoetin-alfa in chronic hemodialysis patients. *Dial Transplant.* 2005; 34:358-362.
- [47] Ardèvol M, Fontseré N, Casals M, Bonal J, García L, Gabás J, Romero R, Bonafont X. A feasibility cost-analysis study of recombinant human erythropoietin and darbepoetin alfa in ambulatory haemodialysis patients during current practice. *Eur J Hosp Pharm Sci.* 2006; 12:47-51.
- [48] Biamino E, Giotta N, Caligaris F. Cost-efficacy analysis of darbepoetin alfa after switch from erythropoietin beta in hemodialysis patients: a retrospective monocentric study. *American Society of Nephrology Annual Congress, 27-October-1 November 2004, St Luis, MO, USA.*
- [49] Orazi E. Switch from Darbepoetin-alpha to Epoetin-alpha: cost and efficacy comparison for haemodialytic patients over one year follow-up in a single centre. *G Ital Nefrol.* 2008; 25(2): 223-6.
- [50] Wikstrom B, Gutierrez A, Jacobson S. Time gain with every other week administration of erythropoiesis-stimulating agents to patients in hemodialysis patients [abstract SP451]. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: iv166-iv167.
- [51] Hymes J, Bickimer T, Jackson JH, Bookhart BK, Mody SH, TakPiech C. Dosing patterns, drug costs, and hematologic outcome in anemic patients with chronic kidney disease switching from darbepoetin-alfa to epoetin alfa. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(8): 1931-7.
- [52] Duh MS, Mody SH, Scott McKenzie R, Lefebvre P, Gosselin A, TakPiech C. Dosing patterns, hematologic outcomes, and costs of erythropoietic agents in anemic predialysis chronic kidney disease patients from an observational study. *Clin Ther.* 2006; 28(9): 1443-50.
- [53] Papatheofanis F, Smith C, Mody S, McKenzie RS, Bookhart B, Piech CT. Dosing patterns, hematologic outcomes, and costs of erythropoietic agents in anemic predialysis chronic kidney disease patients from an observational study. *Am J Ther.* 2007; 14(4): 322-7.
- [54] Aapro M, Cornes P, Sun D, Abraham I. Comparative cost efficiency across the European G5 countries of originators and a biosimilar erythropoiesis-stimulating agent to manage chemotherapy-induced anemia in patients with cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2012; 4(3): 95-105.
- [55] Cotter DJ, Stefanik K, Zhang Y, Thamer M, Scharfstein D, Kaufman J. Hematocrit was not validated as a surrogate end point for survival among epoetin-treated hemodialysis patients. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57(10): 1086-9.

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Sistemi per la prevenzione della riprescrizione di farmaci a pazienti che hanno sviluppato eventi avversi

van der Linden CMJ, Jansen PAF, Grouls RJE, et al.
Systems that prevent unwanted re prescription of drugs withdrawn because of adverse drug events: a systematic review
Therapeutic Advances in Drug Safety 2013; 4:73-90

RIASSUNTO

Introduzione

I farmaci solitamente migliorano la qualità e/o la durata della vita dei pazienti, ma al contempo possono anche causare danni considerevoli, soprattutto se i medici che li prescrivono non tengono in considerazione le caratteristiche cliniche rilevanti del paziente, come ad esempio le allergie note. Il rapporto "To Err is Human" dell'Institute of Medicine del 1999, ha stimato il tasso di mortalità negli USA associato agli errori terapeutici in 7000 eventi fatali per anno. Un rapporto successivo pubblicato nel 2006 ha calcolato che negli Stati Uniti si verificano ogni anno in ambiente ospedaliero tra 380.000 e 450.000 eventi avversi da farmaco (ADE) prevenibili, con un costo correlato di 3,5 miliardi di dollari.

In uno studio precedente, lo stesso gruppo di Autori della presente pubblicazione aveva denunciato la scarsa comunicazione da parte delle Autorità regolatorie nei confronti dei medici di medicina generale (MMG) e ai farmacisti su problematiche di safety verificatesi in soggetti che sperimentavano ADE gravi durante l'ospedalizzazione e la sospensione del farmaco scatenante. Dall'altra parte solo il 22% degli ADE citati sulle lettere di dimissione erano stati poi inseriti nelle cartelle dei pazienti dai loro MMG, così da avere un tasso di riprescrizione dei farmaci precedentemente del 27% nei primi 6 mesi dopo la dimissione.

Una delle condizioni che deve essere maggiormente considerata per evitare la prescrizione di farmaci responsabili di reazioni allergiche o altro tipo di evento avverso è che questi eventi siano ben documentati. Uno studio su 400 pazienti ospedalizzati ha rilevato che in circa il 40% dei casi le cause della sospensione del farmaco non venivano riportate.

I sistemi elettronici di informazione, quali i sistemi di prescrizione computerizzati (*computerized physician order entry*, CPOE) e quelli di supporto alle decisioni cliniche (*clinical decision support*, CDS) possono risultare idonei ad affrontare il problema della riprescrizione indesiderata.

Metodi

È stata effettuata una revisione sistematica per identificare i sistemi (elettronici e non) che possono impedire la riprescrizione di farmaci sospesi a causa dell'insorgenza di un evento avverso e per verificare la loro efficacia. La revisione ha utilizzato le linee guida di PRISMA e Cochrane. Sono stati consultati i database PubMed ed Embase fino a novembre 2011, effettuando una ricerca di articoli che descrivessero tali sistemi. Sono state estratte informazioni su caratteristiche degli studi, tipo di sistema e, se presenti, risultati conseguiti.

Risultati

Su 6793 articoli analizzati, 137 sono stati considerati idonei. 45 studi che descrivevano 33 sistemi (28 elettronici) sono stati inclusi nell'analisi. I cinque sistemi non elettronici usavano, per indicare l'allergia, bracciali o etichette su cartelle cliniche ospedaliere o sulle prescrizioni dei farmaci.

La maggior parte dei sistemi (64%) erano utilizzati in ambiente ospedaliero. Cinque sistemi erano utilizzati in medicina generale o in ambulatorio, sei sistemi erano utilizzati sia nel contesto ospedaliero che in quello ambulatoriale e uno è stato utilizzato a livello nazionale a Singapore. I sistemi differivano nel modo in cui gli ADE erano documentati e su come gli utilizzatori venivano avvisati riguardo alla riprescrizione del farmaco. Otto dei 28 sistemi elettronici utilizzavano il rilevamento automatico di ADE, per lo più sulla base dei risultati di laboratorio e delle prescrizioni di antidoti. Nella maggior parte dei casi, erano i medici o i farmacisti a riportare gli ADE. In totale, 11 dei 33 sistemi registravano gli ADE noti al momento del ricovero, e 6 registravano gli ADE quando si verificava l'evento, quando i farmaci venivano sospesi o quando gli antidoti venivano prescritti. Dodici sistemi non menzionavano i tempi di registrazione dell'ADE. La documentazione dell'ADE era obbligatoria in 12 modelli, e l'accesso al registro elettronico dei trattamenti era bloccato finché non veniva riportata la storia di ADE dei pazienti. In 11 sistemi le informazioni sugli ADE erano disponibili in una unica struttura sanitaria, in 6 sistemi le informazioni sugli ADE erano condivise tra diverse strutture e diversi operatori sanitari. In tutti i sistemi, una allergia documentata attivava l'alert in caso di riprescrizione. In 7 sistemi, anche un'allergia crociata generava un alert e in 5 sistemi altri tipi di ADE attivavano un avviso. Due sistemi incorporavano un controllo di allergia inverso: la lista dei farmaci attuali veniva controllata quando veniva segnalata una nuova allergia (*reverse allergy checking*). Nel caso di riprescrizione dopo il verificarsi di un ADE, 16 sistemi allertavano il medico, 6 sistemi il farmacista e 4 sistemi

sia medico e farmacista. In 16 sistemi, il destinatario della segnalazione poteva fermare l'ordine del farmaco o ignorare l'avviso (7 prevedevano la segnalazione obbligatoria del motivo per volerlo ignorare).

Nessuno degli studi sui sistemi informativi non elettronici mostrava i risultati del confronto pre e post-intervento. Dodici degli studi sui sistemi elettronici riportavano confronti pre e post-intervento o confronti tra i reparti ospedalieri con e senza l'attuazione dell'intervento, e sette studi hanno indicato risultati positivi.

Gli studi differivano sostanzialmente in termini di popolazione di pazienti, intervento e metodi di misurazione, e ciò ha reso difficile il confronto dei risultati. Solo nove studi erano stati progettati principalmente per misurare i risultati in termini di prevenzione della riprescrizione dopo il verificarsi di un ADE.

Discussione

Gli ADE prevenibili, di cui le reazioni allergiche note rappresentano una porzione importante, si verificano di frequente. In uno studio sugli errori terapeutici nei pazienti ospedalieri, l'8% degli errori erano evitabili perché l'allergia al farmaco era già nota al momento della prescrizione. In uno studio analogo che coinvolgeva pazienti ambulatoriali, questa percentuale saliva al 13%. Il presente studio ha analizzato i sistemi che possono aiutare a prevenire la riprescrizione di farmaci sospesi perché hanno causato un ADE. Le differenze nella terminologia utilizzata per descrivere i vari sistemi hanno reso difficile la ricerca della letteratura. Inoltre, molti degli studi avevano indagato i sistemi di sorveglianza ponendosi un obiettivo molto più ampio rispetto alla sola prevenzione della riprescrizione di farmaci sospesi, per esempio valutare l'effetto di un sistema CPOE sugli errori terapeutici in generale. Non è stato possibile seguire completamente le linee guida di PRISMA e Cochrane a causa della forte eterogeneità degli studi, per esempio nel disegno e nella scelta degli end point. Gli studi condotti con sistemi elettronici erano i più frequenti. È possibile un *reporting bias* per due motivi: solo recentemente è stata dedicata maggiore attenzione al problema della riprescrizione e un maggior numero di studi recenti hanno focalizzato l'attenzione sui sistemi preventivi elettronici.

Per evitare la riprescrizione dei farmaci sospesi a causa di un ADE si consiglia di migliorare la qualità della documentazione dei report, preferibilmente includendo la valutazione di causalità che richiede una cooperazione tra medici e farmacisti. La sottosegnalazione degli ADE è un rischio noto; sarebbe utile studiare l'effetto di una documentazione obbligatoria e della relativa tempistica di segnalazione, con l'obiettivo di ridurre al minimo questo fenomeno.

Il rilevamento automatico degli ADE sulla base dei risultati di laboratorio o della presenza di ordini di antidoti agli eventi avversi potrebbe anche essere di aiuto per prevenire la sottosegnalazione.

La maggior parte dei sistemi documentano e segnalano

solo le allergie, quindi non altri tipi di ADE; è invece importante indicare tutti gli ADE nelle cartelle dei pazienti.

Nell'analisi, solo due sistemi hanno consentito il ricontrollo delle prescrizioni al momento della segnalazione di una nuova allergia; questo approccio rappresenterebbe un logico passo verso l'ottimizzazione dei sistemi per garantire la sicurezza dei farmaci.

I futuri sistemi di informazione dovrebbero essere attivi in più di un contesto e dovrebbero fornire informazioni sugli ADE e predisporre alert disponibili per tutti gli operatori sanitari interessati (medico di famiglia, farmacista, specialista) e per il paziente.

Un'altra preoccupazione è l'atteggiamento molto diffuso di non considerare gli alert in caso di allergia. I motivi di questo comportamento riportati dai medici stessi, come risulta negli studi selezionati in questa revisione, sono ad esempio 'il paziente ha tollerato il farmaco in precedenza' e 'i benefici superavano i rischi'. Una revisione di studi sulla sicurezza della prescrizione dei farmaci, aveva portato a suggerire che l'insufficienza di sensibilità e specificità del controllo sui farmaci prescritti risulta nell'atteggiamento molto diffuso di bypassare gli alert che si generano nel sistema o che pervengono dalle Autorità. È necessario che le motivazioni di questo comportamento siano riportate, in modo che le scelte farmacoterapeutiche possano essere valutate in modo retrospettivo. Infine, gli alert dovrebbero essere forniti nel modo più specifico, selettivo ed efficace possibile, in modo da evitare un sovraccarico di informazioni per l'operatore sanitario, con il rischio che tali informazioni vengano sottovalutate o ignorate.

Costruzione di un modello tridimensionale della patologia cardiovascolare e sviluppo di un nuovo metodo per promuovere l'aderenza del paziente

Nakano M, Shirotake S

Construction of a three-dimensional model of cardiovascular disease and deployment of a new method of fostering patient adherence to instruction

Patient Pref Adherence 2013; 7:579-87

RIASSUNTO

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CVD) dovrebbero essere generalmente trattate attraverso la prevenzione e la gestione, garantendo, allo stesso tempo, la qualità della vita. I pazienti con CVD hanno una più ampia varietà di farmaci prescritti a lungo termine rispetto alla maggior parte dei pazienti con altre condizioni patologiche. Oltre a prescrivere un trattamento adeguato, è fondamentale comprendere le esigenze del singolo paziente, in quanto l'aderenza del paziente alla terapia è particolarmente importante per il successo della cura. L'informazione al paziente per la promozione dell'aderenza alla terapia da parte delle farmacie, principalmente focalizzata sulla spiegazione del singolo farmaco, è un intervento comunque inadeguato per aiutare i pazienti nell'acquisizione di una comprensione complessiva della loro condizione patologica.

Metodi

Per assistere i pazienti cardiovascolari a tal riguardo, è stato predisposto un nuovo modello di CVD che comprende molteplici fattori, cioè sistema renina-angiotensina (RA), metabolismo di glucosio e lipidi, coagulazione del sangue e base organica della malattia (**Figura 1**). I quattro fattori sono tutti di essenziale importanza per la vita e interagiscono tra loro in armonia per mantenere la corretta funzione biologica. L'obiettivo è stato quello di disegnare, sulla base di questo modello patologico, una strategia informativa adeguata per ottimizzare l'aderenza del paziente, e di raccogliere le opinioni dei pazienti cardiovascolari tramite un questionario.

L'indagine è stata condotta tra il 2009 e il 2011 e ha coinvolto 1250 pazienti a cui erano stati prescritti farmaci cardiovascolari (antipertensivi, antiangina, antiaritmici, antidiabetici, antidislipidemici e/o antitrombotici) e che si erano recati in una delle farmacie coinvolte per ricevere i farmaci dispensati. Ogni paziente è stato istruito attraverso un foglio informativo sui farmaci e agli stessi pazienti è stato proposto, come strumento informativo, il nuovo modello tridimensionale. Si considerino come esempio le terapie prescritte a un paziente indicate in **Tabella 1**.

Partendo dall'alto, i farmaci prescritti sono un calcio-antagonista, due anticoagulanti, un antigottoso, un ipolipemizzante, un ACE-inibitore e due antidiabetici. Enalapril agisce sul sistema renina-angiotensina. Glimepiride e sitagliptin migliorano il metabolismo glucidico. Pravastatina migliora il metabolismo dei lipidi. Questi farmaci controllano la sindrome metabolica (faccia A del modello). Enalapril, pravastatina, ticlopidina e sarpogrelato controllano l'insorgenza della cardiopatia ischemica e della sindrome coronarica acuta (faccia B). Anche l'antagonista del calcio contribuisce al controllo della Faccia B. Similmente, possono essere spiegate le strategie di controllo delle altre facce, illustrando al paziente che la miglior prevenzione/gestione delle patologie cardiovascolari passa attraverso il controllo ottimale di tutte le facce del modello.

È stato quindi somministrato un questionario per valutare le impressioni di ogni paziente. Quelli coinvolti nello studio dovevano essere seguiti a livello ambulatoriale, autosufficienti, senza problemi a ingerire formulazioni orali solide. Quando ai pazienti venivano consegnate le medicine da parte del farmacista, erano fornite istruzioni sulla aderenza alla terapia, attraverso l'utilizzo del foglio informativo sui farmaci e del modello di CVD a tre dimensioni. Ogni paziente ha volontariamente compilato il questionario anonimo.

Risultati

In totale, 766 pazienti hanno risposto al questionario, il 64,4% erano uomini e il 35,4% donne (lo 0,2% non ha dato risposta). L'1,7% dei pazienti intervistati aveva 40-49 anni, il 9,3% 50-59 anni, il 26,1% 60-69 anni,

Figura 1

Modello delle malattie cardiovascolari a tre dimensioni e con quattro fattori patologici
 Abbreviazioni: RA, sistema renina-angiotensina; Glu, metabolismo glucidico; Lipidi, metabolismo lipidico; Coagulazione sistema di coagulazione del sangue

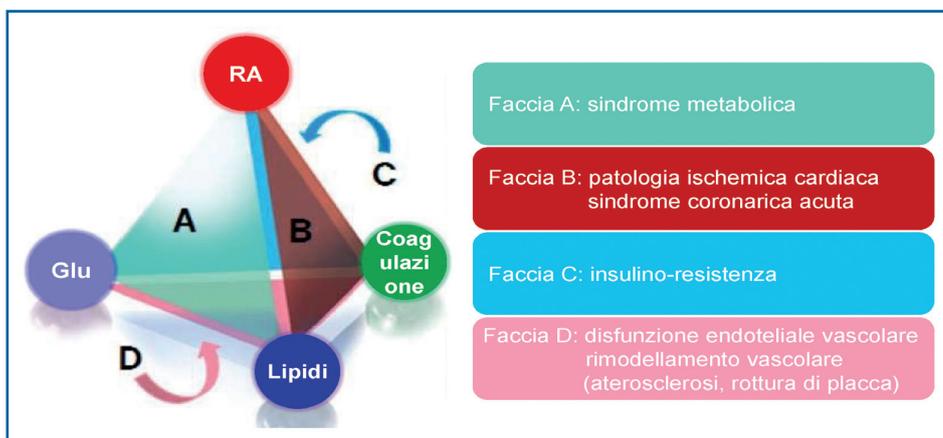


Tabella 1 Farmaci prescritti e indicazioni per la terapia.

Farmaco	Indicazioni per l'assunzione	Durata della terapia
Calslot 10 mg (manidipina)	2 compresse al giorno (una dopo colazione e una dopo cena)	Terapia per 30 giorni
Panaldine 100 mg (ticlopidina)	2 compresse al giorno (una dopo colazione e una dopo cena)	Terapia per 30 giorni
Anplag 100 mg (sarpogrelato)	2 compresse al giorno (una dopo colazione e una dopo cena)	
Alositol 100 mg (allopurinolo)	1 compressa al giorno (dopo colazione)	Terapia per 30 giorni
Pramevan 5 mg (pravastatina)	1 compressa al giorno (dopo cena)	Terapia per 30 giorni
Enalin 5 mg (enalapril)	2 compresse al giorno (una dopo colazione e una dopo cena)	Terapia per 30 giorni
Amaryl 1 mg (glimepiride)	1 compressa al giorno (dopo colazione)	Terapia per 30 giorni
Glactiv 50 mg (sitagliptin)	1 compressa al giorno (dopo colazione)	

il 36,9% 70-79 anni e il 26,0% ≥ 80 anni. Degli intervistati, il 6,2% ha risposto di "avanzare" alcuni farmaci cardiovascolari; il 33,0% ha risposto che "a volte avanzano" e il 59,0% ha risposto che "non avanzano" (un ulteriore 1,8% non ha dato risposta).

Tra i pazienti a cui erano prescritti fino a tre farmaci, il 25,5% ha avuto scarsa aderenza. Il 46,3% dei pazienti in cura con 4-6 farmaci diversi e il 34,6% di quelli con sette o più farmaci diversi ha avuto scarsa aderenza.

Una bassa aderenza alla terapia è stata osservata in pazienti di 60-79 anni di età che stavano assumendo 4-6 farmaci differenti. I pazienti anziani con età ≥ 80 anni (13 pazienti), che stavano assumendo sette o più farmaci diversi, hanno mostrato inaspettatamente un alto tasso di aderenza. L'informazione sull'aderenza del paziente attraverso il modello tridimensionale delle patologie cardiovascolari e il foglio del farmaco è stata valutata di facile comprensione dall'89,9% degli intervistati. Inoltre, il 61% di loro ha risposto che si sente a proprio agio nell'assunzione dei farmaci.

Discussione

I dati di letteratura suggeriscono una relazione inversa tra l'aderenza terapeutica del paziente e il numero di farmaci prescritti o l'età del paziente. In questo studio, il 46% dei pazienti in terapia con 4-6 farmaci differenti ha mostrato scarsa aderenza, mentre quelli con sette o più farmaci diversi avevano un tasso più basso di scarsa aderenza. I pazienti anziani che stavano assumendo almeno 7 farmaci diversi hanno mostrato una inattesa alta aderenza, perché avevano sperimentato infarto miocardico, ictus cardiaco e/o dolore, e/o aggravamento delle condizioni cliniche. Le possibili cause di bassa aderenza includono insufficiente comprensione della malattia e/o sintomi soggettivi da parte del paziente. I risultati di questo studio suggeriscono che l'aderenza al trattamento non è necessariamente correlata all'età dei pazienti o al numero di farmaci prescritti.

Per ottenere una buona aderenza, è necessario convincere il paziente sulla necessità della terapia. Sono state utilizzate molte strategie di intervento per migliorare l'aderenza al trattamento. Ad esempio, un programma diretto al paziente messo in atto nelle farmacie attraverso l'uso di confezioni monodose ha prodotto un aumento dell'aderenza.

Sono state sviluppate combinazioni a dose fissa, come per gli agenti ipoglicemizzanti o i calcio-antagonisti e le

statine, per limitare l'effetto di malattie impattanti sullo stile di vita, come diabete, iperlipidemia e ipertensione. Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di tali combinazioni a dose fissa sono a volte poco chiare. I pazienti cardiovascolari sono in cura con una vasta gamma di farmaci diversi. In farmacia, questi prodotti vengono dispensati in monodose e in confezioni sulle quali viene specificato il tempo di assunzione, per prevenire un fallimento di aderenza del paziente, come per l'osteoporosi o i disturbi reumatici. Tuttavia, quest'approccio potrebbe avere conseguenze impreviste. Per esempio, si evince dalle interviste effettuate in questo studio che se il valore delle LDL si normalizza durante il trattamento delle malattie cardiovascolari, la statina potrebbe non essere più assunta, per paura degli effetti collaterali. Ciò rappresenterebbe una decisione errata. Infatti, la mancanza di comprensione della malattia e la valutazione soggettiva da parte del paziente dei sintomi a essa associati sono fattori importanti che stanno alla base della scarsa aderenza terapeutica. Per migliorare l'aderenza, sono richieste dal paziente una più profonda comprensione della malattia e della terapia farmacologica stessa.

Il modello tridimensionale mostra una varietà di fattori e condizioni patologiche conseguenti che cambiano sequenzialmente, a seconda del grado di coinvolgimento di ciascun fattore. Questi cambiamenti complessi sono rappresentati nel modello come punti, linee, superfici e spazi. Il modello ha aiutato i pazienti a comprendere visivamente che le malattie cardiovascolari comprendono più di una condizione patologica. Infatti, ci sono quattro principali fattori coinvolti nella insorgenza di malattie cardiovascolari, quattro fattori indispensabili per la vita e per mantenere la funzione biologica. Il modello suggerisce che uno squilibrio di questi fattori può portare alla comparsa di varie malattie cardiovascolari con il rischio di sviluppare patologie cerebrovascolari e cardiache e, infine, insufficienza cardiaca.

Il modello tridimensionale indica il trattamento ottimale, che dovrebbe considerare correttamente sia la quantità che la qualità dei quattro fattori patologici associati alle malattie cardiovascolari. Questo modello dovrebbe essere un utile strumento per l'informazione sulla terapia farmacologica da parte del medico e anche del farmacista. La visualizzazione del rapporto tra l'efficacia di ogni farmaco e la malattia sarebbe sicuramente utile per assistere il paziente nella comprensione della farmacoterapia e dell'aderenza al trattamento.

I farmaci più rilevanti e innovativi degli ultimi 25 anni secondo il parere dei medici

Kesselheim AS, Avorn J

The most transformative drugs of the past 25 years: a survey of physicians

Nature Reviews Drug Discovery 2013; 12:425–431

RIASSUNTO

Introduzione

La quantità di denaro speso per lo sviluppo di nuovi farmaci è aumentata notevolmente negli ultimi decenni, ma l'aumentata disponibilità di nuove terapie basate sulle recenti rivoluzioni nel campo della biologia molecolare e della genetica non ha soddisfatto le aspettative. L'affermazione che "il mondo è nel bel mezzo di una crisi nell'innovazione farmaceutica" è frutto di questi risultati disattesi. In risposta, molti medici, legislatori e leader del settore farmaceutico hanno chiesto un maggiore impegno sull'innovazione del farmaco che possa determinare una svolta.

C'è un ampio dibattito sul miglior approccio per lo sviluppo di farmaci innovativi, nonché sulle origini fondamentali di tali scoperte. Il nodo della discussione verte su una mancanza di consenso in merito a ciò che definisce un farmaco davvero rivoluzionario. Alcuni hanno proposto algoritmi che misurano il potenziale innovativo, ma tali algoritmi di solito non sono validati in modo indipendente, e variano ampiamente nella loro metodologia e nei loro risultati.

Negli ultimi 25 anni sono stati commercializzati molti farmaci blockbuster, caratterizzati per il loro uso diffuso e i rilevanti ricavi. Tuttavia, anche se alcuni di loro sono considerati farmaci innovativi in ambito terapeutico, come l'inibitore della proteina tirosin kinasi imatinib (Gleevec, Novartis), altri hanno fornito diversi vantaggi incrementali in termini di efficacia, come atorvastatina (Lipitor, Pfizer). Inoltre, alcuni prodotti ampiamente venduti differivano molto poco rispetto alle terapie esistenti (come esomeprazolo [Nexium, AstraZeneca], che è semplicemente l'S-isomero del più vecchio omeprazolo [Prilosec, AstraZeneca]) o sono stati associati a gravi problemi di sicurezza. Inoltre, un farmaco innovativo può anche essere definito tale perché ha prodotto un maggior effetto positivo sulla salute della popolazione in generale. Tuttavia, una tale definizione escluderebbe importanti farmaci nuovi, come imatinib, il cui utilizzo è stato approvato per alcuni tipi di tumori relativamente rari, ma che ha anche avuto un impatto concreto sulla ricerca oncologica, lo sviluppo (R&D) e il trattamento in generale.

Metodi

Lo studio mirava a identificare i farmaci che hanno avuto l'effetto più rivoluzionario sulla pratica clinica negli Stati Uniti negli ultimi 25 anni, utilizzando un metodo modificato basato sul protocollo di indagine Delphi. Il

Tabella 1 Giustificazioni riportate a supporto della scelta effettuata in termini di farmaci più rilevanti.

Motivo	Frequenza (N = 941) N; %
Miglioramento dell'efficacia	513; 55%
Nuovo meccanismo di azione	345; 37%
Impatto sulla pratica clinica	225; 24%
Merito scientifico	143; 15%
Miglioramento nella sicurezza	139; 15%
Uso e impatto diffuso	110; 12%
Facilità di utilizzo per il paziente	109; 12%
Applicazione a più malattie	63; 7%

metodo Delphi è un approccio strutturato ben consolidato che stimola pareri e identifica i punti di consenso tra gli esperti, utilizzando questionari strutturati e un metodo iterativo. Sono stati esaminati i questionari di medici americani afferenti a tutte le specialità che avevano lavorato sia nel contesto della pratica clinica che in quello della ricerca medica, ed esperienza sufficiente per fornire una prospettiva storica su come i loro campi specifici si erano evoluti. Sono stati pertanto arruolati 184 medici esperti provenienti da 15 specialità mediche.

Risultati

I partecipanti hanno fornito 941 commenti scritti per sostenere la loro scelta in merito ai farmaci più innovativi (**Tabella 1**). Il motivo più comune che aveva portato a identificare un farmaco come terapia rivoluzionaria era la sua efficacia superiore (513 su 941, 55%). Un piccolo sottoinsieme di osservazioni che si focalizzavano sull'efficacia indicavano che il farmaco era utile in una sottopopolazione resistente o comunque limitata (52 su 513, 10%).

La **Tabella 2** mostra i risultati dei conteggi finali ricavati dalla prima e seconda indagine effettuate. Il consenso su un singolo farmaco o su una classe di farmaci è stato raggiunto solo in 7 dei 15 gruppi (per specialità medica), con il primo posto diviso in modo equo tra due o tre classi di farmaci negli altri 8 gruppi. Gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (*Tumour necrosis factor*, TNF) - tra cui infliximab (Remicade, Centocor Ortho Biotech), etanercept (Enbrel; Amgen/Pfizer) e adalimumab (Humira; AbbVie) - sono stati selezionati come la classe di farmaci più innovativa sia dai gruppi di medici afferenti alla reumatologia che alla dermatologia, e come seconda classe di farmaci dal gruppo di gastroenterologi. Altri farmaci hanno avuto un chiaro impatto interdisciplinare: i bifosfonati sono stati identificati come innovativi sia dagli endocrinologi (primo posto) che dai reumatologi (secondo posto), mentre gli ACE-inibitori sia dai nefrologi (primo posto) che dai cardiologi (secondo posto). Rituximab (Rituxan/Mabthera; Biogen Idec/Genentech/Roche) è al secondo posto secondo gli oncologi, e si è posizionato al terzo posto, grazie ai voti espressi dai reumatologi.

Discussione

La valutazione sui farmaci che rappresentano una innovazione nel campo terapeutico per i medici può essere

Tabella 2 Elenco dei primi farmaci o classi di farmaci innovativi identificati attraverso l'indagine.

Specialità clinica	Farmaco/classe al primo posto	Farmaco/classe al secondo posto	Note sui risultati
Anestesiologia	Propofol	Remifentanil	Propofol ha avuto un evidente consenso
Cardiologia	Lovastatina	ACE inibitori	Alteplase (tPA ricombinata) si è posizionato al terzo posto, ricevendo meno voti degli ACE inibitori
Dermatologia	Bloccanti TNF	Onabotulinumtossina	I partecipanti avevano selezionato più bloccanti TNF, così i farmaci sono stati considerati come una singola classe, alcuni partecipanti hanno menzionato il ruolo innovativo di isotretinoina, che però era posizionato oltre il range di inclusione
Endocrinologia	Bifosfonati	Metformina	La maggior parte dei partecipanti ha scelto più di un bifosfonato, per cui i singoli farmaci sono stati raccolti in un gruppo
Gastroenterologia	Omeprazolo	Bloccanti TNF	Omeprazolo è stata la scelta più immediata
Malattie infettive	Inibitori della proteasi dell'HIV	Zidovudina	I partecipanti sono stati inclini a includere tutto il gruppo iniziale di inibitori della proteasi dell'HIV (saquinavir, ritonavir e indinavir)
Genetica	Alglucerasi	Nitisinone	Molti partecipanti hanno anche scelto sodio fenilacetato e sodio benzoato, ma è stato osservato che l'uso di sodio benzoato era pre-datato al periodo di questo studio
Nefrologia	ACE inibitori	Epoetina alfa	Captopril è stato scelto dalla maggioranza dei partecipanti, anche se era fuori dal range dei dati di questo studio, quindi il gruppo di ACE-inibitori è stato raccolto in una sola classe
Neurologia	Sumatriptani	Interferone beta-1b, interferone beta-1a	Il parere era diviso tra sumatriptani e interferoni con poco margine di distacco
Oncologia	Imatinib	Rituximab	Trastuzumab ha avuto meno voti rispetto a rituximab
Ofthalmologia	Agenti anti-VEGF	Latanoprost	Gli agenti anti-VEGF sono stati raccolti in un'unica classe dietro suggerimento di alcuni partecipanti
Psichiatria	Fluoxetina	Clozapina	Il parere era strettamente diviso tra queste scelte, ma nessun'altra classe di farmaci ha ricevuto una considerazione anche solo marginale
Pneumologia	Epoprostenolo	Combinazione di fluticasone e salmeterolo	Il parere era strettamente diviso tra tutte le scelte (compreso i tensioattivi sintetici, che ricevono due voti per il primo posto), con la combinazione di fluticasone e salmeterolo selezionata per il suo impatto importante sul paziente piuttosto che sul fatto che rappresenti una nuova generazione di farmaci
Reumatologia	Bloccanti TNF	Bifosfonati	Rituximab è al terzo posto
Urologia	Sildenafil	Tamsulosina	Finasteride (un inibitore della 5-alfa reduttasi) è al terzo posto (e ha avuto un voto come primo farmaco)

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; TNF, fattore di necrosi tumorale; tPA, attivatore tissutale del plasminogeno; VEGF, fattore di crescita vascolare endoteliale

utile per considerare il modo migliore per promuovere un simile cambiamento nel futuro.

I risultati di questo studio suggeriscono che ciò richiederà un ulteriore supporto per accrescere la comprensione dei meccanismi della malattia e sviluppare quindi nuovi approcci terapeutici e di ricerca per colmare vuoti che ad oggi sono presenti in importanti nicchie cliniche. Un percorso verso tale cambiamento può avvenire attraverso lo studio delle malattie rare. È stato osservato che un numero sproporzionato di farmaci innovativi sono stati designati come "farmaci orfani" per i pazienti con malattie rare. Eppure l'importanza di questi farmaci nel cambiare la gestione della malattia non era limitata alle piccole popolazioni di pazienti con queste patologie.

Imatinib, per esempio, ha rappresentato un grande passo avanti nella cura dei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica, ma è stato valutato come farmaco innovativo dal gruppo di esperti di questo studio principalmente perché ha dimostrato il grande potenziale di inibizione della tirosina-chinasi e in generale della terapia antitumorale mirata. Allo stesso modo, alglucerasi (Ceredase; Genzyme) è stato progettato per i pazienti con malattia di Gaucher, ma ha contribuito anche a rendere possibile

una terapia di sostituzione enzimatica per malattie genetiche precedentemente fatali.

I risultati di questo studio potrebbero avere importanti implicazioni negli sforzi per rafforzare la ricerca di farmaci innovativi (R&D). Poiché le proposte per catalizzare lo sviluppo di farmaci spesso includono incentivi economici quali l'esclusività di mercato, dovrebbe essere sottolineato che alcuni di questi incentivi possono incoraggiare le aziende a estendere i brevetti attraverso lo sviluppo di piccole variazioni sul farmaco approvato. Al contrario, i dati di questo studio suggeriscono che i farmaci innovativi sono spesso percepiti dagli specialisti per essere i capostipiti di nuove classi terapeutiche che hanno un'efficacia notevolmente superiore a quella delle alternative esistenti.

Per concludere, questi risultati indicano che determinare il modo più efficace per migliorare le infrastrutture e impegnare le risorse al fine di incentivare la ricerca e lo sviluppo di tali prodotti, potrebbe produrre i rendimenti più elevati in termini di nuove terapie che hanno più probabilità di cambiare sostanzialmente la cura del paziente nei prossimi decenni.



Variazioni sulla sicurezza: aggiornamento del CCSI

Flavio Giassi, Anna Lubrano

Teva Italia S.r.l.

PAROLE CHIAVE

CCSI
Safety Variations
Product information

Abstract

The aim of this project was to focus the attention on the impact of Pharmacovigilance activities on the product information (summary of product characteristics, patient information leaflet, labeling) as well as on the regulatory requirements of marketing authorization holders, and on the methods to update the safety product information in accordance with the Variation Regulation through Safety variations. Safety variations are consequence of the Company Core Safety Information (CCSI) update. CCSI contains all relevant safety information required to be included in the labeling of a product in all countries in which the product is registered and marketed. The CCSI must be constantly updated. The update could be the consequence of (1) Signal Detection, (2) Harmonized Product Information, (3) Regulatory Authorities requirements. An example of CCSI flow chart is suggested to better understand how safety variations could arise as consequence of the CCSI update.

Introduzione

La Direttiva Europea 2001/83/CE [1] dispone che “...Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e di controllo di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera d) e h), ed introduce le modificazioni necessarie affinché il medicinale sia fabbricato e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati. Tali modificazioni devono essere approvate dalle Autorità Competenti...”. Tali modificazioni sono definite in linguaggio tecnico “Variazioni”. Le variazioni sono intese come una modifica dei termini della decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un medicinale per uso umano [2, 3], compreso il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) ed eventuali condizioni, obblighi o restrizioni dell'AIC, o le modifiche dell'etichettatura o del foglietto illustrativo connesse a modifiche dell'RCP (come definite dal regolamento (EC) n 1234/2008 [4] e aggiornamenti [5]).

Le variazioni sono classificate dalla “Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products” [1] come segue (**Figura 1**):

A → Modifiche Amministrative

B → Modifiche Qualitative

C → Modifiche concernenti la sicurezza l'efficacia e la farmacovigilanza

D → Plasma Master File (PMF) / Vaccine Antigen Master File (VAMF)

Per ciascuna delle categorie sopra elencate, la linea guida prevede una classificazione delle variazioni come segue:

Corrispondenza: Giassi Flavio. giassi.flavio@libero.it

0		EN	Official Journal of the European Union	C 17/3
ANNEX				
	<i>Topic/Scope of changes</i>	<i>Variation</i>	<i>Page</i>	
A.	ADMINISTRATIVE CHANGES	1-7	4	
B.	QUALITY CHANGES		5	
I.	Active Substance		5	
a)	Manufacture	1-5	5	
b)	Control of active substance	1-2	9	
c)	Container closure system	1-3	11	
d)	Stability	1	13	
e)	Design Space	1-3	13	
II.	Finished Product		14	
a)	Description and composition	1-6	14	
b)	Manufacture	1-5	18	
c)	Control of excipients	1-4	23	
d)	Control of finished product	1-3	25	
e)	Container closure system	1-7	26	
f)	Stability	1	30	
g)	Design Space	1-3	31	
III.	CEP/TSE/monographs	1-2	32	
IV.	Medical Devices	1-3	34	
V.	Changes to a marketing authorisation resulting from other regulatory procedures		35	
a)	PMF/VAMF	1-2	35	
b)	Referral	1	36	
c)	Change management protocol	1	37	
C.	SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES		37	
I.	Human and Veterinary medicinal products	1-9	37	
II.	Veterinary medicinal product – specific changes	1-6	40	
D.	PMF/VAMF	1-23	41	

Figura 1 Orientamenti concernenti le caratteristiche delle varie categorie di variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e medicinali veterinari

- Variazioni minori (Tipo IA, Tipo IB)
- Variazioni maggiori (Tipo II)

Le variazioni di tipo IA sono modifiche che hanno un impatto minore sulla qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale e non richiedono l'autorizzazione preventiva prima dell'implementazione ("Do and Tell").

Le variazioni IA sono classificate in due sottocategorie:

- Tipo IA_{IN} che necessitano di notifica immediata all'Autorità dopo l'implementazione del cambiamento (solitamente entro 15 giorni dopo l'implementazione).
- Tipo IA che devono essere notificate all'Autorità competente entro 12 mesi dopo l'implementazione.

Le variazioni di tipo IB devono essere notificate alle Autorità competenti e il titolare AIC deve aspettare l'approvazione dell'Autorità prima dell'implementazione ("Tell, Wait and Do").

Le variazioni di tipo II sono considerate variazioni maggiori che hanno un impatto

Figura 2
Esempio di classificazione dei
tipi di variazione

C.I.3 Implementation of change(s) requested by the EMEA/National Competent Authority following the assessment of an Urgent Safety Restriction, class labelling, a Periodic Safety Update report, Risk Management Plan, Follow Up Measure/Specific Obligation, data submitted under Article 45/46 of Regulation (EC) No 1901/2006, or amendments to reflect a competent authority Core SPC	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Implementation of agreed wording change(s) for which no new additional data are submitted by the MAH		1, 2	IB
b) Implementation of change(s) which require to be further substantiated by new additional data to be submitted by the MAH			II

Documentation

- Attached to the cover letter of the variation application: EMEA/NCA request with attached relevant assessment report, if available.
- Revised product information.

Note: MAHs are reminded that once new information becomes available which might entail the variation of the MA, this should be submitted forthwith as a variation to the competent authorities, rather than awaiting the assessment of those data through one of the procedures mentioned above.

significativo sulla qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale e devono essere approvate dalle Autorità prima dell'implementazione. ("Prior Authorization")

Le variazioni sono definite "foreseen" se sono classificate nella linea guida (**Figura 2**), in caso contrario sono considerate "unforeseen". Per quanto riguarda le variazioni "unforeseen" il titolare AIC ha la possibilità di richiedere la classificazione della variazione all'Autorità competente (art.5 Reg. n.1234/2008 e aggiornamenti). Quando classificata, la variazione può essere considerata "foreseen".

Lo scopo di questo lavoro è stato di focalizzare l'attenzione su come le attività di farmacovigilanza possano avere un impatto sui testi (RCP, foglietto illustrativo, etichette) di un medicinale e su come il titolare AIC sia responsabile dell'aggiornamento di questi ultimi in accordo alla normativa vigente "Variazioni sulla Sicurezza".

Variazioni sulla sicurezza

Le variazioni sulla sicurezza che hanno un impatto sui testi dei medicinali sono generalmente conseguenza dell'aggiornamento del *Company Core Safety Information* (CCSI). Il CCSI è un documento aziendale che contiene tutte le informazioni di sicurezza che devono essere necessariamente incluse nei testi di un medicinale in tutti i Paesi in cui il suddetto medicinale è registrato e commercializzato. In particolare sono presenti le informazioni sulla sicurezza che sono state individuate (reazioni avverse "listed" e not "listed") nella reportistica periodica del prodotto. Il CCSI copre tutti i dosaggi, formulazioni e indicazioni per un determinato principio attivo ed è un documento dinamico che deve essere costantemente aggiornato. L'aggiornamento può essere una conseguenza di una o più delle seguenti situazioni:

- *Signal detection*
- Armonizzazione dei testi (*Referrals procedure, PSUR Worksharing, Pediatric Worksharing*).
- Richieste da parte delle Autorità (*Urgent Safety Restriction, Pharmacovigilance Working Party*).

Signal detection

Con il termine "segnale" si intende "una qualsiasi informazione con un possibile nesso di casualità tra un evento avverso e un medicinale, relazione che era inizialmente sconosciuta o non adeguatamente valutata". Di solito occorre più di una segnalazione per generare un segnale, a seconda della gravità dell'evento e della qualità delle informazioni. *Signal Detection* ('Rivelazione del segnale') si riferisce al processo che mira a trovare, prima possibile, qualsiasi indicazione di un problema inaspettato di sicurezza sui medicinali. I risultati di questa procedura di sorveglianza hanno lo scopo

di far sorgere sospetti e devono essere sempre seguiti da indagini approfondite. L'individuazione del segnale coinvolge l'intera popolazione a differenti livelli: pazienti, medici prescrittori, operatori sanitari, Aziende farmaceutiche, Istituzioni scientifiche e mediche e Università.

Armonizzazione dei testi di un medicinale

Procedure di referral

Le procedure di *referral* hanno lo scopo di risolvere problemi concernenti la sicurezza o il rapporto beneficio-rischio di un medicinale o di una classe di medicinali. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) è tenuta ad effettuare la valutazione scientifica di un particolare medicinale o classe di medicinali per conto dell'Unione europea (UE) al fine di armonizzare le informazioni relative ai suddetti medicinali in tutti gli stati europei.

Le procedure di *referral* possono essere iniziate dalla Commissione Europea, da qualsiasi Stato Membro o da qualsiasi Azienda che commercializzi medicinali. Ci sono varie ragioni per cui una procedura di *referral* può essere iniziata, da dubbi riguardanti la sicurezza di una classe di medicinale a disaccordi tra gli Stati Membri circa l'uso di un medicinale: le procedure di *referral* sulla sicurezza sono valutate dal *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) e successivamente dal *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) o, per i medicinali autorizzati con procedura nazionale, dal *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures- Human* (CMDh), mentre tutte le altre procedure di *referral* sono valutate solo dal CHMP

Per la maggior parte dei *referral*, la Commissione Europea emette una decisione che riflette le misure che gli Stati Membri devono adottare per attuare le raccomandazioni dell'Agenzia.

Ci sono diversi tipi di *referral*:

- SAFETY ISSUE

Articolo 107i: questo tipo di procedura viene avviata quando uno Stato Membro o la Commissione Europea ritengono sia necessaria un'azione urgente a causa di un problema sulla sicurezza. Ricadono sotto questa procedura considerazioni sulla sospensione o la revoca di un'AIC di un medicinale, il divieto di fornitura di un medicinale o di importanti modifiche dell'AIC, come l'eliminazione di un'indicazione terapeutica, la riduzione della dose raccomandata o nuove controindicazioni.

- SAFETY , QUALITY, MANUFACTURING OR EFFICACY ISSUES

Articolo 20: questo tipo di procedura viene avviata per i medicinali che sono stati autorizzati con procedura centralizzata in caso di problemi di produzione e di sicurezza.

Articolo 31: Questo tipo di *referral* viene avviato quando è coinvolto l'interesse della Comunità a seguito di problemi relativi alla qualità, sicurezza o efficacia del medicinale.

- HARMONIZATION, MUTUAL-RECOGNITION PROCEDURE AND DECENTRALIZED PROCEDURE

Articolo 13: questo tipo di *referral* viene avviato per i medicinali che sono stati autorizzati attraverso procedura di mutuo riconoscimento o decentrata quando vi è disaccordo tra i diversi Stati Membri in merito a una variazione.

Articolo 29(4): questo *referral* viene avviato quando ci sono disaccordi tra gli Stati Membri per quanto riguarda un medicinale in fase di valutazione nel corso di una procedura di mutuo riconoscimento o decentrata, sulla base di un rischio potenziale grave per la salute pubblica.

Articolo 30: questo tipo di *referral* viene avviato quando gli Stati Membri hanno adottato decisioni diverse nel corso degli anni per alcuni medicinali (ad esempio, indicazioni differenti, controindicazioni o posologia) e vi è necessità di armonizzare le suddette informazioni in tutta l'UE.

- PEDIATRIC MEDICINE ISSUES

Articolo 29 pediatrico: questo tipo di procedura può essere avviata da un titolare AIC per l'aggiunta di una nuova indicazione terapeutica, forma farmaceutica o via di somministrazione nei bambini per un medicinale autorizzato a norma della direttiva 2001/83/CE.

PSUR Worksharing

I titolari di AIC devono presentare un Rapporto Periodico di Sicurezza (PSUR) for-

nendo un riassunto dei dati insieme a una valutazione critica del rapporto beneficio/rischio di un medicinale alla luce di informazioni nuove o modificate a seguito dell'autorizzazione di un medicinale. Tale valutazione deve accertare se devono essere svolte ulteriori indagini e se devono essere apportate modifiche all'AIC (ad esempio ai testi di un medicinale).

Lo *PSUR Worksharing* è la procedura che consente la valutazione armonizzata degli PSUR all'interno dell'UE. La presentazione dello PSUR è sincronizzata (avviene contemporaneamente in tutti i Paesi EU) e il titolare AIC deve presentare un unico PSUR in tutti gli Stati membri in cui il prodotto è autorizzato. Nel contesto dello *PSUR Worksharing*, lo PSUR viene valutato dal cosiddetto *PSUR Reference Member State* mentre gli altri Stati Membri possono fornire commenti e presentare domande e ulteriori informazioni.

La procedura è completata attraverso la stesura di un *Core Safety Profile* (CSP, informazioni di sicurezza armonizzate per principio attivo). Esso comprende le informazioni minime di sicurezza per una sostanza attiva che devono essere incluse nell'RCP. Inoltre, tutti i foglietti illustrativi dovranno essere modificati in conformità alle modifiche apportate all'RCP.

Pediatric Worksharing

L'obiettivo del *Pediatric Worksharing* è di fornire agli operatori sanitari, pazienti e genitori le informazioni circa l'uso di medicinali nella popolazione pediatrica (ad esempio, in soggetti di età inferiore ai 18 anni).

Gli articoli 45 e 46 del Regolamento Pediatrico relativo ai medicinali per uso pediatrico descrivono due tipi di procedure di *worksharing*. L'*art. 45* imponeva ai titolari AIC di presentare le informazioni su tutti gli studi pediatrici completati entro la data di entrata in vigore del Regolamento Pediatrico (26 gennaio 2007). Questi studi dovevano essere presentati entro il 26 gennaio 2008. L'obiettivo di questo articolo era di avere disponibili tutti i dati che non erano stati presentati in precedenza e valutarli con una procedura di *worksharing*. A seguito della suddetta procedura, veniva pubblicata una relazione con gli esiti della valutazione e, ove possibile, le informazioni pediatriche da includere nel RCP e nei foglietti illustrativi dei medicinali venivano armonizzate. L'armonizzazione risultava spesso complessa, in quanto i medicinali non erano stati sottoposti ad una preventiva armonizzazione.

L'*art. 46* impone ai titolari AIC di presentare per i medicinali autorizzati le informazioni sugli studi condotti in pazienti pediatrici che sono stati completati a partire dall'entrata in vigore del Regolamento Pediatrico. Tali informazioni devono essere presentate entro sei mesi dal completamento di ciascuno studio. L'obiettivo di questo articolo è di valutare tutti i nuovi studi con una procedura di *worksharing* permettendo anche l'inclusione diretta armonizzata delle nuove informazioni negli RCP e nei foglietti illustrativi di tutti i relativi medicinali nella UE.

Richieste delle Autorità regolatorie

Urgent Safety Restriction

Una volta che per un medicinale è stata concessa un'AIC, possono sorgere segnali di sicurezza che potrebbero avere un grave impatto sulla salute pubblica. A seconda della natura del rischio e delle ricadute sanitarie, possono essere presi diversi provvedimenti. È possibile introdurre modifiche provvisorie restrittive alle informazioni sul prodotto attraverso un procedimento d'urgenza in 24 ore (*Urgent Safety Restriction, USR*) [6]. Per USR si intende una modifica provvisoria delle informazioni sul prodotto a causa di nuove informazioni che incidono sulla sicurezza d'uso del medicinale, che riguardano una o più voci dell'RCP (ad es: *indicazioni terapeutiche, posologia, controindicazioni, avvertenze*). La decisione di introdurre una USR può essere presa sia dal titolare dell'AIC che dalle Autorità competenti. Il titolare deve presentare opportuna domanda di variazione entro 15 giorni dall'entrata in vigore della suddetta restrizione.

Pharmacovigilance Working Party

Il gruppo di lavoro di farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Working Party, PhVWP*) fornisce raccomandazioni su questioni connesse alla farmacovigilanza attraverso un

costante monitoraggio dei medicinali sul mercato. Questo porta a fornire consigli sulla sicurezza dei medicinali e ad investigare le reazioni avverse associate ai medicinali autorizzati nell'Unione europea.

Il mandato del PhVWP copre due aree principali, riflettendo il modo attraverso cui il sistema europeo di farmacovigilanza opera:

- riferire al CHMP riguardo ai medicinali autorizzati con procedura centralizzata o nazionale soggetti ad una procedura di *referral* presso EMA. Ciò ha permesso al CHMP di identificare in modo efficace, valutare e gestire il rischio in ogni fase del ciclo di vita di un medicinale
- riferire alle Autorità regolatorie degli Stati Membri riguardo ai medicinali autorizzati a livello nazionale non soggetti ad una procedura di *referral*. Per questi medicinali, il PhVWP funge da piattaforma di discussione per gli Stati Membri. Le sue raccomandazioni, comprese eventuali raccomandazioni per azioni regolatorie, non sono giuridicamente vincolanti per gli Stati Membri.

Le responsabilità del PhVWP includono:

- valutazione dei potenziali segnali derivanti da segnalazioni spontanee;
- espressione di un parere sulla conferma e quantificazione del rischio e sulle opzioni regolatorie;
- gestione del rischio;
- monitoraggio delle azioni regolatorie;
- definizione di standard per procedure e metodologie per promuovere le buone norme di vigilanza;
- promozione della comunicazione e dello scambio di informazioni tra l'Agenzia e le Autorità nazionali competenti;
- cooperazione internazionale.

Implementazione delle variazioni

Quando il CCSI viene aggiornato a seguito di uno degli *input* sopra menzionati, il titolare AIC deve effettuare una *gap analysis* tra il nuovo CCSI e l'RCP autorizzato di tutti i medicinali coinvolti. A seguito di questa analisi, si può rendere necessario o meno un aggiornamento dei testi del medicinale. Se i testi necessitano di una modifica, il titolare deve sottoporre opportuna domanda di variazione all'Autorità competente, come previsto dal regolamento delle variazioni.

I requisiti e le differenze tra le diverse tipologie di variazione sono mostrate in **Tabella 1**. In Italia tutte le variazioni devono essere pubblicate in Gazzetta Ufficiale per poter entrare in vigore, anche se le variazioni di tipo IA possono essere implementate prima dell'approvazione.

Tabella 1 Requisiti e differenze tra le diverse tipologie di variazioni

	TYPE IB	TYPE II	TYPE Ia _n
Timetable della procedura	Validazione documentazione 7 giorni + 30 giorni per la valutazione	Validazione documentazione 14 giorni + valutazione entro 60 giorni dalla validazione	Validazione documentazione 5 giorni + 30 giorni per la valutazione
Tasse	€ 1392,00	€ 16704,00 o 8.392	€ 600,00
Requisiti Documentazione	Cover Letter Application Form Checklist Linea guida variazioni: IB foreseen – IB unforeseen Documenti previsti dalla Linea guida Testi (RCP, FI, etichette) Sottomissione elettronica della documentazione sul portale AIFA	Cover Letter con marca da bollo Application Form Checklist Linea guida variazioni: II foreseen – II unforeseen Allegati (2.3 -2.4-2.5 + declaration of Qualified Person) se previsti Testi (RCP, FI, etichette) Sottomissione elettronica della documentazione sul portale AIFA	Cover Letter Application Form con data di implementazione modifica Checklist Linea guida variazioni: foreseen – unforeseen Documenti previsti dalla Linea guida Testi (RCP, FI, etichette) Sottomissione elettronica della documentazione sul portale AIFA

Tutti i lotti prodotti dopo l'approvazione di una variazione (in particolare per le IB e II) devono essere confezionati con i materiali di confezionamento aggiornati a seguito della modifica dei relativi test. Tutti i lotti che invece sono stati prodotti prima dell'approvazione possono essere commercializzati:

- fino alla data di scadenza indicata in etichetta;
- fino a 30/60/90/120/180 giorni dopo l'approvazione, in funzione dell'influenza del cambiamento sulla sicurezza del paziente. Dopo tali giorni, il titolare AIC deve ritirare i lotti ancora presenti sul mercato confezionati con materiali non aggiornati, riconfezionarli con i materiali aggiornati e rimetterli sul mercato.

È importante considerare che le differenze tra le diverse tipologie di variazioni sopra descritte possono influenzare sensibilmente la strategia regolatoria del titolare AIC.

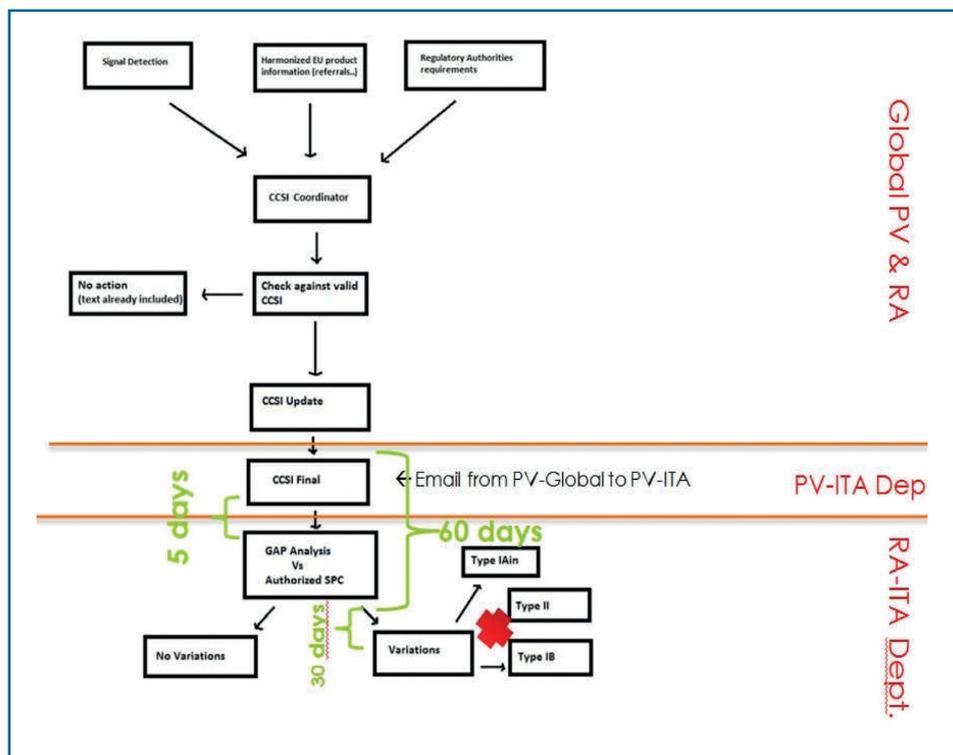
Nella **Figura 3** si propone un flusso schematico e le tempistiche da rispettare per meglio gestire le variazioni sulla sicurezza di un medicinale causate dall'aggiornamento del CCSI.

Quando vengono raccolti segnali con un potenziale impatto sul CCSI, un CCSI *coordinator* dovrebbe valutare questi segnali effettuando un confronto verso il CCSI in vigore. In particolare, il CCSI *coordinator* dovrebbe valutare se le informazioni raccolte sono già incluse nel CCSI in vigore o meno. Nel caso in cui fossero già incluse, non si rende necessaria alcuna azione. Alternativamente, si rende necessario aggiornare il CCSI. In questo caso:

- L'Headquarter della farmacovigilanza della società (PV-Global) dovrebbe inviare il nuovo CCSI via mail alla farmacovigilanza locale (PV-Ita)
- La farmacovigilanza locale, ricevuta la nuova versione del CCSI, dovrebbe inviarla al Dipartimento Affari Regolatori locale (Local RA, in Italia RA-ITA dept.) entro 5 giorni al massimo dal ricevimento del documento.
- Il dipartimento Affari regolatori dovrebbe eseguire una *gap analysis* tra il CCSI pervenuto e l'RCP autorizzato per valutare se quest'ultimo debba essere aggiornato o meno. La *gap analysis* dovrebbe essere effettuata entro 60 giorni dal ricevimento del nuovo CCSI da parte della PV-Ita.

Nel caso in cui fosse necessario aggiornare l'RCP, dovrà essere presentata alle Autorità competenti un'opportuna domanda di variazione entro 30 giorni dalla conclusione della *gap analysis*.

Figura 3
Proposta di flusso delle informazioni con tempistiche



In base a quanto sopra esposto, il titolare AIC ha 90 giorni di tempo, a partire dal ricevimento del nuovo CCSI, per assicurare che i testi di un medicinale siano aggiornati in accordo alle nuove informazioni sulla sicurezza incluse nel documento stesso. Questa tempistica è considerata ragionevole per poter eseguire tutti gli step sopra citati garantendo anche il rispetto delle tempistiche dettate dalla legislazione europea.

Il flusso operativo proposto con le relative tempistiche mostra però 3 punti deboli:

1. Se il flusso delle informazioni si dovesse interrompere (croce rossa nella **Figura 3**) e la variazione non dovesse essere sottomessa alle Autorità, l'errore potrebbe essere rilevato solo all'inizio di un nuovo processo (con l'arrivo di un nuovo CCSI). Ovvero il titolare si accorgerebbe di non essere allineato al CCSI in vigore solo dopo aver ricevuto un nuovo CCSI.
2. Considerando che le USR richiedono un tempo massimo di 15 giorni per sottomettere la variazione alle Autorità per modificare i testi di un medicinale, la tempistica di 90 giorni non sarebbe considerata accettabile.
3. Non è possibile correlare il CCSI ricevuto con la relativa variazione sottomessa all'autorità. Infatti, dal flusso sopra mostrato risulta essere difficile per il MAH correlare a tenere tracciata/correlata la variazione sottomessa all'autorità con gli input che hanno provocato l'aggiornamento delle informazioni.

Per cercare di superare i limiti sopra descritti, rendendo il flusso qualitativamente migliore, si propongono le seguenti possibili soluzioni:

1. si rende necessario un feedback tra *Local RA-Local PhV* e *Global PhV* per garantire che tutti gli step vengano eseguiti in modo corretto (**Figura 4**);
2. le USR devono essere escluse da questa flowchart; (*restringimento campo di applicazione SOP*)
3. è importante monitorare tutti gli aggiornamenti del CCSI e il tempo che intercorre tra la notifica ricevuta dalla PV fino alla sottomissione della variazione.

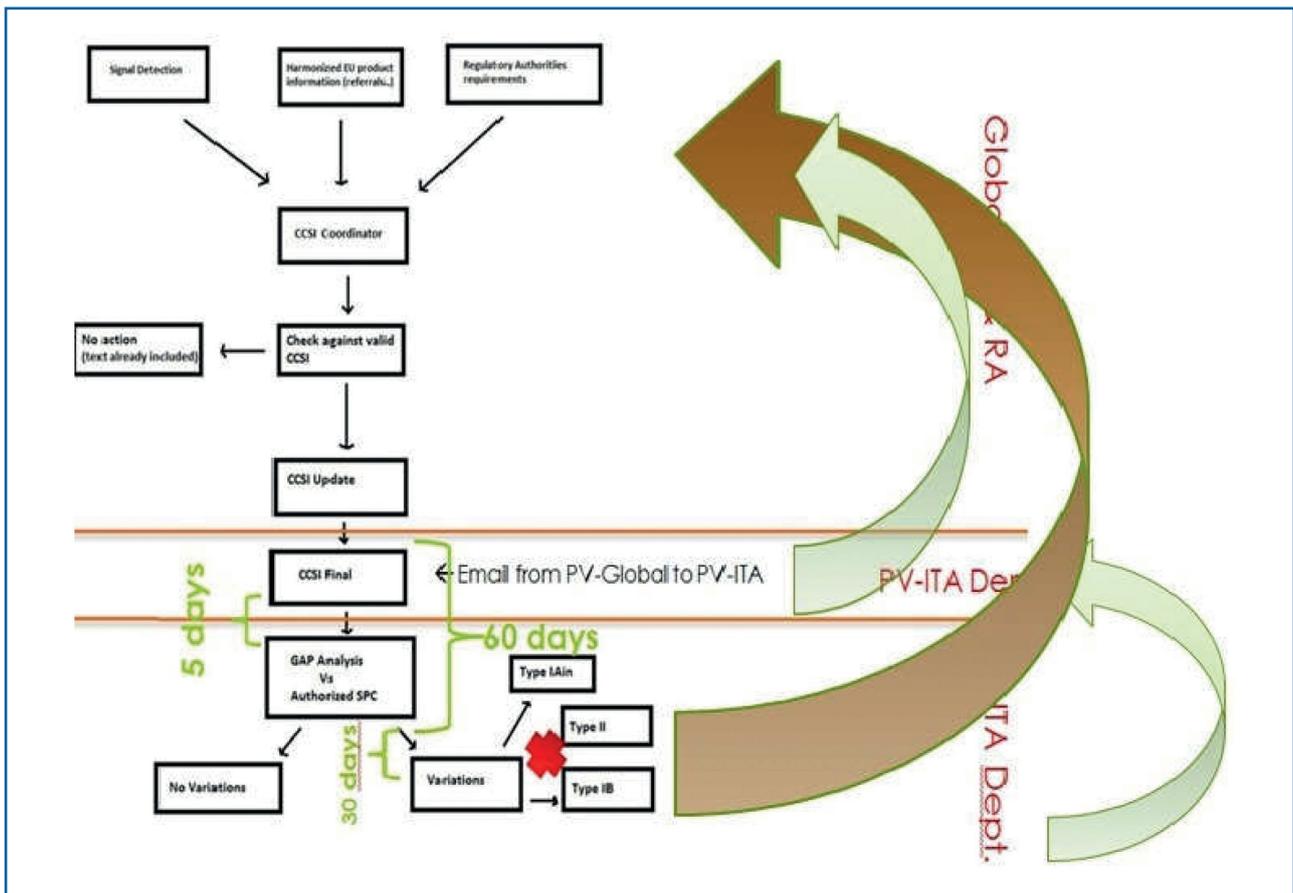


Figura 4 Flusso con feedback

Glossario

RCP: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
FI: Foglietto Illustrativo
CCSI: Company Core Safety Information
CSP: Core Safety Profile
USR: Urgent Safety Restrictions
DCP/MRP: Decentralized Procedure / Mutual Recognition Procedure
MAH: Market Authorization Holder
PhVWP: Pharmacovigilance Working Party
CL: Cover Letter
AF: Application Form
CMDh: Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
SOP: Standard Operation Procedure

Bibliografia

- [1] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use - Official Journal L – 311, 28/11/2004.
- [2] 2010/C17 Communication from the Commission — Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products
- [3] EMA/40404/2010 Post-Authorization Procedural Advice Human Medicinal Products New Variation Regulation (EC) No 1234/2008.
- [4] Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products.
- [5] COMMISSION REGULATION (EU) No 712/2012 of 3 August 2012 amending Regulation (EC) No 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products.
- [6] EMA public SOP: SOP/H/3052, 17-DEC-08 Title: Urgent Safety Restrictions (USRs).



Le Adverse Drug Reactions nell'ambito della medicina di genere

Stefania Montonati, Daniela Peroni, Carlo Maria Castelletti

A.O. Ospedale di Circolo di Busto Arsizio

PAROLE CHIAVE

Gender medicine
Gender-related differences
Adverse Drug Reactions (ADR)
Pharmacovigilance
Appropriateness

Abstract

According to the World Health Organization (WHO), Gender Medicine is one of the strategic goals to be achieved in public health for the appropriateness of prevention and treatment of human diseases.

Human health is closely linked to aspects which constitute the "gender" and, pertaining to females rather than males, impacting different symptoms, development, progression and course of diseases. In the light of this, investigating the direct effects that gender differences have on patho-physiology and treatment of the most common pathological condition (such as cardiovascular and respiratory illness, osteoporosis, diabetes, rheumatic diseases, and cancer) can be considered as a priority, but nonetheless it is impelling to improve therapies considering their possible adverse reactions (ADR) and then to adopt a gender perspective also for Pharmacovigilance. In fact, a gender approach to medicine cannot prescind from a Pharmacovigilance activity equally gender-oriented. Scientific evidence argues that women are more exposed to ADR than men. The higher frequency and severity of ADR in women can be explained by different factors, such as a particular female susceptibility, differences in pharmacokinetic parameters, the lack of clinical trials in women, hormonal fluctuations, age, polytherapy, and also the circumstance that women generally use more drugs than men.

In conclusion, additional clinical investigations of gender differences are necessary in order to better understand and subsequently satisfy the different needs of men and women in terms of effectiveness and safety of medical therapies. This could lead both to increase appropriateness and reduce errors in clinical practice.

Introduzione

Negli anni '80 del secolo scorso, alcuni ricercatori statunitensi cominciarono ad occuparsi dello studio dell'impatto delle differenze di "genere" sulla fisiologia patologica ovvero sul modo in cui le patologie si manifestavano, si sviluppavano, venivano curate e sulle caratteristiche cliniche delle stesse; in realtà, negli Stati Uniti, l'attenzione scientifica a tale argomento derivava in parte dal movimento femminista degli anni 1960 e 1970, attraverso cui le donne richiedevano un approccio integrato alle loro cure sanitarie.

Nel 1985, la Task Force sulla salute delle donne dei *National Institutes of Health* statunitensi rese pubblico il primo rapporto sulla salute delle donne redatto sulla base delle differenze di genere, concludendo che ben poco si conosceva sulle esigenze me-

Corrispondenza: Stefania Montonati. stefania.montonati@gmail.com

diche delle pazienti femminili [1]. Le ricerche successive confermarono che la salute umana è strettamente legata agli aspetti che costituiscono il “genere” e la diversa appartenenza di genere può comportare differenti sintomi, sviluppo, progressione e decorso delle malattie, nonché relativa diagnosi e trattamento.

Oggi, le differenze di genere sono una realtà scientifica ormai consolidata, a cui la medicina deve saper rispondere in modo efficace anche nell’ambito della ricerca e della sperimentazione di nuovi trattamenti farmacologici. Ciascun genere deve essere considerato nella sua specificità, sia perché la prevalenza di diverse patologie è differente nei due sessi, sia perché i fattori causali e/o predisponenti, la manifestazione clinica e l’approccio terapeutico di una determinata patologia possono variare in relazione al genere maschile o femminile. Inoltre, sebbene le donne si rivelino maggior consumatrici di farmaci rispetto agli uomini - circa il 40% in più [2] - usufruiscano maggiormente di servizi di analisi e controllo della stato di salute [3] e subiscano un maggior numero di reazioni avverse a farmaci [4], continuano ad essere sottorappresentate nella sperimentazione clinica.

La rivista scientifica *Nature* ha pubblicato un articolo nel giugno 2010, in cui si afferma che “continua ad esistere una prevalenza dei soggetti maschi partecipanti agli studi biomedici” e successivamente “la medicina come è attualmente applicata alle donne è meno *evidence-based* rispetto a quanto lo sia per gli uomini”. Diversi studi di autorevoli riviste biomediche hanno riscontrato che alcuni trial clinici pubblicati avevano escluso le donne o avevano fallito nell’analizzare le diversità dovute al sesso, tra i soggetti maschi e femmine. Evidenze simili furono trovate anche in studi su animali. Da un’indagine del 2009 in quasi 2.000 studi su animali, emerse “la presenza di un *male-bias* in 8 su 10 discipline biologiche”, il che significa che per lo sviluppo dei trattamenti di numerose patologie, il genere femminile nei modelli animali non viene utilizzato. Gli autori hanno concluso che è imperativo che nella medicina i *bias* legati alla diversità tra i sessi vengano eliminati al fine di migliorare l’eccellenza scientifica e la salute umana [5].

Le motivazioni principali dell’esclusione delle donne dai *trial* clinici sono state a lungo giustificate da diverse argomentazioni: timore nei confronti della donna in età fertile circa la possibilità di esporre a rischi di tossicità (possibile gravidanza) o di procurare danni ai tessuti fetali, perplessità riguardo l’amplificazione della variabilità (fluttuazione dei livelli ormonali dovuta al ciclo mestruale e terapia contraccettiva), oltre che una minore disponibilità delle donne a partecipare agli studi clinici e difficoltà a mantenerne un campione adeguato. La diretta conseguenza di quanto sopra descritto è la mancanza nella misurazione dell’efficacia e della sicurezza dei farmaci rispetto ai diversi generi ed una grande limitazione nella scoperta e nello sviluppo di farmaci specifici per le donne.

Inoltre, è ampiamente riconosciuto che nelle donne le reazioni avverse a farmaci (*Adverse Drug Reactions* - ADR) si manifestano più frequentemente e con un rischio maggiore di 1,5 - 1,7 volte rispetto agli uomini (**box 1**). Dallo studio di Pirmohamed e colleghi [6] è emerso anche che il 59% dei ricoveri dovuto a ADR è a carico delle donne.

Alcuni dati epidemiologici a livello italiano e internazionale

Le donne vivono più a lungo, ma si ammalano di più ed usufruiscono maggiormente dei servizi sanitari. Secondo gli ultimi dati ISTAT, il 7,1% delle donne riferisce un cattivo stato di salute contro il 4,1% degli uomini. I dati di sintesi relativi alle persone che soffrono di almeno una patologia cronica riportano per gli uomini un dato pari al 35,5% contro il 41,4% per le donne.

Box 1 ADR nelle donne [7].

È noto argomento di discussione nel mondo scientifico che le maggiori segnalazioni di effetti avversi interessano la popolazione femminile

Evidenze scientifiche sostengono che le donne sono più esposte ad ADR rispetto agli uomini

La maggior sensibilità al rischio di ADR può dipendere dalla classe del farmaco, dal tipo di reazione avversa, dall’età e dallo stato fisiologico della donna

Da non dimenticare il fatto che le donne utilizzano dosi di farmaci precedentemente stabilite sulla base di risultati ottenuti in sperimentazioni cliniche per lo più effettuate su soggetti maschi

Tabella 1 Prevalenza di alcune malattie croniche in relazione al **sex** (Fonte dati: ISTAT).

Patologia	Maschi	Femmine
Diabete	5,4%	5,5%
Iipertensione	15,2%	17,6%
Bronchite cronica, Asma bronchiale	6%	6,3%
Artrosi, Artrite	11,6%	21,6%
Osteoporosi	1,9%	13,1%
Malattia del cuore	3,9%	3,2%
Malattie allergiche	9,9%	11,3%
Disturbi nervosi	3,3%	5,5%
Ulcera gastrica e duodenale	2,6%	2,9%

Analizzando il dettaglio dei dati sopracitati ed esplicitati nella **Tabella 1**, si riscontra in modo evidente come alcune malattie croniche colpiscono prevalentemente il sesso femminile.

Da quanto emerge dall'annuario statistico 2012 dell'ISTAT, le malattie del sistema cardiocircolatorio rappresentano complessivamente la principale causa di morte per gli italiani. Tra le donne, le malattie cardiovascolari si confermano come principale causa di morte, mentre i tumori sono al secondo posto; per contro, tra gli uomini la prima causa di morte è rappresentata dai tumori, seguiti dalle malattie del sistema circolatorio. Per entrambi i sessi, al terzo posto troviamo le malattie del sistema respiratorio. Ad oggi, in linea generale, si rende perciò prioritario investigare in modo più approfondito l'impatto che le differenze di genere hanno sulla fisiopatologia e sul trattamento delle più comuni malattie sociali quali ad esempio le malattie cardiovascolari, quelle respiratorie, alcuni tumori e poi l'osteoporosi, il diabete, le malattie reumatiche, quelle neurodegenerative, considerando altresì il possibile impatto di queste diversità di genere anche in termini di reazioni avverse alle terapie farmacologiche [7].

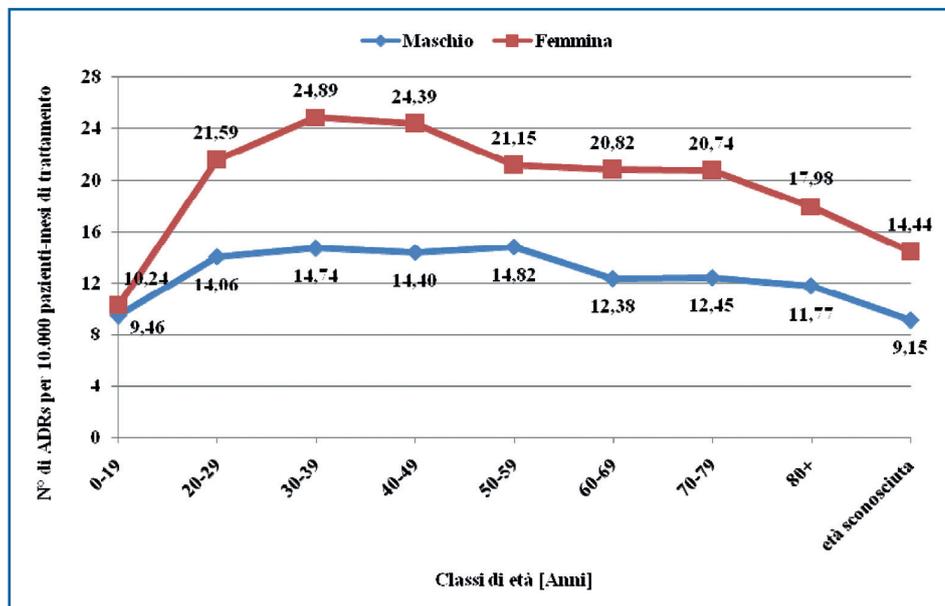
In analogia a quanto rilevato sul territorio italiano, alcuni dati di letteratura riportano che in Europa la malattia coronarica è la principale causa di morte delle donne a partire dai 65 anni di età. Inoltre, la mortalità per malattie cardiovascolari ed in particolare per la malattia coronarica, negli ultimi 30 anni, non ha mostrato nelle donne un *trend* in decrescita come invece lo è per gli uomini. Ad ogni modo, la malattia coronarica continua ad essere percepita come un problema di salute meno per le donne che per gli uomini. Inoltre, gli studi clinici sulla prevenzione e sul trattamento delle malattie cardiovascolari sono stati condotti esclusivamente nei maschi o in campioni con un numero molto basso di femmine [8].

La manifestazione delle *adverse drug reactions* nella popolazione femminile

La prima evidenza di una differenza di genere in campo farmacologico risale al 1932: i due studiosi Nicholas e Barrow rilevarono che la dose ipnoinducente di barbiturici era nei ratti femmina inferiore del 50% rispetto a quella dei maschi. Quanto veniva osservato, però, non suscitò grosso interesse, pertanto si proseguì nella direzione di una terapia farmacologica tarata principalmente sul soggetto di sesso maschile [9]. Ciò risulta davvero paradossale, se si considera che i trattamenti farmacologici vengono studiati in misura minore nel genere che più li utilizza - ovvero le donne. Si dovette aspettare l'anno 1991 quando Bernardine Healy, cardiologa, si occupò della questione "femminile" parlando di "*Yentl Syndrome*" sulla prestigiosa rivista *New England Journal of Medicine*, per raccontare il comportamento discriminante dei cardiologi nei confronti della donna [9], ovvero circa la possibilità che le strategie diagnostiche e terapeutiche non fossero offerte in maniera simile agli uomini e alle donne.

La maggiore frequenza e la maggior gravità delle ADR nelle donne, come già anticipato, possono essere determinate da una serie di fattori, tra i quali una particolare suscettibilità femminile, la carenza di studi clinici nelle donne, le fluttuazioni ormonali, l'età, la politerapia ed il possibile sovradosaggio dei farmaci. Più specificamente, essendo notevoli le differenze biologiche tra i due sessi, queste influenzano la risposta alle terapie farmacologiche in alcuni parametri farmacodinamici e farmacocinetici; tra questi ultimi si sottolinea che l'assorbimento e la biodisponibilità variano nei due generi sia per la differente composizione corporea sia perché il pH gastrico e la moti-

Figura 1
Reazioni avverse e genere: tasso di incidenza (elaborazione dati da Martin et al. [10]).



lità gastrointestinale (ambidue soggetti a variazioni ormonali) sono ridotti nelle donne rispetto agli uomini. Le differenze farmacocinetiche riguardano anche la distribuzione (per le donne il volume di distribuzione è minore per quanto riguarda i farmaci idrofili, mentre si realizza il contrario con i farmaci lipofili), la metabolizzazione dei farmaci (ad esempio l'attività del CYP3A4, che metabolizza circa il 50% dei farmaci, è maggiore nel sesso femminile e sembra variare in funzione degli ormoni) e l'escrezione renale, il cui processo di filtrazione glomerulare è influenzato non solo dal peso, ma anche dal fatto che la velocità di filtrazione è minore del 10% nelle donne rispetto agli uomini. Da sottolineare, poi, che i diversi parametri farmacocinetiche possono cambiare in funzione della fase del ciclo mestruale, della gravidanza, dell'allattamento e anche dell'età [11].

Recentemente è emerso, inoltre, che le differenze di sesso e genere nell'azione di un farmaco coinvolgono anche gli eccipienti contenuti nello stesso [12].

In letteratura, oltre ad essere riportato un tasso di incidenza delle ADR maggiore nel genere femminile (**Figura 1**), sono altresì descritte ADR che hanno una prevalenza maggiore nelle donne rispetto agli uomini; ne sono un esempio la maggiore suscettibilità delle donne a sviluppare la sindrome del QT lungo¹, così come le fratture a livello degli arti in seguito a terapia con tiazolidinedioni [13]. In altri casi si è osservata, invece, una maggiore incidenza delle stesse ADR, come le fratture in corso di terapia con corticosteroidi ad alto dosaggio nei trapiantati di fegato [14], le alterazioni metaboliche con aumento di peso [15] e le alterazioni metaboliche ematiche in corso di terapia con acido valproico e antipsicotici.

Una rassegna effettuata da Zopf et al. [4] conferma che le donne presentano una maggiore incidenza di reazioni avverse ai farmaci rispetto agli uomini. Lo studio multicentrico di farmacovigilanza intensiva ha impiegato analisi di regressione multivariata utilizzando come covariate età, indice di massa corporea e numero di farmaci co-prescritti. Si è così dimostrata un'influenza significativa del sesso femminile per le ADR, specie in quelle dose-correlate, con una associazione costante (presente anche nel maschio) con il numero di farmaci correntemente assunti.

I **farmaci psicotropi** rappresentano una delle classi più frequentemente coinvolte nella manifestazione degli eventi avversi.

¹La sindrome del QT lungo è una sindrome caratterizzata da anomalie elettrocardiografiche (allungamento del QTc > 450 msec) evidenziabili tramite analisi di ECG di superficie e da sintomi quali sincopi e non raramente morte improvvisa. Definizione tratta da Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione - giac • Volume 13 • Numero 3-4 • settembre-dicembre 2010.

Un recente “progetto di genere” francese, italiano e spagnolo condotto da D’Incau e colleghi [16] sulla *safety* di questi farmaci ha indagato la differenza di genere nelle ADR associate, segnalate nel triennio 2007- 2009 in tre diverse regioni di tre Nazioni: Midi-Pyrénées (Francia), Veneto (Italia) e Castilla-Leon (Spagna). Il numero di ADR in donne e uomini, registrate nei tre centri regionali di farmacovigilanza, è stato rapportato all’utilizzo di psicofarmaci (antipsicotici, ansiolitici, ipnotici, antidepressivi e stimolanti); dai risultati è emerso che il 58% delle segnalazioni di ADR associate agli antipsicotici erano occorse a donne, così come il 66% di quelle associate ad ansiolitici, il 62% agli ipnotici, il 70% agli antidepressivi e il 36% agli stimolanti. Tuttavia, non sono del tutto chiare le ragioni di questo aumento del rischio in pazienti di sesso femminile. Inoltre, si è evidenziato che i farmaci maggiormente responsabili di ADR, sia nelle donne che negli uomini, sono risultati l’aripiprazolo, l’olanzapina e la quetiapina tra gli antipsicotici, l’alprazolam, il bromazepam e il clorazepato tra gli ansiolitici, il lormetazepam, il meprobamato e il midazolam tra gli ipnotici, la duloxetina, l’escitalopram e la mirtazapina tra gli antidepressivi e l’atomoxetina, il metilfenidato e il modafinil tra gli stimolanti.

Il largo uso dei **bifosfonati** nel trattamento dell’osteoporosi post menopausa, una patologia di rilevante impatto epidemiologico, ha posto le basi per due ampi studi di farmacovigilanza [17, 18], effettuati allo scopo di indagare la possibile correlazione tra questa categoria di farmaci e la fibrillazione atriale. Sørensen e colleghi [17] hanno condotto uno studio caso-controllo che ha valutato l’associazione di fibrillazione e *flutter* atriali con l’uso di bifosfonati. Lo studio è stato condotto su 13.586 donne affette dalle suddette patologie e 68.054 controlli, utilizzando i *database* medici di 4 contee danesi. L’uso di etidronato e di alendronato non è risultato associato a un aumento del rischio di fibrillazione e *flutter* atriali. I risultati di questo studio sono coerenti con quelli ottenuti nella ri-analisi di un trial randomizzato e controllato condotto su circa 15.000 pazienti sottoposti a un *follow up* di 3 anni [19], dal quale è emerso che l’incidenza cumulativa di fibrillazione atriale è risultata pari all’1,4% nel gruppo placebo, all’1,3% nel gruppo in trattamento con risedronato 2,5 mg e all’1,4% con risedronato 5 mg.

A distanza di alcuni giorni dalla pubblicazione dell’articolo di Sørensen, un ulteriore studio caso-controllo condotto su 727 donne affette da fibrillazione atriale vs. 1.057 controlli [18] ha evidenziato che, rispetto al non uso di bifosfonati, l’uso di alendronato (*ever use*) era associato a un incremento nel rischio di fibrillazione atriale anche dopo aggiustamento per tutti i potenziali fattori di confondimento. La stima del rischio è risultata minore e priva di significatività statistica per l’uso corrente (*current use*).

In definitiva, appare necessario fare luce su questa problematica in virtù dell’importanza rivestita dai bifosfonati nel trattamento dell’osteoporosi e risulta altresì importante continuare a monitorare le segnalazioni spontanee *post-marketing* di fibrillazione atriale nelle donne trattate con tali farmaci, allo scopo di verificarne il rapporto beneficio/rischio soprattutto nei soggetti con modesto rischio di fratture e che presentano, per contro, fattori di rischio per la comparsa di fibrillazione atriale, quali ad esempio il diabete mellito, le coronaropatie e lo scompenso cardiaco.

Recentemente, sono emerse preoccupazioni circa il fatto che il trattamento dell’osteoporosi con bifosfonati per via orale a lungo termine possa inibire il rimodellamento dell’osso, determinando fratture atipiche; ciò nasce dal fatto che si è registrato un numero crescente di *case report* di donne che hanno sviluppato fratture a livello della regione subtrocanterica o diafisaria del femore, durante una terapia prolungata con bifosfonati, generalmente dopo un trauma minimo. Alla luce di questo, è stato condotto uno studio caso-controllo [20], in una coorte di donne di età ≥ 68 anni, dell’Ontario (Canada), che avevano iniziato una terapia con bifosfonati per via orale (alendronato, etidronato e risedronato) tra aprile 2002 e marzo 2008. I casi erano donne ospedalizzate per una frattura subtrocanterica o diafisaria del femore e per ciascun caso sono stati selezionati fino a 5 controlli dalla coorte senza fratture. I risultati dello studio riportano che in donne anziane il trattamento con bifosfonati per un periodo maggiore di 5 anni è associato a un aumentato rischio di fratture subtrocanteriche o diafisarie femorali, anche se il rischio assoluto di queste fratture è basso.

In riferimento a questo importante tema, nel gennaio 2012, l’Agenzia Italiana del

Farmaco (AIFA) ha emanato una nota informativa diretta agli operatori sanitari relativa al rischio di fratture atipiche del femore associate all'uso di bifosfonati, in particolare nella terapia a lungo termine per l'osteoporosi.

È importante sottolineare comunque che l'osteoporosi è un problema di salute pubblica sia nelle donne che negli uomini. Ad oggi, complessivamente, sono disponibili molti più dati epidemiologici, diagnostici e terapeutici per le donne, comportando una minore attenzione verso i soggetti malati di sesso maschile [8].

Tra le ADR che più frequentemente si manifestano nel genere femminile si riscontra la **sindrome del QT lungo** che talvolta può degenerare in *torsade de pointe*, una grave aritmia (connessa con le alterazioni dei canali del potassio) che può essere anche fatale e che è fortemente influenzata dal genere. I due studiosi Drici e Clement [21] hanno condotto uno studio in cui è emerso che i 2/3 dei casi di torsioni di punta iatrogene si riscontrano in donne, e che tra i farmaci che prolungano la ripolarizzazione cardiaca spiccano gli antiaritmici, i procinetici, gli antipsicotici, gli antistaminici e gli antibatterici.

Studi sperimentali e clinici dimostrano che il genere femminile è associato a condizioni che facilitano l'insorgenza dell'aritmia. Infatti, (1) gli estrogeni favoriscono il prolungamento del tratto QT indotto da bradicardia; (2) i sottostanti difetti genetici dei canali del potassio, talvolta asintomatici in condizioni normali, possono far precipitare l'aritmia farmaco-indotta nelle donne più frequentemente rispetto agli uomini e (3) la ridotta riserva di ripolarizzazione cardiaca nel genere femminile aumenta il rischio di torsione di punta indotta da farmaco. D'altra parte gli androgeni riducono l'intervallo QT e smorzano la risposta QT ai farmaci sopra menzionati.

È importante sottolineare che il rischio aritmogeno può aumentare se si associano due farmaci che possiedono entrambi la capacità di prolungare l'intervallo QT, ma può anche succedere che un farmaco che prolunga il QT venga associato a un altro farmaco che inibisce il metabolismo del primo farmaco. Alla luce di ciò, nella prescrizione di un farmaco che induce un prolungamento del tratto QT, si dovrebbe considerare la disponibilità di alternative terapeutiche ugualmente efficaci, ma con un miglior profilo di sicurezza, la storia personale o familiare (es. una storia di episodi di sincope in età infantile o giovanile, casi in famiglia di morte improvvisa in giovane età) ed evitare, se possibile, nei pazienti in trattamento con farmaci che allungano il QT, la co-somministrazione di farmaci che possano a loro volta indurre lo stesso effetto o che inibiscano il metabolismo del farmaco in questione.

Le differenze di genere hanno implicazioni anche nel campo dell'anestesia. I risultati di 8 studi clinici dimostrano che la dose di morfina necessaria per avere una risposta analgesica è minore nelle donne (60%) rispetto a quella necessaria per gli uomini, pertanto le donne sono maggiormente soggette a depressione respiratoria in seguito a terapia con **analgesici oppioidi** [22]. Sembrerebbe che tali differenze non siano limitate solo agli agonisti dei recettori μ , ma anche agli agonisti dei recettori k (nalbufina, butorfanolo e pentazocina), che pare risultino più efficaci nella donna che nell'uomo [23].

È inoltre opportuno segnalare che tra le reazioni avverse associate all'uso delle **statine**, i disturbi muscolari (dolore, debolezza, crampi), che spesso determinano la sospensione della terapia, si manifestano con maggior frequenza nelle donne rispetto agli uomini [24].

Inoltre, poiché alcune statine quali simvastatina, lovastatina e atorvastatina sono metabolizzate dal CYP3A4, che come già detto è maggiormente espresso nelle femmine, in presenza di inibitori di questo citocromo si possono sviluppare più frequentemente reazioni avverse, anche gravi nel corso della terapia ipolipemizzante [25].

Inoltre, le donne con **AIDS-HIV** in terapia con inibitori nucleosidici e non della transcriptasi inversa sono maggiormente soggette ad ADR quali acidosi lattica e reazioni epatiche. Le reazioni cutanee da nevirapina, così come i disturbi metabolici da inibitori delle proteasi, sono più frequenti nel sesso femminile [26].

Un recente studio di Baggio et al. [8] evidenzia che le differenze di genere, nonostante siano parzialmente note, sono profondamente sottovalutate anche nell'ambito dei trattamenti delle principali **patologie tumorali**. Gli autori sostengono la necessità di codifi-

care e migliorare la conoscenza della variabilità dei tumori sulla base delle differenze di genere, con l'obiettivo di individuare i fattori che possono influenzare la prognosi, la scelta del trattamento e le possibili tossicità correlate. Pertanto, nello sviluppo di nuovi farmaci oncologici, è auspicabile che il "genere" venga considerato come una delle possibili varianti, sia in termini di efficacia che di tossicità.

Infine, alcuni esempi di differenze di genere nella risposta alle terapie farmacologiche completano il contesto in cui tutti gli attori del sistema Sanità, e non solo, si trovano ad operare.

Nell'ambito del trattamento dell'ipertensione, i farmaci calcio-antagonisti sembrano più efficaci nel ridurre la pressione arteriosa nelle donne [27]; per contro, gli ACE-inibitori sembrano in grado di ridurre significativamente la mortalità tra gli uomini, ma non tra le donne [28]. In aggiunta a ciò, le reazioni avverse da ACE-inibitori, come ad esempio la tosse, si riscontrano più frequentemente nella popolazione femminile [29]. Nell'ambito della terapia della depressione sembrerebbe invece che le donne rispondano meglio agli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), mentre gli uomini traggano maggiori benefici con gli antidepressivi triciclici [30].

Conclusioni

Con la scrittura di questo elaborato si vuole sottolineare la potenzialità dei dati di letteratura citati quale stimolo di riflessione nel rilevare differenze di genere anche nel campo della farmacovigilanza. La farmacovigilanza non solo include le varie attività finalizzate alla descrizione e quantificazione delle sospette reazioni avverse ai farmaci, ma anche le attività di ricerca sia sperimentali che osservazionali, di fase IV o *post-marketing*. In termini più mirati, la farmacovigilanza è finalizzata alla valutazione costante del rapporto rischio/beneficio di un farmaco e al continuo monitoraggio dell'incidenza di effetti indesiderati potenzialmente e temporalmente associati al trattamento farmacologico.

Un approccio di genere alla Medicina non può prescindere da un'attività di farmacovigilanza altrettanto orientata al genere; gli studi di "farmacovigilanza di genere" pubblicati sono piuttosto esigui, così come sono limitati gli studi relativi all'efficacia dei farmaci nel genere femminile. Tuttavia, a fronte di importanti differenze tra uomini e donne, è prioritario indagare maggiormente tali diversità e tradurle in esigenze diverse sul fronte delle terapie (in particolare per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza dei farmaci).

I risultati positivi correlati all'adozione e alla messa in pratica di questo approccio alla Medicina si potrebbero tradurre in risposte significative nel contesto medico-preventivo, con la riduzione del livello di errore nella pratica medica, l'implementazione dell'appropriatezza terapeutica e la personalizzazione delle terapie, mentre nel contesto politico-gestionale, con la possibilità di generare risparmi per il Servizio Sanitario Nazionale ed individuare interventi efficaci per raggiungere l'equità nei trattamenti in tema di salute e assistenza sanitaria.

Anche secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la salute e la Medicina di Genere sono obiettivi strategici per la sanità pubblica e per l'appropriatezza della prevenzione e della cura, senza le quali non si può garantire la tutela della salute della donna e della bambina, dell'uomo e del bambino. L'OMS ha infatti stabilito che il concetto di "equità" in Medicina si associa alla capacità di curare l'individuo, in quanto essere specifico e appartenente a un determinato genere. Alla luce di ciò, la Medicina di Genere considera prioritario il diritto delle donne e degli uomini a un'assistenza sanitaria e farmacologica specifica, che si basi su un diverso modo di interpretare e valutare la programmazione e la produzione normativa in ambito farmaceutico, sanitario e socio-assistenziale. Adottare una prospettiva di genere in campo sanitario e farmaceutico vuol dire ridisegnare la ricerca, la sperimentazione, i trattamenti, ma anche includere espliciti obiettivi di genere, attraverso programmi di prevenzione, formazione del personale medico e parità di accesso ai servizi sanitari.

Anche per le Autorità sanitarie italiane la Medicina di Genere è un obiettivo strategico; sebbene il processo legislativo per conseguirlo proceda lentamente e, a fasi alterne, ha già fatto però registrare numerosi progressi e speranze. Una delle ultime dimostrazioni in ordine temporale di questo mutamento di prospettive è l'avviso emesso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e rivolto alle aziende farmaceutiche con l'obiettivo

di sensibilizzarle, nell'ambito della presentazione della documentazione regolatoria, "ad effettuare anche l'elaborazione di dati disaggregati per genere, in maniera tale da evidenziare le eventuali differenze". Anche secondo l'opinione autorevole dell'ente regolatorio italiano, una maggiore attenzione a questi aspetti potrebbe "consentire una conoscenza sempre più approfondita sulle nuove terapie, nell'obiettivo di offrire a tutti i pazienti terapie farmacologiche sempre migliori e sicure" [31].

Bibliografia

- [1] Miller VM, Rice M, Schiebinger L. Embedding concepts of sex and gender health differences into medical curricula. *J Womens Health (Larchmt)* 2013; 4: 194-202.
- [2] Franconi F, Montilla S, Vella S. *Farmacologia di genere*. Seed Srl Torino, 2010.
- [3] Tseng CL, Sambamoorthi U, Rajan M, Tiwari A, Frayne S, Findley P, et al. Are there gender differences in diabetes care among elderly Medicare enrolled veterans? *J Gen Intern Med* 2006; 21 (Suppl. 3): S47-53.
- [4] Zopf Y, et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 999-1004.
- [5] Schiebinger L, Klinge I, Arlow A, Newman S. Gendered innovations - Mainstreaming sex and gender analysis into basic and applied research: Meta-analysis of gender and science research – Topic report 2010; 27.
- [6] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A, Walley T, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-9.
- [7] Giorgino FL. *Riv It Ost Gin* 2009 – Num.21 – Salute Donna p.VI.
- [8] Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(4): 713-727.
- [9] Franconi F, Campesi I, Sassu A. Per una farmacologia di genere. *Rivista Monitor (Age.na.s)* 2010 - Num.26.
- [10] Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:505-511.
- [11] Franconi F, Campesi I. *Farmacologia di genere*. Rivista della Società di Medicina Generale Giugno 2008 - Num. 3.
- [12] Freire AC, Basit AW, Choudhary R, Piong CW, Merchant HA. Does sex matter? The influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm* 2011 Aug 30; 415(1-2): 15-28.
- [13] Murphy CE, Rodgers PT. Effects of thiazolidinediones on bone loss and fracture. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 2014-8.
- [14] Shah SH, Johnston TD, Jeonm H, Ranjan D. Effect of chronic glucocorticoid therapy and the gender difference on bone mineral density in liver transplant patients. *J Surg Res* 2006; 135: 238-41.
- [15] El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure* 2007; 16: 226-32.
- [16] 2° Congresso Nazionale sulla Medicina di Genere. Libro degli Abstracts. Ottobre 2010. Disponibile all'indirizzo <http://www.lorenzinfoundation.org/padova2010/programmascientifico.pdf>
- [17] Sørensen HT, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336: 813-6.
- [18] Heckbert SR, et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 826-31.
- [19] Karam R, et al. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 712-3.
- [20] Park-Wyllie LY et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011; 305: 783-89.
- [21] Drici MD, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf* 2001; 24: 575-585.
- [22] Pleym H, Spigset O, Kharashi ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 241-59.
- [23] Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. The kappa opioid nalbuphine produces gender and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain* 1999; 83: 339-45.
- [24] Rosenberg H, Allard D. Women and statin use: a women's health advocacy perspective. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 268.
- [25] Kapur NK, Musunuru K. Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 341.
- [26] Mattisson DR, Mattison Faye AC. Sex differences in drug development. *Blickpunkt der Mann* 2008; 6: 21-5.
- [27] Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, Oberman A, Kotchen T, Mouton C, Black H, Aragaki A, Trevisan M. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *Journal of American Medical Association* 2004; 292(23): 2849-2859.
- [28] Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Femal-specific Aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *European Heart Journal* 2005; 26: 1585-1595.
- [29] Os I, Bratland B, Dahlof B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S. Female sex as an important determinant of lisinopril-induced cough. *Lancet* 1992; 339: 372.
- [30] Sloan DM, Kornstein SG. Gender differences in depression and response to antidepressant treatment. *Psychiatric Clinical North America* 2003; 26: 581-94.
- [31] Colombo D. La posizione delle aziende e le problematiche di genere. Atti del II Convegno La Salute della Differenza - Milano, 16 Aprile 2013.

Sitografia

- www.agenziafarmaco.it (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)
- www.farmacovigilanza.org (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)
- www.istat.it (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)
- www.medicinagenere.org (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)
- www.salute.gov.it (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)
- www.sifweb.org (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)
- www.simg.it (ultimo accesso: 24 Giugno 2013)