

bollettino d'informazione sui farmaci

ANNO XI - N. 1 2004

BIMESTRALE DEL MINISTERO DELLA SALUTE

EDITORIALE

- 1 Dov'è finita la stella polare?

PANORAMI E PERCORSI

- 3 Le note CUF 2004: lavori in corso
- 6 Documento programmatico sulla sperimentazione clinica dei medicinali. Guida all'adozione dei decreti attuativi

FARMACOVIGILANZA

- 9 Cox 2-inibitori: le conclusioni dell'EMA
- 11 I casi di farmacovigilanza più discussi nel 2003
- 14 *Dear Doctor Letter*
- Risperidone (Risperdal® e Belivon®) e rischio di eventi cerebrovascolari
 - Olanzapina (Zyprexa® e Zyprexa Velotab®) e rischio di mortalità e ictus
 - Bicalutamide (Casodex®) nel trattamento di pazienti con carcinoma della prostata non metastatico
 - Metoclopramide nel trattamento dei bambini al di sotto dei 16 anni

AGGIORNAMENTI

- 19 Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari
- 24 Eritropoietina e neoplasie: usare con estrema cautela

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

- 27 Terapie antipertensive a confronto. La realtà italiana dopo lo studio ALLHAT

ATTIVITÀ EDITORIALI DELLA DIREZIONE GENERALE

- 33 Il nuovo sito dedicato all'Informazione sui Farmaci

FARMACOUTILIZZAZIONE

- 35 Farmaci generici: note utili all'interpretazione dei dati di mercato

LA GALLERIA

- 38 Man sitting in a field of pills. Un'illustrazione di Ken Coffelt

IL BIF RISPONDE

- 41 Farmaci per l'incontinenza urinaria
- 42 Rimborsabilità in prevenzione primaria dei farmaci per l'osteoporosi

CON L'INSERTO
DELL'INDICE GENERALE E ANALITICO
2002 - 2003

MINISTERO DELLA SALUTE
DIREZIONE GENERALE DEI FARMACI
E DEI DISPOSITIVI MEDICI



bollettino d'informazione sui farmaci

BIMESTRALE DEL MINISTERO DELLA SALUTE

Direttore responsabile
Nello Martini

Direttore scientifico
Antonio Addis

Comitato scientifico
Francantonio Berté
Marco Bobbio
Fausto Bodini
Franca De Lazzari
Albano Del Favero
Nicola Montanaro
Luigi Pagliaro
Paolo Preziosi
Alessandro Rosselli
Alessandro Tagliamonte
Gianni Tognoni
Francesca Tosolini
Massimo Valsecchi

Redazione
Gabriella R.A. Adamo
Elisabetta Neri
Linda Pierattini
Francesca Rocchi
Carmela Santuccio
Valeria Severi

Segreteria di Redazione
Monica Pirri

Redazione editoriale
Il Pensiero Scientifico Editore
Via Bradano 3/c, 00199 Roma
Tel. (06) 862821
Fax (06) 86282250
pensiero@pensiero.it
www.pensiero.it
Responsabile: Manuela Baroncini

Progetto grafico
ed impaginazione
Doppiosegno snc

Stampa
Istituto Poligrafico
e Zecca dello Stato

Eventuali incongruenze cronologiche tra il materiale citato e la data di pubblicazione del BIF sono dovute alla numerazione in arretrato del Bollettino. Fa testo la data di chiusura in tipografia.

© Ministero della Salute
La riproduzione e la divulgazione dei contenuti del BIF sono consentite fatta salvo la citazione della fonte ed il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

Questo numero è stato chiuso
in marzo 2004.

**Comunicazioni
e osservazioni al Bollettino
dovranno essere inoltrate
presso:**

Redazione Bollettino
d'Informazione sui Farmaci
Direzione Generale dei
Farmaci e dei Dispositivi
Medici
Ministero della Salute
Viale della Civiltà Romana, 7
00144 Roma
Fax 06 59943117
bif@sanita.it
www.ministerosalute.it/medicinali/
informazioneFarmaci/pgHome.jsp

Le comunicazioni relative a
variazioni di indirizzo dovranno
essere inoltrate utilizzando l'ap-
posita scheda di variazione dei
dati anagrafici pubblicata a
pagina 44.

A questo numero, oltre ai
componenti del comitato
scientifico e della redazione,
hanno contribuito:

C. Brutti, A.V. Ciardullo,
R. D'Elia, G. De Maio,
A. Donzelli, S. Giampaoli,
D. Greco, N. Magrini, A. Mele,
S. Panico, P. Rossi,
L. Sottosanti, M. Tombesi,
D. Vanuzzo.

Un'informazione *pubblica, indipendente e aggiornata*



Direzione e redazione scientifica
Direzione Generale dei Farmaci
e dei Dispositivi Medici
Ministero della Salute
viale della Civiltà Romana 7 • 00144 Roma
Tel 0659943085 • Fax 0659943117
www.ministerosalute.it
bif@sanita.it

www.ministerosalute.it

EDITORIALE

Dove è finita la stella polare?

In questo numero del BIF viene ripresa la discussione che ha seguito l'entrata in vigore della Direttiva Europea sulla sperimentazione clinica (vedi pag. 6) e vengono affrontate le ripercussioni sulla pratica clinica di una ricerca sul confronto tra trattamenti antipertensivi organizzato dall'ente governativo della sanità statunitense (vedi pag. 27). Dagli articoli si evince quanto sia importante testare ipotesi clinicamente rilevanti e mettere a confronto l'efficacia di farmaci con uguali indicazioni. Infatti, lo scopo primario necessario e irrinunciabile di una ricerca clinica è che i risultati abbiano una ragionevole speranza di migliorare il trattamento di una certa patologia, di ridurre la mortalità, le ospedalizzazioni, gli interventi chirurgici, gli eventi invalidanti. Migliaia di pazienti si sottopongono ai disagi (molti) e ai rischi (di solito pochi) di una sperimentazione, spinti dalla piccola speranza di essere assegnati casualmente al nuovo trattamento, che probabilmente è migliore di quello standard e fornirà loro benefici prima che ad altri, ma sono spinti soprattutto da una grande motivazione altruistica affinché altri in futuro potranno usufruire di qualcosa in più di quanto è stato offerto loro. Ultimamente, a leggere i protocolli di ricerca si ha invece l'impressione che ricercatori e industrie stiano sbandando dalla retta via, avendo perso di vista il fine inalienabile di una ricerca su pazienti: poter fare del bene. È come se fosse scomparsa la stella polare e le navi vagassero per l'oceano alla ricerca di mete che non sono quelle attese. Se sappiamo già a priori che i risultati di una ricerca, nella migliore delle ipotesi, non renderanno più efficaci i trattamenti standard, è etico sottrarre risorse umane, economiche e strutturali, convincere pazienti a impegnare il proprio tempo e il proprio corpo per un progetto che non cambierà la qualità e la durata della loro vita e nemmeno quella dei pazienti futuri?

Di recente sono stati presentati tre protocolli di ricerca formalmente corretti, redatti secondo le norme di Good Clinical Practice, che rispettano i canoni della metodologia della ricerca, ma che non hanno l'obiettivo di produrre informazioni

utili per il trattamento delle malattie che intendono studiare. Dal momento che per avere accesso a un protocollo è necessario firmare un impegno alla riservatezza, i tre studi verranno presentati in forma anonima.

Ricerca A. Studio multicentrico randomizzato in doppio cieco su 600 soggetti di confronto tra un farmaco da somministrare per via endovenosa a pazienti in condizioni cliniche precarie vs placebo, in aggiunta alla terapia standard. Obiettivo: valutare l'efficacia rispetto a un endpoint composito, basato sulla valutazione soggettiva di benessere e sulla necessità di ulteriori interventi clinici. Come viene garantita la doppia cecità? Una persona, non coinvolta nella ricerca, in base al codice di randomizzazione assegnato, aggiungerà a una soluzione fisiologica una fiala del farmaco o non aggiungerà nulla. Ciò significa che in qualunque momento il ricercatore potrà sapere quale trattamento starà infondendo, dal momento che un suo collega lo sa. Come viene valutata l'efficacia del trattamento? Chiedendo al paziente se rispetto a prima dell'infusione si sente: 1. molto meglio, 2. moderatamente meglio, 3. minimamente meglio, 4. uguale, 5. minimamente peggio, 6. moderatamente peggio, 7. molto peggio. Si sa da 10 ricerche cliniche precedenti che il farmaco non migliora la mortalità a breve e medio termine.

È un interesse della scienza e dei 600 pazienti che verranno arruolati sapere che quel farmaco, che non ha effetto sulla mortalità, migliora soggettivamente le condizioni cliniche a breve termine in uno studio (forse) in doppio cieco?

Ricerca B. Studio multicentrico randomizzato in aperto su 1700 soggetti di confronto tra un farmaco già in commercio vs il trattamento abituale. Obiettivo: valutare le variazioni di un parametro biochimico considerato marker di rischio cardiovascolare. Nel protocollo non viene specificato se il farmaco verrà somministrato in scatolette anonime o in quelle abitualmente reperibili in farmacia. Due anni fa sono stati pubblicati i ri-

sultati di una ricerca con oltre 5000 pazienti, seguiti per quasi due anni con un farmaco della stessa classe, che dimostrano una riduzione di quel marker con il farmaco e una migliore sopravvivenza dei pazienti nei quali il marker si è ridotto.

È un interesse della scienza e dei 1700 pazienti che verranno arruolati sapere che quel farmaco ha un effetto su un end-point surrogato analogo a un farmaco analogo?

Ricerca C. Studio multicentrico randomizzato in doppio cieco su oltre 1000 soggetti di confronto tra un farmaco per il trattamento di pazienti clinicamente instabili vs placebo. Obiettivo: dimostrare la superiorità e in subordine la non inferiorità rispetto al placebo con un hazard ratio massimo di 1,25. Ciò significa che il farmaco verrà considerato non inferiore al placebo se la mortalità sarà superiore al 25%, ovvero se si osserveranno 6 decessi in più ogni 100 pazienti trattati. Sarebbe interessante leggere il modulo di consenso informato: chissà come viene spiegato al paziente che potrà essere assegnato a un trattamento che potrebbe anche aumentare la mortalità del 25%.

È interesse della scienza e degli oltre 1000 pazienti che verranno arruolati sapere che even-

tualmente quel farmaco potrebbe causare un aumento del 25% dei decessi?

Dove sta andando la ricerca clinica? Da questi tre esempi appare chiaro che si è perso di vista lo scopo primario, necessario e irrinunciabile di una sperimentazione. Nella ricerca A l'efficacia viene valutata con un end-point soggettivo ricavato da una somministrazione del farmaco in semicieco. Nella ricerca B l'assenza di un confronto con un farmaco simile, che ha già dimostrato l'effetto cercato, priva i medici di informazioni sostanziali sull'utilità dei farmaci di una stessa classe terapeutica. Nella ricerca C si sperimenta un farmaco che potrebbe aumentare la mortalità del 25%.

I Comitati Etici hanno finora svolto un compito fondamentale nel garantire la correttezza formale dei protocolli di ricerca. C'è l'impressione che talvolta venga trascurato di valutare l'aspetto più delicato, ma essenziale: ovvero se il protocollo ha tutti i presupposti per fornire informazioni utili per il miglioramento della pratica clinica. Se si perde questa stella polare si rischia davvero di vagare nell'oceano della scienza senza sapere dove si andrà ad attaccare. Forse però gli sponsor lo sanno benissimo. **bf**

a proposito di...

Studio ANTARES

Trattamento dei pazienti affetti da artrite reumatoide con farmaci biologici

Con il 4 marzo 2004 viene a cessare la obbligatorietà della compilazione delle schede di valutazione dei pazienti ammessi al trattamento.

Così come specificato nel protocollo tutti i pazienti ammessi al trattamento devono essere seguiti per un periodo minimo di un anno, pertanto la compilazione delle schede di monitoraggio deve continuare per quei pazienti il cui monitoraggio non ha ancora raggiunto la 54^a settimana di trattamento.

Il funzionamento e le attività espletate dai centri clinici partecipanti allo Studio ANTARES continuano. Rimangono inalterate le modalità prescritte e distribuite dei farmaci.

PANORAMI E PERCORSI

Le note CUF 2004: lavori in corso

A distanza di circa undici anni dalla loro prima introduzione nel 1994, le note limitative, per la terza volta dalla loro emanazione, hanno subito negli ultimi mesi un processo di revisione ad opera della Commissione Unica del Farmaco (CUF) alla luce delle più recenti evidenze scientifiche. Il processo di aggiornamento in atto riveste una grande rilevanza sia in termini di sanità pubblica, sia di aggiornamento professionale per la classe medica. Tutto ciò, in ultima analisi, assume un'importanza determinante nel consentire l'accesso dei cittadini alle cure con farmaci di sicura efficacia.

A tutt'oggi, lo stato dei lavori ha visto l'emanazione di una bozza delle nuove note in versione sintetica (*Executive Summary*) licenziata dalla CUF nella seduta di gennaio. La proposta è stata, poi, sottoposta all'esame delle Regioni e delle principali associazioni di categoria interessate. Receipti i commenti e le osservazioni da parte di medici, farmacisti, aziende produttrici e Regioni la CUF ha tenuto delle audizioni con i soggetti coinvolti, durante le quali sono state discusse le singole posizioni ed accolte, o motivatamente rigettate, le modifiche suggerite.

Il presente articolo intende informare rispetto allo stato di avanzamento del processo di revisione delle note in rapporto ai passaggi sopra descritti. Le note definitive potranno, quindi, subire ancora alcune modifiche che tengano conto del dibattito generale su scelte e motivazioni fornite dalla CUF.

Come per le passate edizioni, anche in questo caso le note si vorrebbero caratterizzare come "strumenti di indirizzo volti a definire, quando opportuno, gli ambiti di rimborsabilità, senza interferire con la libertà di prescrizione" oltre che "ad orientare le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate rispetto a medicinali di seconda scelta per un profilo di efficacia e di sicurezza meno definito".

Nel rispetto di tali principi, i criteri applicati nel corso dell'attuale revisione sono stati gli stessi che hanno guidato in passato la CUF nell'adozione delle note. Più precisamente, un farmaco potrà essere sottoposto a nota limitativa:

- quando è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilette;
- quando è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;
- quando si presta non solo a usi di efficacia documentata, ma anche a usi impropri.

La revisione propone di eliminare le note sui farmaci che non rispondono più a tali criteri, mentre suggerisce di introdurre nuove riguardanti principi attivi che, al contrario, li ritegno. In questo modo, la proposta 2004 contiene 4 nuove note e ne elimina 3, per un totale, quindi, di 41 a fronte delle precedenti 40. I principi attivi coinvolti nella bozza attualmente all'esame della CUF sono circa 170, rispetto ai 186 delle note oggi in vigore, senza considerare, peraltro, le note riguardanti gli antistaminici e i cortisonici per uso topico, presi come categoria piuttosto che come singoli principi attivi.

Nella proposta, inoltre, saranno presenti 15 note (attualmente se ne contano 11) che contemplano prescrizione su diagnosi e piano terapeutico da parte di centri o strutture specializzate, più una, quella relativa ai cortisonici per uso topico, che prevede la sola diagnosi specialistica.

Le modifiche apportate al precedente impianto delle note CUF rientreranno in quattro tipologie principali:

1. note di nuova introduzione;
2. note abolite;
3. note per le quali sono stati aggiunti o eliminati alcuni principi attivi;
4. note sottoposte ad aggiornamenti scientifici e revisione.

Più in dettaglio, vengono riportate di seguito le maggiori e più rilevanti modifiche suggerite dalla CUF.

Nota 1 - La gastroprotezione con inibitori di pompa e misoprostolo viene limitata ai soggetti ad alto rischio (pregresse emorragie digestive o ulcera peptica non guarita con terapia eradicante e/o

terapia con anticoagulanti o cortisonici) ed in terapia concomitante con Acido Acetil Salicilico (ASA), anche a basse dosi. Al contempo si attua una restrizione della definizione dei soggetti a rischio, non essendo più considerati tali gli ultrasessantacinquenni in assenza dei predetti fattori di rischio. Si esplicita, inoltre, la non rimborsabilità dell'associazione COXIB – inibitori di pompa.

Nota 9 bis – È una nuova nota che precisa le condizioni di rimborsabilità del clopidogrel usato in associazione all'ASA a basse dosi (nelle sindromi coronariche acute senza innalzamento del tratto ST). Questa nota andrà considerata unitamente alla n. 9 sulla ticlopidina.

Nota 12 – Si propone di aggiungere due nuove indicazioni per l'eritropoietina, riguardanti la terapia dell'anemia per i pazienti in trattamento con ribavirina, a seguito di trapianto di fegato o di cirrosi epatica, e quelli con AIDS trattati con farmaci anemizzanti. Nella proposta avanzata sono inoltre specificati, per ogni indicazione, i valori di emoglobinemica che identificano lo stato di anemia.

Nota 13 – L'utilizzo delle statine e dei fibrati in Italia, secondo quanto riportato dai database sulle prescrizioni farmaceutiche, risulta essere spesso inappropriato o, comunque, improprio. In pratica è stato registrato un utilizzo delle statine e dei fibrati in tempi e dosi distanti da quanto generalmente riportato nelle linee guida nazionali ed internazionali. Per facilitare l'individuazione dei soggetti da sottoporre a terapia si è, perciò, introdotta la valutazione del rischio cardiovascolare globale attraverso l'utilizzo delle nuove Carte di Rischio Cardiovascolare elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore. Viene, inoltre, esplicitata l'obbligatorietà dell'uso continuativo e non saltuario delle statine e dei fibrati.

Allo scopo di una più adeguata valutazione del profilo rischio/beneficio delle statine, la prescrizione e la rimborsabilità degli alti dosaggi di rosuvastatina (40 mg) e atorvastatina (40 mg) sono consentite solo su diagnosi e piano terapeutico delle strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie. Tali prescrizioni saranno sottoposte ad un monitoraggio *ad hoc*.

Nota 39 – Seguendo i suggerimenti di alcune società scientifiche viene posta maggiore attenzione sui criteri di individuazione dei pazienti da sottoporre a trattamento con ormone della crescita. In tale contesto, vengono definiti parametri clinico-auxologici e di laboratorio più restrittivi per la diagnosi di bassa statura da deficit di GH.

Nota 48 bis – Si tratta di una di quelle note che andrebbero eliminate, in quanto ne è stata proposta l'abolizione per riclassificazione in fascia C della ranitidina bismuto citrato.

Nota 55 e 56 – La rimborsabilità degli antibiotici iniettabili viene distinta secondo tre categorie:

- antibiotici iniettabili liberamente prescrivibili dal medico di medicina generale (MMG) (Fascia A – nessuna nota);
- antibiotici iniettabili prescrivibili in ambito territoriale da parte del MMG per le infezioni gravi e/o nei pazienti immunocompromessi (nota 55);
- antibiotici iniettabili con prescrivibilità limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero ed al successivo utilizzo in ambito territoriale per garantire la continuità terapeutica ospedale-territorio (nota 56).

Le due note mirano a razionalizzare l'uso degli antibiotici iniettabili per sfavore l'insorgenza di resistenze batteriche, ma per fornire, al contempo, al MMG un'ampia scelta di molecole (compresi gli aminoglicosidi) utilizzabili direttamente in sede territoriale o, comunque, in regime di continuità terapeutica.

Nota 55 bis – Visto quanto proposto al fine di semplificare la prescrizione degli antibiotici iniettabili da parte del MMG, ne è stata proposta l'abolizione con inserimento degli aminoglicosidi in nota 55.

Nota 58 – Anche in questo caso si propone l'abolizione della nota in quanto la dispensazione dell'ossigeno gassoso verrebbe regolamentata tramite l'adozione di un apposito provvedimento legislativo.

Nota 65 – È stata proposta l'introduzione della prescrizione su diagnosi e piano terapeutico da parte dei centri autorizzati dalle Regioni per i farmaci per la sclerosi multipla.

Nota 66 – In accordo con quanto già indicato in nota 1, l'associazione degli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2 (COXIB) con gli inibitori di pompa non è rimborsata. Infatti, i maggiori studi ad oggi disponibili depongono per una loro minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali, per quanto il rapporto efficacia/sicurezza sia, comunque, ancora da definire in modo sicuro.

Nota 74 – È stato precisato il dosaggio massimo dei farmaci per l'infertilità femminile e maschile in rapporto al rischio di iperstimolazione ormonale.

Nota 75 - La prescrivibilità è stata limitata all'alprostadil somministrato per via intracac-

vernosa, in quanto efficace nella disfunzione erettile, sia per meccanismo di azione sia per modalità di somministrazione nei soggetti medullosesi. La CUF suggerisce di eliminare il sildenafil dall'attuale nota in quanto non esistono ad oggi prove scientifiche di un'efficacia per forma farmaceutica e via di somministrazione paragonabile a quella dell'alprostadil.

Nota 76 – La prescrizione gratuita dei sali di ferro dovrà essere conseguente alla documentazione della situazione ferro-carenziale.

Nota 78 – La prescrizione dei colliri per il trattamento del glaucoma sarà soggetta alla diagnosi ed al piano terapeutico da parte di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie.

Nota 79 – Si propone di introdurre, tra le indicazioni rimborsabili, la profilassi primaria delle fratture ossee per i pazienti in trattamento cronico (almeno tre mesi) con cortisonici ad alte dosi (>5mg/die). Per quel che riguarda la prevenzione secondaria negli stessi pazienti, vi è l'intenzione di abbassare il limite per la definizione di cronicità del trattamento con cortisonici (non più sei mesi ma tre) ed anche quello degli alti dosaggi (non più >7,5 ma >5mg/die).

Nota 84 - Le indicazioni rimborsate potrebbero essere estese alla cheratite erpetica ed alla stomatite in età pediatrica. È inoltre proposta l'introduzione di un nuovo farmaco, il brivudin, la cui unica indicazione è quella per il trattamento delle infezioni da *H. Zoster* cutaneo.

Nota 85 – È una nuova nota sui farmaci per l'Alzheimer stilata tenendo conto della metodologia e dei risultati del Progetto CRONOS. Alle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) sarà affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una precedente diagnosi e di stabilire il grado di severità in accordo alla scala MMSE. Il piano terapeutico dovrà essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.

Nota 87 – Si tratta di una nuova nota sui farmaci per l'incontinenza urinaria secondaria a gravi patologie del Sistema Nervoso Centrale. La nota, almeno per ora, dovrebbe interessare la sola ossibutinina. Le specialità medicinali a base di teterodina e cloruro di trospio sono in corso di procedura di contattazione per la definizione del prezzo e la riclassificazione in fascia A.

Nota 88 – La nota relativa ai cortisonici per uso topico ha finalmente ottenuto una numerazione, assegnando, inoltre, la prescrizione alla sola diagnosi formulata da centri specializzati,

Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Provincie Autonome di Trento e Bolzano. Verrebbe, quindi, eliminata la necessità del piano terapeutico.

Nota 89 – Di questa nuova nota, in realtà, si è già molto parlato attraverso i media, in quanto già entrata in vigore grazie ad un'ordinanza del Ministro della Salute del 28 febbraio 2004 che ammette la rimborsabilità degli antistaminici per patologie di grado medio e grave su base allergica. La prescrizione riguarderà trattamenti di durata superiore ai 60 giorni. Va precisato che la rimborsabilità a carico del SSN dei farmaci antistaminici ad oggi in fascia C, nei termini descritti dalla nota, è stata anticipata, secondo l'ordinanza ministeriale, per garantire ai pazienti la copertura terapeutica per il controllo dei sintomi delle patologie su base allergica. La decisione assunta parte, infatti, dalle considerazioni che il periodo della ricorrenza stagionale è già iniziato e presenta un sensibile anticipo temporale legato ai cambiamenti climatici registrati fin dal 2003, che la prevalenza delle malattie su base allergica, specie nei bambini e nei soggetti anziani, è in crescita e che il fenomeno dell'inquinamento, soprattutto nelle grandi città, è in aumento e concorre nel determinare e nell'aggravare tali patologie.

Le restanti modifiche apportate alle note riguarderanno essenzialmente l'introduzione o l'eliminazione di principi attivi e gli aggiornamenti dei riferimenti scientifici, ove necessari.

Tutto il processo di revisione delle note CUF è stato ispirato ai principi della medicina basata sulle evidenze scientifiche. Si fonda, cioè, sulla valutazione critica dei risultati di studi osservazionali, sperimentazioni cliniche randomizzate e metanalisi, attraverso l'esame delle più recenti evidenze presenti in letteratura e tenendo conto delle linee guida più accreditate a livello internazionale. I risultati di recenti studi (Progetto Cuore, CRONOS) costituiranno, anzi, il presupposto di alcune tra le note più innovative che ad essi faranno aperto riferimento.

Le note, nella loro versione definitiva, saranno accompagnate dalle motivazioni e dai criteri applicativi che riporteranno i principi alla base del testo della nota cui si collegano.

Il processo di revisione delle note, quindi, si avvia ora alla sua conclusione che permetterà di procedere, una volta terminata l'elaborazione dei testi ed approvata la versione definitiva da parte della CUF, alla loro pubblicazione in Gazzetta Ufficiale. **bif**

Documento programmatico sulla sperimentazione clinica dei medicinali.

Guida all'adozione dei decreti attuativi

Il Governo italiano ha recepito con il Decreto Legislativo n. 211/2003 la Direttiva Europea 2001/20/CE concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione delle norme della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali. Per alcune procedure, il decreto legislativo rimanda ad una serie di decreti ministeriali attuativi che sono in fase di ultimazione, alcuni dei quali hanno la necessità di attendere le linee guida europee definitive prima di essere emanati.

L'importanza istituzionale e culturale di questa fase non ha bisogno di essere sottolineata sia per le implicazioni del nuovo quadro legislativo sullo sviluppo della ricerca clinica in Italia, sia per il ruolo più generale che può avere un'alta qualità della sperimentazione clinica sulla qualità complessiva dell'assistenza nel Sistema Sanitario Nazionale.

Il quadro di riferimento che deve guidare l'interpretazione, la stesura, l'emanazione, e l'applicazione intelligente e flessibile dei decreti attuativi deve fare riferimento a tre realtà tra loro complementari:

a) la prima, e ovviamente la più importante, è lo scenario sviluppatosi in Italia a partire dalla legislazione sulle sperimentazioni cliniche, attivata nel 1998, che ha promosso l'istituzione di una rete capillare di Comitati Etici, la cui attività si è progressivamente estesa a tutto il territorio nazionale, ed è attualmente monitorata dall'Osservatorio Nazionale (OssC), le cui originalità e metodologie sono riconosciute come modello anche a livello dell'Unione Europea. Pur con le limitazioni attese in un sistema ancora molto giovane, la situazione rappresenta una risorsa unica ed irrinunciabile, per la sua potenzialità di strumento di coinvolgimento partecipativo di tutte le strutture assistenziali e di garanzia diffusa dei diritti dei cittadini. Il quadro normativo è stato completato con

altri provvedimenti legislativi che hanno riguardato la sperimentazione in medicina generale, la sperimentazione di fase I, la circolare relativa agli studi osservazionali, le regole di trasparenza riguardanti la obbligatorietà della pubblicazione dei risultati degli studi come condizione della loro approvazione da parte dei Comitati Etici, la normativa riguardante i criteri di valutazione dei farmaci prima della formale approvazione delle loro indicazioni.

b) Il secondo termine di riferimento è dato dall'insieme dei dibattiti e dei contributi emersi nella letteratura internazionale nel corso degli ultimi anni, e che si sono accentuati negli ultimi mesi in vista dell'attuazione della Direttiva Europea, sottolineando con forza:

- la necessità di garantire spazio ed agibilità prioritari per sperimentazioni promosse da sponsor non industriali e non aventi come obiettivo primario la registrazione di nuovi farmaci;
- l'obbligatorietà di registrare e di rendere pubblicamente accessibili tutti i protocolli di ricerca che, con metodi sperimentali od osservazionali, contribuiscono a produrre un profilo sempre più affidabile e comparativo non solo dei singoli farmaci ma anche delle strategie preventive e terapeutiche. Infatti, pur riconoscendo il contributo dell'industria alla ricerca, questa non può e non deve sostituire il patrimonio della ricerca indipendente da obiettivi commerciali, che per definizione è promotrice di innovatività.
- c) La terza realtà è costituita dalla istituzione della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nella "mission" attribuita all'Agenzia dalla legge istitutiva e ripresa in modo più dettagliato nel regolamento in fase di stesura, particolare enfasi è dedicata alla promozione

della ricerca e sviluppo (R&S), alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci ed in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra farmaci, tese a dimostrare il valore terapeutico aggiunto, nonché sui farmaci orfani e salvavita.

Ciò risulta particolarmente rilevante in quanto attribuisce forza legislativa primaria alla promozione e alla garanzia di una ricerca clinica con fini non repressivi ma di promozione di strategie terapeutiche ed assistenziali, di cui deve essere assicurata e verificata in maniera trasparente l'autonomia culturale e di progetto, ma non necessariamente l'autonomia o l'autosufficienza economica.

A partire da questo quadro culturale ed istituzionale, i criteri di riferimento e gli obiettivi della fase attuativa possono essere sintetizzati nei punti che seguono:

1. La sperimentazione clinica non profit – e la ricerca osservazionale non specificamente oggetto della Direttiva Europea – sono una componente prioritaria dell'assistenza sanitaria; esse rappresentano, nelle loro diverse espressioni promosse da sponsor pubblici e privati, l'occasione privilegiata non solo per promuovere nuove conoscenze relative a bisogni ineludibili, ma per favorire lo sviluppo complessivo di intelligenza ed autonomia sui problemi clinici più complessi. La logica normativa deve quindi mirare a favorire, nel modo più efficiente e flessibile, la promozione quanto più ampia possibile della sperimentazione, garantendo contestualmente la qualità scientifica e la protezione dei diritti dei cittadini-pazienti attraverso un coinvolgimento partecipativo, che non può essere limitato al momento formale del "consenso informato".
2. È obiettivo e compito specifico dei prossimi decreti attuativi mantenere e favorire lo sviluppo della sperimentazione non mirata alla registrazione di nuovi farmaci, che rappresenta oggi la frazione dominante dell'attività di sperimentazione. Una presenza più bilanciata di diversi attori o sponsor nella ricerca clinica può favorire una competitività intelligente e perciò incrementare la qualità complessiva della cultura e delle pratiche di sperimentazione.
3. I criteri di qualità sviluppati lungo gli anni, attraverso la formulazione delle regole di

buona pratica clinica (GCP, dall'inglese Good Clinical Practice) devono essere mantenuti e potenziati nei loro obiettivi sostanziali di garanzia, evitando tuttavia di diventare una barriera operativa ed economica alla progettazione ed implementazione di sperimentazioni non sostenute da risorse di mercato, ma rilevanti per le ipotesi che esplorano e per gli obiettivi di salute pubblica che perseguono, sia per problemi che interessano grandi popolazioni sia per condizioni cliniche meno frequenti o rare.

4. Un'affidabile garanzia di qualità della ricerca deriva dal grado di coinvolgimento reale ed autonomo dei clinici che sono gli attori operativi della sperimentazione. Solo se tutti i partecipanti alla ricerca (sperimentale od osservazionale) si sentono sponsor attivi della ipotesi che è oggetto della ricerca, questa può essere espressione legittima di un'assistenza responsabile ed essere proposta ai cittadini-pazienti come un'opzione che aggiunge una opportunità "in più" alla loro prospettiva di salute o cura.

Le procedure - più che legittime, e da favorire - che mirano ad accelerare ed ottimizzare i tempi di approvazione dei protocolli e l'attivazione operativa degli stessi non possono essere un impedimento alla valutazione responsabile delle proposte di ricerca da parte dei singoli Comitati Etici; essi infatti rappresentano la struttura di garanzia locale dei cittadini-pazienti di cui è prevista la partecipazione cosciente ed informata alla sperimentazione.

5. La coscienza che la sperimentazione – specialmente quella che non è promossa da scopi prioritariamente registrati di nuovi farmaci più o meno innovativi – è espressione privilegiata ed obbligata di una pratica assistenziale responsabile, per problemi che non hanno ancora una risposta, ha implicazioni importanti:

- l'esame e l'adesione di protocolli devono essere visti dai Comitati Etici e dalle Direzioni Generali come un investimento, che ottimizza l'uso delle risorse della struttura e la qualità delle prestazioni assistenziali, e quindi non come un'attività proposta dall'esterno;
- la richiesta di un contributo economico per l'esame dei protocolli deve essere va-

lutata in modo flessibile, considerando le risorse effettivamente disponibili da parte dello sponsor, che ha l'obbligo della trasparenza anche sugli aspetti ed interessi economici della ricerca;

- deve essere prevista una strategia flessibile anche per quanto riguarda gli aspetti assicurativi: se la sperimentazione (o lo studio osservazionale) non ha scopi registrati ma rientra tra gli obiettivi di un'assistenza di qualità ed innovativa, il criterio più normale è quello di considerare la sperimentazione stessa coperta dall'assicurazione generale dell'ente partecipante.

6. L'adozione della Direttiva Europea nel contesto normativo ed operativo italiano è l'occasione per ottimizzare ed approfondire il ruolo dei Comitati Etici locali e le loro responsabilità specifiche che riguardano, al di là dell'esame degli aspetti strettamente tecnico-statistici dei protocolli, i seguenti elementi strutturali:

- la rilevanza complessiva delle sperimentazioni e la loro praticabilità per il miglioramento dell'assistenza a livello locale;
- l'adozione di modalità di informazione ai pazienti, che trasformino la procedura burocratica del consenso informato in un momento di comunicazione reale, comprensibile e coerente con i principi generali della Dichiarazione di Helsinki e della Convenzione di Oviedo;
- l'attivazione delle responsabilità di monitoraggio locale delle sperimentazioni, che non coincidono necessariamente con quelle previste dalle GCP (attraverso le CRO - Contract Research Organization, o altri attori equiparabili), che possono avere altri obiettivi e modalità operative.

7. La progressiva ottimizzazione dell'Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni e degli studi osservazionali si prospetta come una delle risorse più importanti di cui promuovere l'utilizzazione intensiva da parte dei singoli Comitati Etici e delle Autorità Regionali:

- per confrontare le proprie pratiche;
- per sviluppare attività di formazione ed aggiornamento;
- per iniziative di informazione complessiva all'opinione pubblica sull'andamento ed i risultati delle sperimentazioni approvate dai Comitati Etici.

8. Secondo quanto previsto dalla normativa, è altamente raccomandabile che la partecipazione a progetti di sperimentazione clinica e a studi osservazionali (specificamente quelli che non hanno come oggetto la valutazione di singoli farmaci a scopo registrativo) debba essere prevista come modalità privilegiata per acquisire i crediti previsti per la ECM:

- contribuendo in questo modo ad un uso efficiente delle risorse, spesso molto scarse, disponibili per ricerche "indipendenti";
- rafforzando la consapevolezza che affrontare con progetti di ricerca rilevanti e rigorosi temi controversi o ignoti è il modo più responsabile per formarsi ad una pratica basata sulle evidenze. 

Documento firmato dal Dott. Nello Martini, Direttore della Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici, e approvato dal Ministro della Salute, Prof. Girolamo Sirchia.

FARMACOVIGILANZA

Cox 2-inibitori: le conclusioni dell'EMEA

I COX-2 inibitori comprendono un gruppo relativamente nuovo di sostanze caratterizzate dalla comune azione farmacologica di inibizione della cicloossigenasi-2.

I COX-2 sono stati introdotti nella pratica medica per il trattamento dei pazienti con malattie infiammatorie cronico-degenerative quali l'artrite reumatoide e l'osteoartrite. I primi ad essere autorizzati in Europa per queste indicazioni sono stati rofecoxib e celecoxib; successivamente rofecoxib ha ottenuto un'estensione delle indicazioni per il trattamento del dolore acuto e del dolore da dismenorrea primaria.

In seguito sono stati autorizzati l'etoricoxib in alcuni Stati UE (non in Italia) per malattie reumatiche inclusa l'artrite gottoosa, il valdecoxib (non in commercio in Italia) per indicazioni reumatiche e dismenorrea primaria, il parecoxib, un pro-farmaco di valdecoxib, per il trattamento del dolore a breve termine post-chirurgico (tabella I). Ad ottobre 2003 il celecoxib ha ricevuto l'indicazione poliposi adenomatosa familiare (*orphan drug*).

All'epoca delle prime registrazioni, il beneficio a lungo termine rispetto ai FANS tradizionali nel trattamento dell'artrite reumatoide e dell'osteartite non era sufficientemente documentato,

ed inoltre era limitata la conoscenza sulla tollerabilità nell'utilizzo di queste molecole nella pratica medica al di fuori degli studi clinici.

Attualmente, in seguito alla conduzione di grandi trial clinici^{1,2}, si è resa disponibile una notevole quantità di dati tossicologici, farmacologici, clinici ed epidemiologici.

A luglio 2002 le autorità francesi richiesero al Comitato per le specialità medicinali dell'EMEA (il CPM) di esprimersi in merito al mantenimento, cambiamento, sospensione o revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle specialità medicinali contenenti molecole COX-2 inibitori a seguito della rivalutazione del profilo rischio/beneficio. Le motivazioni della richiesta derivavano dalle seguenti considerazioni:

- Numero preoccupante di segnalazioni di complicazioni gastro-intestinali nei pazienti che utilizzavano celecoxib e rofecoxib, frequentemente osservate in pazienti a rischio.
- Possibile incremento del rischio di eventi trombotici arteriosi osservati nello studio Vigor² e nell'esperienza post-marketing.
- Il complesso dei dati derivati sia dagli studi clinici che dalle segnalazioni spontanee sug-

Tabella I – COX-2 inibitori autorizzati in Italia.

Principio attivo	Specialità medicinale	Azienda titolare
CELECOXIB	Artlog	Pharmacia Italia spa
	Artid	Sefarma srl
	Celebrex	Pharmacia Italia spa
	Solexa	Pfizer Italia srl
PARECOXIB	Dynastat Rayon Xapit	Pharmacia Europe EEIG Pharmacia Europe EEIG Pharmacia Europe EEIG
ROFECOXIB	Viox	Merck Sharp & Dohme (Italia) spa
	Arofe	Neopharmed spa
	Coxil	Istituto Gentili spa
	Dolcox	Merck Sharp & Dohme (Italia) spa
	Dolostop	Neopharmed spa
	Mirax	Istituto Gentili spa

geriva una riconsiderazione della sicurezza dei COX-2 inibitori.

- Poiché le diverse molecole condividevano le stesse proprietà farmacologiche, le autorità francesi ritenevano che i segnali emergenti potessero configurare un “effetto di classe”.

Il CPM ha deciso quindi di attivare una *procedura di arbitrato** per le cinque molecole, focalizzata alla sicurezza gastrointestinale e cardiovascolare. Ad ottobre 2002, la rivalutazione del CPM fu ampliata anche alle reazioni di ipersensibilità (anafissi ed angioedema) ed alle gravi reazioni cutanee, incluse la Sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidemica tossica, l'eritema multiforme e la dermatite esfoliativa, a seguito delle segnalazioni di tali reazioni in pazienti in trattamento con COX-2 inibitori**.

Nel novembre 2003, a termine della procedura di arbitrato, il CPM ha espresso parere favorevole al mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio di celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib in accordo alle modifiche armonizzate apportate al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tutte le specialità medicinali contenenti COX-2 inibitori.

Tuttavia, il CPM ha voluto esprimere diverse precisazioni riguardo la sicurezza e l'efficacia di questi farmaci.

Tossicità gastrointestinale

I dati disponibili non hanno dimostrato l'esistenza di un significativo e consistente beneficio gastrointestinale dei COX-2 inibitori rispetto ai FANS convenzionali.

Il Comitato ha deciso di inserire una informazione generale, relativa ai pazienti a rischio di sviluppare complicanze gastrointestinali con FANS, nelle sezioni delle avvertenze e delle proprietà farmacodinamiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tutte le specialità medicinali contenenti COX-2 inibitori.

Inoltre, non è noto se la tossicità gastrointestinale dei COX-2 inibitori associati all'acido acetilsalicilico (ASA) sia inferiore a quella derivante dall'associazione ASA e FANS tradizionali; non c'è, comunque nessuna evidenza che sia maggiore.

Anche in questo caso è stato deciso di inserire un'avvertenza sulla sicurezza gastrointestinale delle specialità medicinali contenenti celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, parecoxib e valdecoxib concernente principalmente l'associazione con ASA.

Tossicità cardiovascolare

Nei pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche, potrebbe essere influente la differente attività anti aggregante piastrinica tra i FANS inibitori COX-1 e inibitori COX-2 selettivi.

Esiste un trend verso un più alto rischio di infarto del miocardio. Rispetto al rischio cardiovascolare, l'uso dei COX-2 inibitori presenta un leggero svantaggio rispetto ai FANS convenzionali.

Il Comitato ha deciso di inserire un'avvertenza per i pazienti con storia di malattie cardiovascolari o che siano in profilassi con ASA per malattie cardiovascolari tromboemboliche.

Ipersensibilità e reazioni cutanee gravi

Le segnalazioni di reazioni da ipersensibilità non sono risultate molto frequenti, mentre per quanto riguarda le gravi reazioni cutanee i valori assoluti e la frequenza stimata non differiscono dai valori riscontrati per i FANS tradizionali.

Al fine di richiamare l'attenzione su queste reazioni gravi, che possono mettere in pericolo la vita del paziente, il Comitato ha deciso di inserire un'avvertenza relativa all'ipersensibilità e alle gravi reazioni cutanee nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tutte le specialità medicinali contenenti COX-2 inibitori. 

Bibliografia

1. Silverstein FA, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284: 1247-55.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343: 1520-8.

* Procedura di arbitrato Direttiva comunitaria 2001/38/CE art31.

** Reazioni gravi di ipersensibilità e cutanee, quali la S. di Stevens Johnson, la necrolisi epidemica tossica, l'eritema multiforme e la dermatite esfoliativa si erano manifestate in USA con l'uso di valdecoxib all'epoca non ancora disponibile in Europa. Tali manifestazioni sono possibili anche con parecoxib in quanto profarmaco che dopo la somministrazione, attraverso un'idrolisi enzimatica del legato, viene rapidamente convertito in valdecoxib. Le reazioni di ipersensibilità e le gravi reazioni cutanee sono state più frequenti nei pazienti con storia di reazioni di tipo allergico alle sulfonamidi. I Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto delle specialità medicinali contenenti parecoxib sono stati aggiornati al riguardo.

I casi di farmacovigilanza più discussi nel 2003

Riportiamo alcune tra le più importanti novità in materia di farmacovigilanza riguardo principi attivi o classi di farmaci che hanno destato particolare interesse per il loro profilo di sicurezza e tollerabilità durante il 2003. Il materiale qui raccolto deriva da decisioni assunte dalla Commissione Unica del Farmaco (CUF) e da *public statement* emanati dall'European Medicines Evaluation Agency (EMEA).

Paroxetina controindicata in età pediatrica

La CUF ha considerato non favorevole il rapporto beneficio/rischio della paroxetina, nel trattamento dei disturbi depressivi nei bambini¹. Ha quindi raccomandato che i farmaci contenenti paroxetina non siano utilizzati per il trattamento della depressione nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Queste conclusioni sono state tratte in seguito alla valutazione dei risultati di sperimentazioni cliniche condotte su bambini e adolescenti. Gli studi, che erano stati svolti per ottenere l'estensione delle indicazioni terapeutiche della paroxetina al trattamento della depressione in età pediatrica, non hanno dimostrato l'efficacia di questa molecola rispetto al placebo. Hanno altresì evidenziato un maggior rischio di comportamenti autolesivi e suicidari nel gruppo trattato con paroxetina rispetto al gruppo placebo.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo delle specialità a base di paroxetina sono stati pertanto aggiornati sulla base di queste nuove informazioni. Le specialità contenenti paroxetina rimangono autorizzate solo negli adulti per il trattamento della depressione, del disturbo ossessivo-compulsivo, del disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia, della fobia sociale.

Abacavir/lamivudina/tenofovir: fallimento nel trattamento in tripla terapia

Un'analisi ad interim di uno studio clinico farmacologico sponsorizzato da GlaxoSmithKline (ESS30009), nei pazienti adulti naive (mai trattati)

che ricevevano tenofovir (Viread®, TDF, Gilead Sciences), lamivudina (Epivir®, 3TC, GlaxoSmithKline) e abacavir (Ziagen®, ABC, GlaxoSmithKline) come terapia antiretrovirale, ha evidenziato un'elevata frequenza di mancata risposta virologica. La natura esatta di qualsiasi interazione responsabile di tali risultati non è nota; a tal fine sono stati richiesti all'azienda studi *in vitro* e *in vivo* per approfondirne i meccanismi e sono stati pubblicati il *public statement* rilasciato dall'EMA² e la nota informativa³ del Ministero della Salute, contenenti la sintesi dei risultati preliminari dello studio e le misure precauzionali da adottare fino a quando non verrà chiarita la natura di tali interazioni.

Repaglinide e ipoglicemia grave

Il Comitato per le Specialità Medicinali (CPMP) dell'EMA ha deciso⁴ di controindicare l'uso concomitante di repaglinide e gemfibrozil.

La repaglinide è indicata per il trattamento dei pazienti con diabete tipo 2 (Diabete Mellito Non Insulino-Dipendente - NIDDM) la cui iperglicemia non può essere controllata in maniera soddisfacente tramite dieta, riduzione di peso ed esercizio fisico. I risultati di uno studio clinico⁵ recentemente pubblicato hanno evidenziato che l'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere fortemente amplificato e prolungato dalla concomitante somministrazione di gemfibrozil, provocando un accresciuto rischio di ipoglicemia grave.

Teltromicina: precauzioni sull'uso

L'EMA ha emesso un *public statement*⁷ relativo al trattamento con teltromicina (Ketek®) in pazienti affetti da miastenia grave, una rara malattia autoimmune, e al possibile aggravamento di tale patologia.

La teltromicina appartiene ad una nuova classe di agenti antimicrobici, i ketolidi, strettamente correlati ai macrolidi ed è indicata per le infezioni dell'apparato respiratorio quali polmonite di comunità, esacerbazione delle bronchiti croniche, sinusiti acute, tonsilliti e faringiti.

L'analisi dei dati delle segnalazioni spontanee ha indicato un aggravamento della miastenia, nei pazienti affetti da tale patologia e trattati con Ketek® (telitromicina). Un caso ha avuto esito fatale. La sintomatologia si manifesta entro poche ore dalla somministrazione di Ketek®, con esacerbazione della debolezza muscolare, dispnea o grave insufficienza respiratoria.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è stato aggiornato alla luce di queste nuove informazioni e il Ministero della Salute ha pubblicato una nota informativa⁸ a riguardo.

Nimesulide ed epatotossicità

Il 18 marzo 2002 le autorità sanitarie finlandesi hanno sospeso la commercializzazione della nimesulide in seguito all'aumento delle segnalazioni di reazioni epatiche dopo somministrazione del farmaco. Infatti, dal 1 gennaio 1998, in Finlandia si sono verificati 66 casi di danni epatici che hanno portato a due trapianti di fegato e ad un decesso.

Le preoccupazioni legate all'uso di questo FANS hanno portato anche la Spagna a ritirare il farmaco dal commercio nel maggio dello stesso anno. Per queste ragioni è stata attivata la procedura di referral, secondo quanto stabilito dall'articolo 31 della Direttiva 2001/83/EEC, attraverso la quale è stato chiesto al CPM⁹ di esprimere una opinione in merito al profilo benefico/rischio delle specialità medicinali contenenti nimesulide, soprattutto per ciò che riguarda la tossicità epatica. Pertanto, dopo il provvedimento di sospensione della commercializzazione del farmaco adottato dalle autorità sanitarie finlandesi, l'Italia, quale paese a più alto consumo di nimesulide, è stata incaricata dal CPM⁹ di predisporre, insieme alla Finlandia, un rapporto di valutazione completo sul profilo benefico/rischio del farmaco⁹.

A conclusione di tale valutazione, il CPM⁹ ha giudicato favorevole il profilo benefico/rischio della nimesulide pur restringendone le indicazioni terapeutiche e aggiungendo altre controindicazioni nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) e osteoporosi

In seguito alla pubblicazione di studi sui rischi correlati alla TOS¹⁰⁻¹³, il CPM⁹ dell'EMA ha condotto una revisione dei dati in relazione ai benefici e ai rischi della terapia¹⁴, in particolare se usata nella prevenzione dell'osteoporosi. A seguito di tale valutazione, è emerso che la TOS "non deve più essere considerata quale terapia di prima scelta nella prevenzione dell'osteoporosi" e, in particolare, sono stati sottolineati i seguenti punti:

- Nel trattamento della sintomatologia menopausale, la TOS reca beneficio se usata per brevi periodi di tempo. Deve comunque essere utilizzata la minima dose efficace e per un periodo di trattamento il più breve possibile.
- Il rapporto benefico/rischio della TOS nell'uso a lungo termine per la prevenzione dell'osteoporosi suggerisce che non deve essere la terapia di prima scelta.
- La TOS non è di alcun beneficio nelle donne sane che non presentano i sintomi della menopausa.

I Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto e i Fogli Illustrativi delle specialità medicinali indicate per la TOS sono stati aggiornati sulla base delle nuove evidenze.

Vaccini esavalenti

L'EMA ha comunicato¹⁵ che non c'è alcun cambiamento nel profilo benefico/rischio dei due vaccini esavalenti oggi in commercio, Hexavac® e Infanrix Hexa®, e di conseguenza non raccomanda alcun cambiamento alle attuali condizioni d'uso. In seguito a 4 casi di morte improvvisa inattesa (SUD, Sudden Unexpected Death) osservati in Germania e in Austria tra il 2000 e il 2003, su un totale di 700.000 bambini vaccinati con vaccini esavalenti, è stata condotta dal CPM⁹, in collaborazione con gli esperti di tutti i Paesi Europei, una valutazione del profilo di sicurezza di questi farmaci. A conclusione dei lavori, il CPM⁹ ha affermato che non c'è alcun cambiamento nel profilo benefico/rischio dei due vaccini sottolineando come la vaccinazione offra, ai singoli bambini e alla popolazione generale, benefici che superano i possibili rischi legati alla somministrazione dei vaccini autorizzati. 

Bibliografia

1. Nota informativa disponibile sul sito del Ministero della Salute: http://www.ministerosalute.it/medicinali/resources/documenti/note_informative/dcl-paroxetina.doc (accesso verificato il 05/02/2004).
2. Public statement emesso dall'EMA disponibile presso il sito: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/2019403en.pdf> (accesso verificato il 05/02/2004).
3. Nota informativa disponibile sul sito del Ministero della Salute: <http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/nota.jsp?val=viread> (accesso verificato il 05/02/2004).
4. Comunicato del CPMP dell'EMA disponibile presso il sito: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/1170003en.pdf> (accesso verificato il 05/02/2004).
5. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of genfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between genfibrozil and repaglinide. *Diabetologia* 2003; 46: 347-51.
6. Nota informativa disponibile sul sito del Ministero della Salute: <http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/nota.jsp?val=novopra> (accesso verificato il 05/02/2004).
7. Public statement emesso dall'EMA disponibile presso il sito: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/883703en.pdf> (accesso verificato il 05/02/2004).
8. Nota informativa disponibile sul sito del Ministero della Salute: <http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/nota.jsp?val=ketek> (accesso verificato il 05/02/2004).
9. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327: 18-22.
10. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
11. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. estrogen plus progestin and incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-62.
12. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 289: 2663-72.
13. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and Hormone Replacement Therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
14. Public statement emesso dall'EMA disponibile presso il sito: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf> (accesso verificato il 05/02/04).
15. Public statement emesso dall'EMA disponibile presso il sito: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/588903en.pdf> (accesso verificato il 05/02/04).

a proposito di... Nafazolina e popolazione pediatrica

È stato recentemente osservato un aumento nel numero di reazioni avverse neurologiche da nafazolina e un uso inappropriato del farmaco in bambini di età inferiore a quella autorizzata. Sono questi i risultati principali emersi da uno studio multicentrico coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità sulla "Sorveglianza degli eventi avversi dei farmaci in pediatria". La nafazolina, sostanza utilizzata come decongestionante rinologico e oculistico, è disponibile sia dietro ricetta medica sia attraverso l'automedicazione. Sta quindi al medico e al farmacista far rispettare le modalità di utilizzo della nafazolina, attenendosi a quanto riportato nella scheda tecnica e nel foglio illustrativo del prodotto.

Per ulteriori approfondimenti sulle raccomandazioni per un uso pediatrico appropriato del farmaco, si consiglia di consultare la sezione farmacovigilanza del sito Internet del Ministero della Salute all'indirizzo:

<http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/nota.jsp?val=nafazolina>

Si pubblicano di seguito delle Dear Doctor Letter (DDL) recentemente inviate ai medici per diffondere tempestivamente nuove evidenze sulla sicurezza di alcuni medicinali. Le DDL sono concordate con il Ministero che quindi ne condivide i contenuti; con la loro pubblicazione sul Bollettino d'Informazione sui Farmaci si intende sottolinearne l'importanza e facilitarne l'archiviazione. Si ricorda inoltre che per ulteriori informazioni ci si può rivolgere all'Ufficio VI della Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici via fax, al numero: 06/59943554.

Nota informativa importante concordata con il Ministero della Salute

■ **Importanti informazioni di sicurezza su Risperdal® e Belivon® (risperidone) e rischio di eventi cerebrovascolari nel trattamento delle psicosi e dei disturbi comportamentali in pazienti anziani affetti da demenza**

Gentile Dottoressa, Caro Dottore,

Il Ministero della Salute desidera portare alla Sua cortese attenzione alcune importanti informazioni di sicurezza relative all'uso del risperidone nel trattamento dei disturbi del comportamento nei pazienti anziani affetti da demenza.

Il risperidone non è autorizzato per il trattamento della psicosi e/o di disturbi comportamentali correlati a demenza.

La recente valutazione da parte della Commissione Unica del Farmaco (CUF) dei risultati di studi clinici condotti per verificare l'efficacia e la sicurezza di risperidone nel trattamento della psicosi e dei disturbi del comportamento in pazienti anziani affetti da demenza ha evidenziato un aumento di rischio di eventi avversi cerebrovascolari (ictus e attacchi ischemici transitori) di oltre 3 volte rispetto al placebo. La stessa CUF sulla base di questi

dati aveva espresso parere sfavorevole alla richiesta di estensione delle indicazioni terapeutiche del risperidone al trattamento della psicosi e dei disturbi del comportamento associati alla demenza. La CUF ha raccomandato i seguenti aggiornamenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (R.C.P.) e del Foglio Illustrativo per il paziente (F.I.) per tutte le confezioni e formulazioni di risperidone.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è stato così modificato:

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Risperidone non è autorizzato per il trattamento della psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza e non è raccomandato per questo particolare gruppo di pazienti a causa di un aumento del rischio di eventi avversi cerebrovascolari (EACV). In studi clinici controllati con placebo (della durata di 6-12 settimane) su pazienti anziani con sintomatologia psicotica e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza sono stati riportati EACV (ad es. ictus, TIA), alcuni dei quali fatali. Nei pazienti trattati con risperidone è stato riscontrato un aumento di EACV di oltre 3 volte rispetto ai pazienti trattati con placebo. Tutti i pazienti trattati con risperidone e placebo che hanno presentato EACV avevano fattori di rischio preesistenti.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici su pazienti anziani con demenza, il trattamento con risperidone è stato associato con una più alta incidenza di eventi avversi cerebrovascolari rispetto al placebo (vedere anche 4.4).

Il Foglio Illustrativo è stato così modificato:

Opportune precauzioni d'impiego

L'uso di Risperdal®/Belivon® nei pazienti anziani con demenza non è raccomandato in quanto potrebbe causare seri effetti collaterali avversi, quali ictus o attacchi ischemici transitori (TIA).

Il medico deve essere informato nel caso in cui il paziente abbia avuto in passato un ictus o un TIA.

Effetti indesiderati *Ictus, TIA.*

- Il Ministero della Salute italiano in data 09/03/2004 ha pubblicato un comunicato relativo a questa informazione di sicurezza consultabile sul proprio sito (www.ministerosalute.it). Questo comunicato fornisce ulteriori informazioni sulle conclusioni della CUF, su questo argomento.

Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee ed il Ministero della Salute

- **Zyprexa®**, **Zyprexa Velotab®** compressa orodispersibile e Zyprexa® polvere per iniezione. Importante informazione di sicurezza su olanzapina e rischio di mortalità e ictus nel trattamento delle psicosi e dei disturbi comportamentali in pazienti anziani affetti da demenza

Gentile Dottoressa, Caro Dottore,

In accordo con il Comitato per le Specialità Medicinali (CPMP) dell'Agenzia Europea per la valutazione delle Specialità Medicinali (EMA) e con il Ministero della Salute Italiano, la Eli Lilly Le scrive per informarla di un importante e nuova informazione di sicurezza riguardante olanzapina ed il suo uso nei *pazienti anziani affetti da demenza*. L'uso di olanzapina non è autorizzato per il trattamento delle psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza. È necessario riconsiderare il trattamento di quei pazienti che assumono olanzapina per le psicosi e/o i disturbi comportamentali associati alla demenza e parlarne con i pazienti stessi o con coloro che li assistono.

Questa informazione di sicurezza proviene da studi clinici e riguarda i pazienti anziani affetti da demenza in trattamento con olanzapina. L'informazione di sicurezza comprende due elementi:

- 1) Un aumento della mortalità di due volte rispetto al placebo.
- 2) Un aumento degli eventi avversi cerebrovascolari di tre volte rispetto al placebo.

Questa informazione è basata su una revisione ed analisi integrate di 5 studi controllati con placebo (N=1662; olanzapina n=1184, placebo n=478) condotti dalla Eli Lilly con olanzapina in pazienti anziani affetti da demenza di Alzheimer, vascolare e mista. Questi studi non hanno accertato l'efficacia di olanzapina nel trattamento delle psicosi e/o sintomi comportamentali. I nuovi dati di sicurezza sono stati presentati al CPMP che ha raccomandato i seguenti aggiornamenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (R.C.P.) e del Foglio Illustrativo per il paziente (F.I.) per tutte le confezioni e formulazioni di Zyprexa® e Zyprexa Velotab®.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è stato così modificato:

4.4 Avvertenze speciali e oppor-tune precauzioni d'impiego

Olanzapina non è autorizzata per il trattamento delle psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza e non è raccomandata per questo particolare gruppo di pazienti a causa di un aumento della mortalità e del rischio di eventi avversi cerebrovascolari (EACV). In studi clinici controllati con placebo (di durata di 6-12 settimane) su pazienti anziani (età media 78 anni) con sintomatologia psicotica e/o disturbi comportamentali correlati alla demenza, c'è stato un aumento dell'incidenza di decessi due volte superiore tra i pazienti in trattamento con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 3,5% vs. 1,5%). La più alta incidenza di decessi non è risultata associata alla dose di olanzapina (dose giornaliera media di 4,4 mg) o alla durata del trattamento. I fattori di rischio che possono predisporre questa popolazione di pazienti ad un aumento di mortalità comprendono l'età superiore ai 65 anni, la disfagia, la sedazione, la malnutrizione e la disidratazione, le ma-

lattie polmonari (ad es. polmonite anche ab ingestis) o l'uso concomitante di benzodiazepine. Comunque, l'incidenza di decessi è stata più alta nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo indipendentemente da questi fattori di rischio.

Negli stessi studi clinici, sono stati riportati eventi avversi cerebrovascolari (EACV, ad es. ictus, TIA), alcuni dei quali fatali. Nei pazienti trattati con olanzapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 1,3% e 0,4%) è stato riscontrato un aumento 3 volte superiore di EACV. Tutti i pazienti trattati con olanzapina e placebo che hanno presentato EACV avevano fattori di rischio persistenti. L'età superiore ai 75 anni e la demenza vascolare/mista sono stati identificati come fattori di rischio per la comparsa di EACV in corso di trattamento con olanzapina. L'efficacia di olanzapina non è stata stabilita in questi studi.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici su pazienti anziani con demenza, il trattamento con olanzapina è stato associato con una più alta incidenza di decessi ed eventi avversi cerebrovascolari rispetto al placebo (vedere anche 4.4). In questo gruppo di pazienti effetti indesiderati molto comuni (> 10%) associati con l'uso di olanzapina sono stati i disturbi della deambulazione e le cadute. Comunemente (1-10%) sono stati osservati polmonite ed incontinenza urinaria.

Il Foglio Illustrativo è stato così modificato:

2. Faccia particolare attenzione con Zyprexa®:

- *L'uso di Zyprexa® nei pazienti anziani con demenza non è raccomandato in quanto potrebbe causare seri effetti collaterali.*

Se Lei è affetto da una delle seguenti patologie lo comunichi al Suo medico non appena possibile:

- Ictus, attacchi ischemici transitori (TIA).

Se Lei è affetto da demenza, Lei o chi si prende cura di Lei deve informare il Suo medico nel caso in cui Lei abbia avuto in passato un ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA).

4. Possibili effetti indesiderati.

Durante il trattamento con olanzapina, pazienti anziani con demenza potrebbero essere soggetti a ictus, polmonite, incontinenza urinaria, cadute, disturbi della deambulazione. In questo particolare

gruppo di pazienti sono stati riportati alcuni casi fatali.

Lei può contribuire al monitoraggio della sicurezza di Zyprexa/Zyprexa Velotab segnalando le reazioni avverse, che devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza.

L'EMEA ha preparato un comunicato relativo a questa informazione di sicurezza che sarà consultabile sul proprio sito (www.emea.eu.int) e sul sito del Ministero della Salute italiano (www.ministerosalute.it) a partire dal 9 Marzo alle 14:00. Questo comunicato fornisce ulteriori informazioni sulle conclusioni dell'EMEA e del suo organo scientifico, il CPMR, su questo argomento.

Il Ministero della Salute coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.

Olanzapina e risperidone: consumi e spesa SSN.

	Spesa (Euro)		Δ %	DDD/1000 ab die		
	2002	2003		2002	2003	Δ %
OLANZAPINA	87.552.169	87.137.823	-0,5	0,75	0,78	4
RISPERIDONE	54.622.657	46.954.788	-14	0,56	0,50	-11

Fonte: elaborazione OSMed.

a proposito di...

Terapia del dolore

È stata recentemente pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale la Circolare del Ministero della Salute* esplicativa del Decreto Ministeriale 4 aprile 2003, che facilita la prescrizione dei farmaci analgesici oppiacei per la cura del dolore severo.

La circolare evidenzia come, secondo recenti analisi sul consumo dei farmaci oppiacei, l'Italia risulta un paese che non risponde ai reali bisogni dei pazienti affetti da dolore severo in corso di patologie neoplastiche o degenerative, negando loro il giusto sollievo, in particolare nella fase terminale.

Il documento fornisce aggiornamenti sugli aspetti fondamentali dell'applicazione del Decreto e rappresenta un'ulteriore sollecitazione alla diffusione della terapia del dolore e del nuovo ricettario per la prescrizione dei farmaci oppiacei in essa impiegati.

* Circolare 4 novembre 2003, pubblicata sulla G.U. - Serie Generale - n. 7 del 10/01/2004.

Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e il Ministero della Salute

■ **Specialità medicinale Casodex® (bicalutamide):** nuove informazioni riguardanti l'impiego della bicalutamide nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma della prostata non metastatico

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore

L'AstraZeneca, in accordo con il Ministero della Salute, intende portare alla Sua cortese attenzione alcune importanti informazioni di sicurezza relative all'uso del principio attivo bicalutamide nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma della prostata non metastatico.

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo privo di alta attività endocrina. Si lega ai recettori per gli androgeni senza attivarne l'espressione genica, e in questo modo inibisce lo stimolo

androgenico. L'attività sui tumori prostatici deriva da questa inibizione.

Le indicazioni terapeutiche autorizzate sono le seguenti:

- **Trattamento in monoterapia di pazienti affetti da carcinoma della prostata non metastatico come terapia ormonale di prima scelta o per prevenire le ricadute di malattia dopo trattamento con intento curativo.**

- **Trattamento in monoterapia di pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico, per i quali la castrazione chirurgica o farmacologica non è indicata o non è accettabile.**

Uno studio recente (EPC: Early Prostate Cancer) ha valutato il rapporto rischio/beneficio in pazienti con cancro della prostata in fase iniziale trattati con Casodex®. L'EPC è costituito da tre studi clinici prospettici in doppio cieco controllati verso placebo ed ha coinvolto centri del Nord America, Scandinavia e di vari altri paesi, tra cui l'Italia. Sono stati reclutati complessivamente 8113 pazienti

con carcinoma della prostata non metastatico (staging secondo TNM: T=1-4; M=0; N=0,1,X) localizzato o localmente avanzato. I pazienti hanno ricevuto il Casodex® 150 mg/die oppure il placebo come terapia adiuvante al trattamento primario (prostatectomia o radioterapia ad intento radicale) oppure come unico trattamento in soggetti che, se non inseriti nello studio, sarebbero stati sottoposti solo ad un "attento monitoraggio". Dai risultati finora ottenuti, si evince che nel sottogruppo di pazienti a basso rischio (N=1627), cioè con malattia localizzata e non sottoposti a terapie loco-regionali ma trattati solo con Casodex® 150 mg/die, vi è un significativo aumento del numero dei decessi rispetto al sottogruppo di pazienti trattati con placebo (25,2% vs 20,5%).

Sulla base di questi dati, il Ministero della Salute raccomanda a tutti i medici di rivalutare con attenzione i soggetti con carcinoma prostatico in fase iniziale non metastatico e non sottoposti a terapie loco-regionali per considerare possibili alternative terapeutiche.

Specialità medicinali coinvolte dalla presente nota informativa.

Codice AIC	Farmaco	Confezione	Classe	Nota/e	Data AIC	Ditta
031113018	CASODEX	"50 mg Compresse rivestite con film" 28 Compresse	A		02/05/1996	Astrazeneca spa
031113020	CASODEX	"150 mg Compresse rivestite con film" 28 Compresse	A		28/05/2001	Astrazeneca spa

Casodex®: consumi farmaceutici (SSN).

	Anno 2002	Anno 2003	Δ% 2003 vs 2002
N. confezioni	374.995	412.011	+ 10
DDD 1000 ab/die	0,73	0,89	+ 22
Spesa €	117.180.481	138.351.379	+ 18

Fonte: elaborazione OsMed.

Nota informativa importante
del Ministero della Salute

■ Nuove informazioni sulla
sicurezza delle specialità
medicinali contenenti
metoclopramide

- Aumento del rischio di eventi neurologici nei bambini al di sotto dei 16 anni.
- Revoca delle indicazioni pediatriche.
- Aggiunta della controindicazione in pediatria.

Caro Dottore, Gentile Dottoressa,

La Commissione Unica del Farmaco (CUF), il Comitato nazionale di esperti per la valutazione dei farmaci del Ministero della Salute, desidera informarLa su nuove importanti evidenze relativamente alla sicurezza di metoclopramide nel trattamento di bambini al di sotto di 16 anni.

Il meccanismo d'azione della me-

toclopramide è complesso, essendo il farmaco un antagonista competitivo dei recettori periferici e centrali della dopamina, soprattutto di quelli localizzati nella zona CTZ (Chemoreceptor Trigger Zone) sita nel pavimento del IV ventricolo, dei recettori 5-HT3 (serotonina), nonché agonista specifico dei recettori 5-HT4 coinvolti nella stimolazione dei neuroni colinergici enterici.

Tali proprietà conferiscono alla metoclopramide una potente attività antiemetica di tipo centrale e un'attività procinetica intestinale che è indipendente dall'innervazione vagale ma abolita da atropina e altri antagonisti muscarinici.

Dal 1999 un gruppo dell'Istituto Superiore di Sanità del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica ha coordinato uno studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci in pediatria. Recentemente è stata inviata all'ufficio di farmacovigilanza del Ministero della Salute una analisi relativa agli eventi neurologici legati all'uso della metoclopramide.

Questa analisi ha evidenziato che nei bambini vi è un aumento di rischio pari a 3 se si considerano tutti gli eventi neurologici e pari a 73 se si considera solo la sintomatologia extrapiramidale. Lo studio mette in evidenza come nella maggior parte dei casi la metoclopramide sia prescritta per il trattamento del vomito in corso di febbre e influenza. Una revisione delle segnalazioni presenti nella banca dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza ha confermato tali evidenze.

Sulla base di questi dati la CUF ha considerato il rapporto beneficio/rischio della metoclopramide nel trattamento dei disturbi gastrici nei bambini non favorevole e ha deciso di controindicare i farmaci contenenti metoclopramide per il trattamento dei bambini di età al di sotto di 16 anni.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo delle specialità a base di metoclopramide sono stati modificati ed è stata aggiornata anche la sezione relativa alla gravidanza.

Metoclopramide: consumi farmaceutici (SSN).			
	Anno 2002	Anno 2003	Δ%
N. confezioni	855.234	455.825	- 47
DDD 1000 ab/die	0,10	0,04	- 61
Spesa €	1.055.989	644.572	- 39

Fonte: elaborazione OsMed.

AGGIORNAMENTI

Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari

Rischio cardiovascolare globale assoluto

L'identificazione delle persone a rischio elevato di infarto del miocardio è uno degli obiettivi principali della prevenzione primaria individuale e costituisce la premessa necessaria per l'attivazione di azioni finalizzate alla riduzione dei fattori di rischio modificabili, dal cambiamento dello stile di vita all'intervento farmacologico.

Alla fine degli anni '80, le linee guida sulla prevenzione si fondavano sul trattamento del singolo fattore di rischio; a rischio aumentato erano considerati, ad esempio, gli individui con valori elevati di pressione arteriosa o di colesterolemia^{1,2}. Successivamente maggiori ricerche osservazionali e studi clinici controllati hanno focalizzato l'attenzione sul valore di rischio globale assoluto, indicatore dell'incidenza di malattia, prevedibile sulla base di livelli noti dei principali fattori di rischio; è stata così abbandonata l'idea di identificare gli individui a rischio solamente sulla base del livello del singolo fattore³.

Per identificare gli individui che hanno una alta probabilità di essere colpiti da infarto, e quindi per valutare il loro rischio globale assoluto, si utilizzano funzioni di rischio derivanti da studi longitudinali condotti su gruppi di popolazione seguiti nel tempo. L'appropriatezza di uso di queste funzioni di rischio dipende dalle caratteristiche della popolazione che le ha generate e degli individui a cui vengono applicate.

Funzioni di rischio

La funzione di rischio è caratterizzata da una equazione che include tre elementi:

- valori di popolazione dei fattori di rischio (es. media dei valori di colesterolemia e di pressione arteriosa della popolazione),
- coefficienti di rischio (fattori moltiplicativi) che attribuiscono un peso eziologico ad ogni singolo fattore,
- probabilità di sopravvivere senza la malattia da parte della popolazione stessa.

Tutte queste componenti cambiano da popolazione a popolazione, in particolare se si confrontano popolazioni che vivono culture molto diverse tra loro (ad esempio paesi nord-americani e paesi mediterranei). Le popolazioni hanno una diversa distribuzione dei singoli fattori, come pure probabilità differenti di ammalarsi e quindi di sopravvivere senza la malattia. Questo problema non si pone solamente nel confronto fra popolazioni di diversi paesi, ma anche nel confronto di coorti generazionali diverse. Il trend in diminuzione della frequenza di malattia cardiovascolare nei paesi economicamente privilegiati (in Italia dalla metà degli anni '70) pone problemi di uso delle funzioni di rischio ricavate dall'analisi di coorti la cui probabilità di sopravvivere senza la malattia può essere stata molto diversa da quella di coorti generazionali successive. Ha rilevanza inoltre l'ampiezza della numerosità delle coorti utilizzate per derivare le funzioni: più ampi sono i campioni, maggiore è il numero di eventi che si verificano e più stabili ed affidabili sono le stime.

Fattori di rischio

Nel caso della malattia cardiovascolare, gli studi longitudinali rinvenibili in letteratura identificano alcuni fattori che hanno coerentemente un peso significativo nelle analisi di popolazione; tra questi i fattori metabolici (colesterolemia totale, colesterolemia HDL, glicemia a digiuno), biologici (pressione arteriosa), o legati allo stile di vita (fumo di sigarette), oltre all'età e al sesso.

Altri fattori sono stati rinvenuti come importanti nel definire il rischio cardiovascolare, anche se vengono utilizzati nelle funzioni di rischio meno frequentemente, ad esempio la familiarità precoce per malattie cardiovascolari, l'indice di massa corporea, la sedentarietà, l'assetto genetico^{4,5}. Due sono i motivi che non permettono a tutt'oggi di utilizzarli: l'interazione fra i vari fattori associati al rischio cardiovascolare, l'impossibilità di avere dati standardizzati alla linea di base e osservazioni prolungate nel tempo.

Carte del rischio e punteggio individuale

Le carte del rischio non sono altro che classi di rischio globale assoluto calcolate per categorie di fattori di rischio. Si deve tenere conto che quando i fattori di rischio considerati aumentano, la rappresentazione del rischio come carta viene abbandonata e si preferisce utilizzare i punteggi di rischio individuale, tramite semplici procedure di calcolo informatizzate.

Le informazioni più importanti relative ai dati utilizzati per la costruzione delle carte e degli score nei diversi studi sono raccolti nella tabella I.

Le carte di rischio e gli score a disposizione sono quelli costruiti attraverso le funzioni di rischio derivate dagli studi Framingham⁶, PROCAM (Munster)^{4,7+}, Seven Countries Study (Italia)⁸, del Progetto RISKSORE (Cardioricerca)⁹, dal progetto SCORE¹⁰, dal progetto CUORE¹¹. Una carta è stata creata utilizzando lo studio Fra-

Tabella I – Le informazioni più importanti relative ai dati utilizzati per la costruzione delle carte e degli score nei diversi studi.

Funzioni	Sesso	Variabili utilizzate nella carta	Predizione (anni)	End-point	Classificazione livelli di rischio
Framingham (1998) ⁶	M/F	- età	10	- infarto miocardico acuto ed asintomatico	< 2,5%
		- classi di pressione arteriosa (sistolica/diastolica)		- morte coronarica (improvvisa e non)	2,5 – 5%
		- colesterolemia totale		- angina pectoris	5 – 10%
		- diabete mellito		- insufficienza cardiaca	10 – 15%
		- abitudine al fumo			15 – 20%
		- HDL-colesterolo			20 – 25%
		- terapia antipertensiva			25 – 30%
					> 30%
PROCAM ^{4,7}	M	- età	10	- infarto miocardico non-fatale	< 2,5%
		- pressione arteriosa sistolica		- infarto miocardico fatale	2,5 – 5%
		- LDL-colesterolo		- morte improvvisa	5 – 10%
		- HDL-colesterolo			10 – 15%
		- trigliceridemia (logaritmo)			15 – 20%
		- abitudine al fumo			20 – 25%
		- diabete mellito			25 – 30%
		- storia familiare di infarto del miocardio			> 30%
		- angina pectoris			
Seven Countries Study (Italia) ⁸	M	- età	10	- morte coronarica (improvvisa e non)	< 5%
		- pressione arteriosa sistolica		- infarto miocardico fatale (sicuro)	5 – 10%
		- colesterolemia totale		- infarto miocardico non-fatale (sicuro e possibile)	10 – 20%
		- abitudine al fumo		- angina pectoris	20 – 40%
		(numero di sigarette)			> 40%
Risk Score Cardioricerca ⁹	M/F	- età	10	Primo evento maggiore coronarico o cerebrovascolare	Rischio relativo: < 1 volta
		- pressione arteriosa sistolica			da 1 a 2 volte
		- colesterolemia totale			da 2 a 3 volte
		- diabete mellito			da 3 a 4 volte
		- abitudine al fumo			da 4 a 5 volte
		(numero di sigarette in classi)			oltre 5 volte
					Rischio assoluto: < 3 %
					3 – 4 %
					5 – 9 %
					10 – 19 %
					20 – 39 %
					> 40%

mingham ed è stata adattata alle linee guida neozelandesi sul trattamento delle dislipidemie e della pressione arteriosa¹².

Le maggiori differenze stanno nella disponibilità di dati relativi a uomini e donne, nell'utilizzo come end-point di eventi fatali e non fatali e nella disponibilità dei fattori di rischio alla linea-base. Gli studi PROCAM e Seven Countries Study non contengono dati sulle donne; il PROCAM ha costruito la stima degli

eventi sulle donne dividendo quella degli uomini per quattro.

L'altra caratteristica che rende difficile il confronto tra le diverse carte di rischio sono gli end-point: la presenza o meno degli eventi non fatali, e fra questi in particolare dell'angina pectoris, e l'inclusione dell'ictus. Tutti questi studi utilizzano criteri diagnostici differenti per l'identificazione, la classificazione e la validazione degli eventi.

Non va inoltre dimenticato che i fattori di

Tabella I – Segue

Funzioni	Sesso	Variabili utilizzate nella carta	Predizione (anni)	End-point	Classificazione livelli di rischio
SCORE ¹⁰	M/F	- pressione arteriosa sistolica - colesterolo totale - rapporto colesterolo totale/HDL - abitudine al fumo	10	- mortalità cardiovascolare dovuta ad arteriosclerosi - malattia ischemica del cuore - morte improvvisa	< 1% 1% 2% 3 – 4% 5 – 9% 10 – 14% > 15%
(‘età’ utilizzata come variabile temporale)					
(distintamente per paesi ad alto ed a basso rischio)					

CUORE ¹¹	M/F	- età - pressione arteriosa sistolica - colesterolemia totale - abitudine al fumo - diabete mellito	10 (M) 5 (F)	- eventi coronarici maggiori fatali e non fatali - eventi cerebrovascolari maggiori fatali e non fatali - interventi di rivascolarizzazione coronarica e carotidea - morte improvvisa	Uomini: < 5% 5 – 10% 10 – 15% 15 – 20% 20 – 30% > 30% Donne: < 1% 1 – 3% 3 – 5% 5 – 7% 7 – 10% > 10%
Nuova Zelanda ¹²	M/F	- età - pressione arteriosa (sistolica/diastolica) - rapporto colesterolo totale/HDL - diabete mellito - abitudine al fumo	5	- infarto miocardico non fatale - angina pectoris di nuova insorgenza - decesso per cardiopatia coronarica - ictus fatale e non fatale - attacco ischemico transitorio - sviluppo di insufficienza cardiaca - malattia vascolare periferica	< 2,5% 2,5 – 5% 5 – 10% 10 – 15% 15 – 20% 20 – 25% 25 – 30% > 30%

rischio utilizzati sono a volte diversi nel confronto fra funzioni, come è per il diabete, la storia familiare e la terapia antipertensiva.

A tutt'oggi vengono considerati a rischio cardiovascolare elevato i soggetti che hanno un rischio maggiore del 20% di incorrere in un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni, e tale valutazione viene fatta applicando le carte derivate dallo studio di Framingham, diffuse dalla Società Europea di Cardiologia e raccomandate dalla Second Joint Task Force³. Le carte costruite con la funzione di Framingham sovrastimano il rischio assoluto nelle popolazioni che hanno tassi di cardiopatia coronarica relativamente bassi, come l'Italia e la Spagna, ma questo si è dimostrato vero anche per altri paesi quali la Danimarca e la Germania¹³⁻¹⁶.

Il progetto SCORE, recentemente presentato a Vienna, ha messo a punto carte del rischio europeo specifiche per i paesi ad alto e a basso rischio cardiovascolare, valutando la mortalità cardiovascolare come end-point. L'utilizzo del progetto SCORE è indicato per quei paesi che non posseggono dati longitudinali: "... for countries which have no cohort data it will be possible to produce national cardiovascular risk charts using national cardiovascular mortality data and SCORE risk functions with appropriate adjustments"⁶. L'Italia è fra i paesi che hanno disponibilità di dati derivati da studi longitudinali. Questi studi hanno contribuito nel progetto SCORE alla realizzazione della stima per i paesi a basso rischio cardiovascolare. Le coorti più 'anziane' che fanno parte del progetto CUORE costituiscono circa un terzo della popolazione arruolata nel progetto RIFLE¹⁷, componente italiana del progetto SCORE. Tuttavia, tale contributo riguarda sei anni di follow-up, che per i paesi a bassa mortalità cardiovascolare come l'Italia e per la fascia di età considerata costituiscono un follow-up troppo breve per produrre un numero di eventi adeguato.

Strategie preventive per la riduzione del rischio coronarico

Le strategie per la riduzione dei fattori di rischio sono quella di popolazione e quella individuale. La strategia di popolazione si basa sul fatto che la maggior parte dei casi di cardiopatia ischemica risulta dovuta all'esposizione di una larga parte della popolazione a fattori di rischio moderatamente elevati; l'approccio di popo-

lazione è mirato a ridurre i livelli dei fattori di rischio della popolazione nel suo insieme; la logica di tale approccio è quella secondo cui sebbene il rischio di cardiopatia ischemica per ciascun individuo possa ridursi solo di una piccola quantità, l'effetto di popolazione potrebbe essere sostanziale dal momento che molte persone ne sono affette e, in termini di vite salvate, superiore rispetto a interventi selettivi sui soggetti ad alto rischio. Ridurre del 10% il colesterolo nella popolazione generale nel suo insieme abbasserebbe del 20-30% l'incidenza di malattie cardiache; diminuire di un terzo il sale consumato ridurrebbe del 20% i casi di ictus. Il senso di tutto questo è che una misura molto vantaggiosa per la comunità può essere di scarso aiuto per la persona; e questo è ancora più vero se questa persona si trova tra coloro che sono a rischio maggiore. Questo fenomeno è noto come paradosso della prevenzione. Se si tratta di abitudini o fattori di rischio diffusi, il guadagno totalizzato dalla popolazione va ben oltre quello realizzato dalla persona. Ne risulta che tale strategia mira a modificare comportamenti a rischio e stile di vita (alimentazione, fumo ed esercizio fisico) in grado di influenzare lo stato di salute. La strategia di popolazione dunque è diretta alla riduzione del rischio cardiovascolare cui è esposta la popolazione nel suo complesso.

La strategia individuale è quella rivolta agli individui ad alto rischio, essa mira ad identificare, mediante l'uso di indagini clinico-anamnestiche, di laboratorio e strumentali, i soggetti che, all'interno di una popolazione, corrono un rischio particolarmente alto di cardiopatia coronarica. Le due strategie sono complementari e non mutuamente esclusive e vi sono ragioni che fanno prevedere che l'uso corretto dell'una possa migliorare l'efficacia dell'altra. Esse rappresentano due maniere diverse di intervenire sulla popolazione con un complesso di misure preventive molto simili nelle due circostanze. Ciascuna presenta aspetti positivi e limiti. Il fumo di sigaretta, la sedentarietà, il sovrappeso e un'alimentazione ricca di cibi di origine animale e di sodio e povera di cibi di origine vegetale sono così comuni da far ritenere che l'intervento educativo di massa sia essenziale: tale azione può e deve essere fortemente incoraggiata da parte di ogni medico. Colesterolemie moderatamente elevate o decisamente alte sono molto frequenti; in Italia oggi più del 50% delle persone di età media ha una colesterolemia superiore a 200 mg/dl. Anche

i valori di pressione arteriosa superiori a quelli ottimali sono di dimensione comparabile. Tali valori richiedono molta attenzione sul piano della prevenzione primaria individuale e la loro nefasta attività sinergica può essere contrastata con strumenti di azione non farmacologici, il cui effetto può essere monitorato usando il punteggio o la carta del rischio. Inoltre, le persone con rischio particolarmente alto come per esempio quelle con ipertensione severa, con iperlipidemie gravi su base genetica o obesità di alto grado, richiedono una terapia individuale. Per tali persone è prevedibile che le modeste variazioni che possono essere ottenute con una strategia di popolazione risultino insufficienti. La disponibilità di efficaci misure dietetiche e farmacologiche per il controllo dei fattori metabolici e le prove che la loro correzione riduce l'incidenza di cardiopatia ischemica, giustificano l'importanza dell'identificazione delle persone ad alto rischio da sottoporre a terapia efficace; tale aspetto della medicina preventiva deve essere considerato come una pratica clinica consolidata.

L'obiettivo della carta del rischio cardiovascolare e del punteggio individuale è quello di servire come supporto diagnostico semplice e facilmente fruibile, nella pratica clinica del medico di famiglia e dello specialista. [bif](#)

Bibliografia

1. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36-69.
2. Study Group of the European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease. A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1987; 8: 77-88.

3. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
4. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-15.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Public health focus: physical activity and the prevention of coronary heart disease. *MMWR* 1993; 42: 669-72.
6. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
7. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated levels of lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84.
8. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
9. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. The estimate of cardiovascular risk. Theory, tools and problems. *Ann Ital Med Int* 2002; 17: 81-94.
10. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
11. www.cuore.iss.it
12. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320: 709-10.
13. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
14. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, et al. A cross-validation of risk scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 817-22.
15. Hense HW, Schulte H, Lowel H, et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort and the PROCAM cohort. *Eur Heart J* 2003; 24: 937-45.
16. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart diseases risk function to European Mediterranean Areas. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 634-8.
17. The RIFLE Research Group. Presentation of the RIFLE Project Risk Factors and Life Expectancy. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 459-76.

Eritropoietina e neoplasie: usare con estrema cautela

L'eritropoietina (alfa e beta) è il fattore di crescita emopoietico umano per l'eritropoesi¹ che stimola la proliferazione e la differenziazione eritroide, interagendo con specifici recettori espressi sui progenitori delle cellule rosse staminali nel midollo osseo. Produce aumento del numero di globuli rossi e di emoglobina e quindi dell'ematocrito². Ottenuta in via ricombinante, viene utilizzata come tale (rHuEpo), con un larghissimo consumo nel mondo ed in Italia.

A parte i classici e riconosciuti impieghi nell'anemia da insufficienza renale ed in taluni casi di anemia con basse concentrazioni ematiche di eritropoietina², l'eritropoietina è stata utilizzata nell'anemia in soggetti con neoplasie, anche trattati con chemioterapici anti-blastici^{3,4} o sottoposti ad irradiazione, con l'intento di mantenere l'emoglobina a livelli tra 12 e 14 g/100 ml, ridurre la necessità di trasfusioni, favorire l'ossigenazione della neoplasia² e accentuarne, tramite l'effetto ossigeno, la radiosensibilità^{5,6}, infine migliorare la qualità della vita^{3,4,7-12}.

In effetti, basse concentrazioni di emoglobina riducono l'ossigenazione di tumori¹³, ne aumentano conseguentemente l'ipossia¹⁴ e possono attenuare, tramite riduzione dell'effetto ossigeno, la radiosensibilità¹⁵.

Alcuni dati indicano che pazienti con carcinoma cervicale riceventi trasfusioni per mantenere elevati i livelli di ematocrito presentano esiti migliori con la terapia radiante¹⁶.

Altri studi riportano addirittura un miglioramento della sopravvivenza^{17,18}, anche se questi studi sono soggetti a forti critiche¹⁹.

È molto probabile che pazienti con patologia neoplastica e livelli di eritropoietina sierica sproporzionatamente bassi rispetto al grado di anemia rispondano favorevolmente al trattamento.

Alcuni recenti segnalazioni hanno tuttavia richiamato l'attenzione su possibili azioni sfavorevoli dell'eritropoietina in pazienti con diversi tipi di neoplasie ed in particolare:

- riduzione della sopravvivenza e accentuata progressione del processo neoplastico;
- aumento dell'incidenza di trombosi venose.

Azione sfavorevole sulla sopravvivenza e accentuata progressione del processo neoplastico

Nell'ottobre 2003 Henke et al.¹⁹ hanno condotto uno studio su 348 pazienti con carcinoma cervico-facciale sottoposti a radioterapia con tasso di emoglobina inferiore a 13 g/100 ml nell'uomo e 12 g/100 ml nella donna, trattati con eritropoietina β 300 UI tre volte la settimana (n. 180) o placebo (n. 171) da 10-14 giorni precedenti e durante tutto il periodo di erogazione della radioterapia; l'end-point primario era la sopravvivenza senza progressione loco-regionale. Tale studio ha fatto rilevare:

- aumento della emoglobinemia, superiore a 14 g/100 ml per le donne e 15 g/100 ml nell'uomo in circa l'80% dei casi, contro il 15% rilevato in pazienti riceventi placebo;
- sopravvivenza senza progressione loco-regionale della neoplasia inferiore nei pazienti riceventi eritropoietina β rispetto a quelli riceventi placebo [rischio relativo aggiustato 1,62 (IC 95%: 1,22-2,14; p=0,0008)]; inoltre splittando i parametri, per progressione loco-regionale maggiormente evolutiva il rischio è risultato pari a 1,69 (1,16-2,47; p=0,007) e per la sopravvivenza 1,39 (1,05-1,84; p=0,02). Sono stati rilevati effetti particolarmente negativi dell'eritropoietina sul cancro dell'ipofaringe¹⁹.

Uno studio multicentrico (939 pazienti in 139 siti di 20 paesi in Europa, Canada, Sud Africa e Australia) randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo disegnato dalla Johnson & Johnson sugli effetti dell'eritropoietina sul carcinoma del seno è stato interrotto precocemente dall'Independent Data Monitoring Committee per una maggiore mortalità nei pazienti trattati con eritropoietina²⁰. Un'analisi circa la sopravvivenza a 12 mesi, che rappresenta l'end-point primario, ha fatto rilevare una differenza statisticamente significativa (p=0,0117) fra i pazienti nel gruppo placebo (76% del totale) e quelli trattati con eritropoietina (70%). La differenza è stata partico-

lamente evidente nei primi 4 mesi (41 morti nel gruppo eritropoietina e 16 in quello ricevente placebo). Questo fenomeno può essere dovuto ad un aumento della progressione della malattia (6% nei pazienti trattati con eritropoietina rispetto al 3% in quelli riceventi placebo) ed altresì ad un aumento degli eventi trombotici e vascolari (TVE) nel gruppo trattato con eritropoietina (1% rispetto a 0,2% placebo).

Aumento dell'incidenza di trombosi venose sintomatiche in pazienti con carcinoma cervicale

Uno studio retrospettivo, caso-controllo in 147 pazienti con carcinoma localizzato della cervice uterina o della vagina trattate con chemio- e radioterapia equamente suddivise tra trattate (75) e non trattate (72) con eritropoietina ricombinante, del tutto omogenee come tipologia, ha fatto rilevare la presenza di trombosi sintomatiche in 17 pazienti su 75; delle trombosi, 12 erano alle estremità superiori e 7 alle estremità inferiori, in due casi in entrambe le estremità; due pazienti hanno presentato più di un evento².

Soltanto due inferme trattate con placebo hanno avuto trombosi. La differenza statistica tra i due gruppi è stata altamente significativa ($P=0,003$).

La possibilità di sviluppare trombosi nelle pazienti riceventi eritropoietina è stata calcolata essere 10 volte superiore rispetto alle inferme riceventi placebo (odds ratio [OR] 10,3; IC 95%: 2,3-46,2). Nelle pazienti trattate con eritropoietina rispetto a quelle riceventi placebo la possibilità di sviluppare una trombosi delle estremità superiori è stata 14 volte maggiore (OR 14,5; IC 95%: 1,8-114,7), quella di sviluppare trombosi alle estremità inferiori è stata maggiore di 8 volte (OR 8,4; IC 95%: 1,0-70,7). Con la regressione logistica multipla è stata rilevato che solo con l'uso di eritropoietina si è verificato un aumento del rischio di trombosi venosa sintomatica.

Peraltro, 52 delle 75 pazienti trattate con eritropoietina non hanno richiesto trasfusioni rispetto a 31 delle 72 inferme nel gruppo non riceventi eritropoietina.

Si ricorda che anche nello studio relativo alle pazienti con carcinoma del seno trattate con eritropoietina si è avuto un rilevante aumento degli eventi trombotici e vascolari¹⁶.

Meccanismo d'azione e conclusioni

Non è semplice spiegare i meccanismi del possibile aggravamento della evoluzione di neoplasie, irradiate o meno, ad opera dell'eritropoietina: questa attiva vie antiapoptotiche che stimolano l'eritropoiesi^{22,23} e proteggono da danno cellulare non emopoietiche^{24,25}.

Cellule del carcinoma del seno esprimono recettori funzionali per l'eritropoietina²⁶ e così quelle di altri tessuti, incluso il prostatico²⁷. Vi sono prove in crescendo che le cellule tumorali utilizzano il sistema eritropoietinico per la crescita e l'angiogenesi^{28,29}, anche se un preciso rapporto fra stimolo della crescita delle cellule tumorali o recettori specifici sia ancora tutto da dimostrare²⁷.

Meccanismi antiapoptotici attivati da eritropoietina liberata per anemia potrebbero spiegare l'effetto emoglobinico. In realtà l'eritropoietina potrebbe comportarsi sia da pro- che da anti-angiogenetica²⁷. Comunque il sopra descritto scenario potrebbe essere chiamato in causa per spiegare gli sfavorevoli risultati terapeutici in pazienti neoplastici anemici dopo interventi chirurgici²⁹ o chemioterapia³⁰.

Per quanto riguarda l'aumentata incidenza di trombosi venose sintomatiche, fattori possibili sono un'attivazione delle funzioni plastriniche ed endoteliali²¹.

Nel 2002, l'American Society of Clinical Oncology, sulla scorta di un'analisi delle documentazioni esistenti, raccomandò l'impiego della eritropoietina per il trattamento dell'anemia seria associata a chemioterapia, ma non come trattamento di prima linea per l'anemia non associata a chemioterapia³². Il recente convegno annuale dell'American Society of Hematology, svoltosi nel dicembre del 2003, ha largamente sponsorizzato l'eritropoietina come efficace nel normalizzare le concentrazioni di emoglobina e migliorare la qualità della vita in pazienti con diversi tipi di tumori da sottoporre alla chemioterapia³². In tale contesto, anche se perplessità possono esser avanzate relativamente all'effetto non positivo dell'impiego di eritropoietina per mantenere elevato il tasso di emoglobina in pazienti cancerosi (diversità di sottogruppi, di neoplasie, ecc.³²) e anche se si impongono³² accurati studi prospettici per definire con esattezza la pericolosità del fattore di crescita emopoietico, non può non esser consigliato un impiego della eritropoietina e della darbopoietina quanto mai oculato nel trattamento di pazienti neoplastici, even-

tualmente riservato a quelli con anemia a bassi livelli ematici di eritropoietina e sospendendo il trattamento una volta raggiunti livelli di emoglobina inferiori a quelli massimi normali²⁷.

Anche il pericolo, documentato, di aumento di trombosi venose sintomatiche deve richiamare l'attenzione su questa norma di comportamento²⁷. 

Bibliografia

1. Adamson J. Erythropoietin, iron metabolism, and red blood cell production. *Semin Hematol* 1996; 33: 5-7.
2. Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology. Norwalk: Appleton & Lange, 2001; 558-9.
3. Gaspy J. The impact of epoetin alfa on quality of life during cancer chemotherapy: a fresh look at an old problem. *Semin Hematol* 1997; 34: 20-6.
4. Gaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyian S, Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *Procrit Study Group*. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 1218-34.
5. Thews O, Koenig R, Kelleher DK, Kutzner J, Vaupel P. Enhanced radiosensitivity in experimental tumours erythropoietin treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Br J Cancer* 1998; 78: 752-6.
6. Silver DF, Piver MS. Effects of recombinant human erythropoietin on the antitumor effects of cisplatin in SCID mice bearing human ovarian cancer: a possible oxygen effect. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 280-84.
7. Rizzo JD, Seidenfeld J, Piper M, Atkinson N, Lichtin A, Littlewood TJ. Erythropoietin a paradigm for the development of practice guidelines [review]. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001; 10-30.
8. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1616-34.
9. Oster W, Hermann F, Gamm H, et al. Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. *J Clin Oncol* 1990; 8: 956-62.
10. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Hocker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322: 1639-99.
11. Lavey RS, Dempsey WH. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1147-52.
12. Demetry GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *Procrit study group*. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3412-25.
13. Becker A, Stadler P, Lavey RS, et al. Severe anemia is associated with poor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Phys* 2000; 46: 459-66.
14. Vaupel P, Schlenger K, Knoop C, Hockel M. Oxygenation of human tumors: evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancer by computerized O2 tension measurements. *Cancer Res* 1991; 51: 3316-22.
15. Gray LH, Conger AD, Ebert M. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953; 26: 638-48.
16. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin is during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528-36.
17. Glaser CM, Millesi W, Kornek GV, et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 705-15.
18. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercautmen E, Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-74.
19. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-60.
20. Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003; 4: 459-60.
21. Wun T, Law L, Harvey D, Sieracki B, Scudder SA, Ryu JK. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Cancer* 2003; 98: 1514-20.
22. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood* 1991; 77: 419-34.
23. Koury MJ, Bondurant MC. The molecular mechanism of erythropoietin action. *Eur J Biochem* 1992; 210: 649-63.
24. Brines ML, Chezzi P, Keenan S, et al. Erythropoietin crosses the blood-brain to protect against experimental brain injury. *Proc. Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 10526-31.
25. Marti HH, Gassmann M, Wenger RH, et al. Detection of erythropoietin in human liquor: intrinsic erythropoietin production in the brain. *Kidney Int* 1997; 51: 416-8.
26. ACS G, ACS P, Beckwith SM, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3561-65.
27. Brower V. Epoetin for cancer patients: a boon or a danger? *J Nat Cancer Inst* 2003; 95: 1820-21.
28. Miller CB, Platanius LC, Mills SR, et al. Phase I-II trials of erythropoietin in the treatment of cisplatin-associated anemia. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 98-103.
29. Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T, et al. Erythropoietin regulates tumor growth of human malignancies. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1021-9.
30. Lutterbach J, Guttenberger R. Anemia is associated with decreased local control of surgically treated squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1345-50.
31. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-14.
32. Anonimo. Epoetin: for better or for worse? *Lancet Oncol* 2004; 5: 1.

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA

Questa rubrica vuole portare all'attenzione dei lettori alcuni studi clinicamente rilevanti per il riflesso che possono avere nella pratica professionale. Gli studi sono presentati in forma sintetica, tenendo anche conto dell'eventuale dibattito suscitato dalla loro pubblicazione

Terapie antipertensive a confronto. La realtà italiana dopo lo studio ALLHAT

Il dibattito su cosa comportino, a livello di prescrizioni, le nuove prove di efficacia derivanti dagli studi clinici, è oggi più che mai aperto¹.

Diverse analisi condotte in passato hanno rivelato che ben pochi cambiamenti nella pratica professionale trovano la loro origine nella pubblicazione dei risultati degli studi clinici²⁻⁴.

Tuttavia, la recente disponibilità di nuovi importanti dati sull'efficacia e sulla sicurezza di terapie sempre più rilevanti nei paesi industrializzati (ipertensione, sindrome post-menopausa) ha riproposto il quesito sull'influenza che le nuove conoscenze cliniche possono esercitare sulle attitudini prescrittive.

Con specifico riferimento alle terapie antipertensive, è recentemente apparso su JAMA uno studio che analizza le decisioni prescrittive dei medici statunitensi a seguito della pubblicazione di importanti studi clinici⁵.

In particolare gli autori hanno analizzato le prescrizioni degli alpha bloccanti nel periodo 1996-2002. I risultati hanno mostrato una crescita costante delle nuove prescrizioni e del consumo degli alpha bloccanti dal 1996 al 1999 e una moderata (ma statisticamente significativa) inversione di questo trend a partire dai primi mesi del 2000, dopo l'interruzione del braccio doxazosina

dello studio ALLHAT⁶.

Il presente articolo intende proporre un aggiornamento rispetto a recenti dati apparsi in letteratura e che appaiono collegati a quanto precedentemente appreso con lo studio ALLHAT.

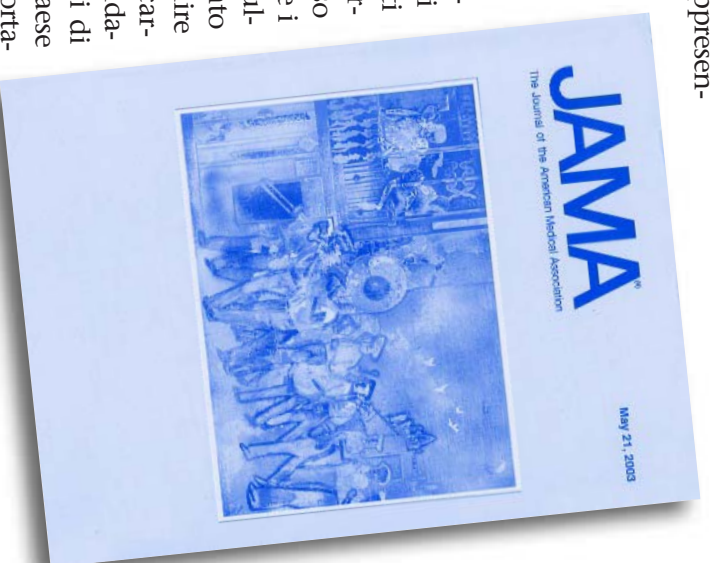
Sulla base di tali dati si è cercato di valutare quanto le nuove evidenze sulle terapie antipertensive abbiano recentemente influito sulle abitudini prescrittive dei medici in Italia. Infine, sono stati affrontati alcuni punti critici che potrebbero essere all'origine del mancato trasferimento dei dati dello studio ALLHAT nella odierna pratica clinica.

Il punto di partenza per le riflessioni che seguono è rappresentato dalla metanalisi di Psaty et al., riportata in sintesi in questa rubrica, in cui sono state confrontate le prove derivanti da RCT relativi alla sicurezza e all'efficacia di vari trattamenti antipertensivi di prima scelta. I risultati della metanalisi confermano, come già emerso dallo studio ALLHAT, che i diuretici a basse dosi risultano il migliore trattamento di prima scelta per prevenire morbosità e mortalità cardiovascolari. Tuttavia l'andamento delle prescrizioni di tali farmaci nel nostro paese mette in luce che i comporta-

menti prescrittivi dei medici non sembrano particolarmente influenzati da questi risultati.

Lo studio che viene di seguito illustrato e le considerazioni che ne derivano non esauriscono di per sé il dibattito sulle scelte dei farmaci antipertensivi; la discussione sull'argomento rimane infatti aperta grazie a nuove metanalisi pubblicate nella recente letteratura⁷.

L'articolo presentato in queste pagine si pone, quindi, come contributo di aggiornamento e stimolo alla discussione su una terapia che pesa per il 24% sulla spesa farmaceutica totale in Italia.



TITOLO

Risultati in termini di salute associati a varie strategie di trattamento con farmaci antipertensivi di prima linea

(Titolo originale: *Health outcome associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents*).

AUTORI

Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al.

RIVISTA

JAMA 2003; 289: 2534-44.

SPONSOR

National Heart, Lung and Blood Institute; National Institute on Ageing; American Heart Association.

RELAZIONI FINANZIARIE

Furberg è un docente per conto di Merck Frocst e Merck; Pahor ha ricevuto sovvenzioni da Pfizer e Bristol-Myers Squibb e onorari da Bristol-Myers Squibb; Alderman ha ricevuto fondi di ricerca da Merck e Pfizer e onorari come oratore da Merck, Novartis e Bristol-Myers Squibb.

Contesto e motivazione della ricerca

Nell'ambito della prevenzione di eventi cardiovascolari, sembra ormai assodato l'efficacia di terapie a base di diuretici e β -bloccanti tale per cui non dovrebbe più essere razionale la realizzazione di randomized clinical trials (RCT) di lunga durata che confrontano un farmaco antipertensivo con placebo, e non con la terapia standard. I più recenti RCT di lunga durata, infatti, hanno (di regola) valutato un trattamento attivo contro un farmaco di provata efficacia. Vi sono già state delle metanalisi che hanno combinato i risultati dei di-

versi RCT, lasciando però molte questioni irrisolte a causa di confronti multipli tra problematiche di tipo statistico (potenza insufficiente).

Obiettivo dello studio

Sintetizzare le prove derivanti da RCT riguardanti la sicurezza e l'efficacia di diverse terapie antipertensive di prima scelta, i cui end-point primari sono l'incidenza di malattie cardiovascolari maggiori e la mortalità totale.

Lo scopo primario dello studio è stato quello di confrontare diuretici a basse dosi con ciascuna delle altre 5 terapie di prima scelta, (β -bloccanti, calcioantagonisti, ACE-inibitori, sartani e α -bloccanti), valutate in termini di risultati di salute rilevanti in trial di lunga durata.

Metodi

Questo studio ha utilizzato una tecnica, la network meta-analysis, che permette di sintetizzare in un'unica metanalisi i risultati derivanti sia da trial comparativi, in cui si confrontano più farmaci, sia da trial controllati con placebo. In tal modo si sono potute recuperare molte informazioni che precedenti metanalisi non avevano potuto includere.

L'attenzione è stata limitata alle 6 classi più utilizzate di antipertensivi: diuretici, β -bloccanti, calcioantagonisti (CCB), ACE-inibitori (ACE-i), sartani e α -bloccanti.

Sono stati presi in considerazione RCT che hanno valutato per almeno 1 anno end-point cardiovascolari maggiori in soggetti ipertesi, con almeno 400 persone/anno di osservazione.

Sono stati considerati infarti al miocardio fatali e non e morti coronariche (malattia coronarica); gli ictus fatali e non (ictus); gli scompensi cardiaci fatali e non (scompenso); malattia coronarica + ictus + scompenso + altra mortalità cardiovascolare (eventi CV).

Le strategie primarie di trattamento considerate in questa metanalisi erano:

1. placebo, soggetti non trattati, o trattati con semplice assistenza senza terapia farmacologica;
2. diuretici a basse dosi (equivalenti a 12,5-25 mg/die di clortalidone o idroclorotiazide; sono stati invece definiti ad alte dosi diuretici con dosi d'attacco ≥ 50 mg equivalente);
3. β -bloccanti;
4. ACE-i;
5. sartani;
6. CCB (nessuno dei quali a breve durata d'azione. Il confronto diretto tra diidropiridinici e non - non ha dato alcuna differenza significativa, per cui questi sottogruppi sono stati considerati congiuntamente);
7. α -bloccanti.

In questa metanalisi sono stati inclusi sia confronti diretti, ovvero tra studi che comparavano direttamente due trattamenti farmacologici attivi, sia confronti indiretti, cioè tra 2 trial che avevano un trattamento in comune.

Risultati

I 42 trial esaminati provenivano da USA, Europa, Australia, Giappone e Cina e includevano oltre 192.000 pazienti seguiti in media per 3-4 anni.

Ogni trattamento farmacologicamente attivo è stato associato ad importanti riduzioni nel rischio di tutti i principali outcome rispetto al gruppo di controllo.

Il confronto di diuretici a basse dosi con CCB o ACE-i è stato fatto separando inizialmente 3 fonti di dati: i risultati di ALLHAT; i confronti diretti escluso ALLHAT; i confronti indiretti escluso ALLHAT. In relazione agli esiti, però, le stime dalle 3 fonti di dati risultarono simili (si rinvia alla tabella 3 del lavoro originale), tanto che è parso ragionevole e appropriato combinarle.

Un confronto diretto tra diuretici a basse dosi e ACE-i avviene nello studio ALLHAT, in doppio cieco e risulta favorevole al clortalidone. Lo stesso confronto viene effettuato anche nello studio ANBP2⁸, non in doppio cieco ma nel quale i risultati si dimostrano favorevoli rispetto agli ACE-i, (nei maschi). La valutazione di tutti gli altri confronti indiretti sembrano confermare in 5 dei 6 esiti considerati i risultati ottenuti con lo studio ALLHAT piuttosto che il già citato ANBP2.

La tabella I sintetizza i risultati della metanalisi tenendo conto di tutti gli

esiti riportati dai diversi studi coinvolti. La lettura della tabella porta a constatare che, rispetto ai diuretici a basse dosi, per le altre classi di farmaci parrebbe che:

- i β -bloccanti siano associati ad un peggior risultato per tutti gli outcome, anche se la significatività è raggiunta solo per gli eventi CV;
- gli ACE-i comportino un maggior rischio significativo di scompenso, ictus ed eventi CV;
- i CCB espungano ad un maggior

rischio significativo di scompenso ed eventi CV;

- gli α -bloccanti siano associati ad un maggior rischio significativo di scompenso ed eventi CV;
- i sartani non appaiano significativamente differenti in tutti i confronti tra gli esiti clinici considerati.

I diuretici a basse dosi sono risultati spesso associati a livelli di pressione arteriosa leggermente inferiori (e questo va considerato un loro pregio), nonostante nessuna differenza fosse però significativa.

Tabella I – Sintesi dei risultati della metanalisi di Psaty et al.

Diuretici a basse dosi vs placebo			Diuretici a basse dosi vs β -bloccanti		
Outcome	RR (95% IC)	P	RR (95% IC)	P	
Malattia coronarica	0,79 (0,69-0,92)*	0,002	0,87 (0,74-1,03)	0,10	
Scompenso	0,51 (0,42-0,62)*	<0,001	0,83 (0,68-1,01)*	0,07	
Ictus	0,71 (0,63-0,81)*	<0,001	0,90 (0,76-1,06)*	0,20	
Eventi CV	0,76 (0,69-0,83)*	<0,001	0,89 (0,80-0,98)*	0,02	
Mortalità CV	0,81 (0,73-0,92)*	0,001	0,93 (0,81-1,07)*	0,34	
Mortalità totale	0,90 (0,84-0,96)*	0,002	0,99 (0,91-1,07)*	0,73	

Diuretici a basse dosi vs ACE-i			Diuretici a basse dosi vs CCB		
Outcome	RR (95% IC)	P	RR (95% IC)	P	
Malattia coronarica	1,00 (0,88-1,14)*	0,99	0,89 (0,76-1,01)*	0,07	
Scompenso	0,88 (0,80-0,96)*	0,01	0,74 (0,67-0,81)*	<0,001	
Ictus	0,86 (0,77-0,97)*	0,01	1,02 (0,91-1,14)*	0,74	
Eventi CV	0,94 (0,89-1,00)*	0,04	0,94 (0,89-1,00)*	0,045	
Mortalità CV	0,93 (0,85-1,02)*	0,13	0,95 (0,87-1,04)*	0,29	
Mortalità totale	1,00 (0,95-1,05)*	0,86	1,03 (0,98-1,08)*	0,30	

Diuretici a basse dosi vs sartani			Diuretici a basse dosi vs α -bloccanti		
Outcome	RR (95% IC)	P	RR (95% IC)	P	
Malattia coronarica	0,83 (0,59-1,16)*	0,28	0,99 (0,75-1,31)	0,97	
Scompenso	0,88 (0,66-1,16)*	0,36	0,51 (0,43-0,60)	<0,001	
Ictus	1,20 (0,93-1,55)*	0,16	0,85 (0,66-1,10)	0,22	
Eventi CV	1,00 (0,85-1,18)*	0,98	0,84 (0,75-0,93)	0,001	
Mortalità CV	1,07 (0,85-1,36)*	0,55	1,00 (0,75-1,34)	>0,99	
Mortalità totale	1,09 (0,96-1,22)*	0,18	0,98 (0,88-1,10)	0,79	

Fonte: JAMA 2003;289:2534-44.

L'asterisco posto dopo le parentesi indica che i farmaci interessati erano significativamente (95% IC) più efficaci del placebo per quell'outcome.

Commento

Rispetto alla terapia con diuretici a basse dosi, nessuna delle strategie farmacologiche è risultata significativamente migliore per nessuno degli esiti cardiovascolari maggiori; inoltre in 8 dei 30 confronti diretti tra farmaci, i diuretici a basse dosi sono risultati significativamente migliori per la prevenzione di malattie cardiovascolari.

Questa metanalisi fornisce importanti indicazioni riguardo ai diuretici a basse dosi che risultano il trattamento di prima scelta e più efficace per prevenire morbosità e mortalità cardiovascolari.

Nonostante i β -bloccanti siano stati ritenuti per lungo tempo come un trattamento di prima scelta per l'ipertensione, in questo studio, sono risultati inferiori ai diuretici a basse dosi per tutti gli esiti, ed in maniera signifi-

cativa per gli eventi CV. Pertanto secondo gli autori della metanalisi i β -bloccanti dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta per l'ipertensione non complicata.

Molti usano i benefici cardiovascolari maggiori riscontrati in altri trial per raccomandare l'uso di specifici farmaci per indicazioni stringenti: ad es. i β -bloccanti sono indicati per pazienti con malattia coronarica o scompenso; gli ACE-i hanno pure dimostrato una robusta efficacia in prevenzione secondaria, inclusa quella di malattia coronarica e scompenso. Gli stessi ACE-i possono essere più indicati nei diabetici, e sono risultati superiori in popolazioni di colore con malattie renali.

A ciò si aggiunge che nei confronti (solo indiretti) tra diuretica a basse dosi e sartani non sono state evidenziate differenze significative per quanto i trial a disposizione siano pochi, e con scarsa valenza statistica.

Conclusioni degli autori della metanalisi

Fermo restando che occasionalmente vi sono dei casi in cui il paziente iperteso non può assumere diuretici per un'allergia o per un effetto avverso non tollerato, i diuretici tiazidici a basse dosi appaiono significativamente più efficaci per i pazienti ipertesi non complicati rispetto ad altre terapie antipertensive, nel ridurre gli eventi cardiovascolari.

È importante tener presente che i diuretici a basse dosi sono anche tra le scelte antipertensive meno costose, tanto da non dover neanche effettuare un'analisi *ad hoc* per confermare un rapporto favorevole costo-efficacia.

Questi dati confermano inoltre che gli stessi diuretici vanno considerati come farmaci di confronto per futuri trial in pazienti con ipertensione.

I dati italiani

A oltre sei mesi di distanza dalla revisione di Psaty (e a oltre un anno dalla pubblicazione di ALLHAT), le prescrizioni in Italia non sembrano aver subito particolari modifiche. Nel 2003, infatti, secondo i dati OsMed, il consumo di clortalidone non associato ad altri principi attivi è stato meno dello 0,3%, in termini di DDD consumate sulle DDD totali di antipertensivi non associati, corrispondenti a poco più dello 0,02% della spesa pubblica per questi farmaci.

Nel complesso i diuretici tiazidici (o sulfonamidi farmacologicamente assimilabili, come clortalidone e indapamide) sono di scretamente usati nelle associazioni fisse, ma l'associazione

clortalidone-atlenololo, che in ALLHAT ha dato ottimi risultati, copre solo l'1,4% delle DDD di antipertensivi. Inoltre questi diuretici come farmaci singoli sono usati solo nell'1,4% delle DDD calcolate sull'insieme dei farmaci antipertensivi non associati. Invece, tra i farmaci antipertensivi non associati sono usati: gli ACE-i nel 30% circa delle DDD (per oltre il 29% della spesa), i CCB nel 27% delle DDD (per un 29% della spesa), i sartani poco più del 12% delle DDD (per poco più del 17% della spesa), i β -bloccanti circa il 13% delle DDD (per quasi il 10% della spesa), gli α -bloccanti per quasi il 5% delle DDD (per oltre il 9% della spesa). Tali percentuali contrastano con quanto avvenuto in Canada dopo lo studio ALLHAT⁹.

Quali critiche allo studio ALLHAT

Lo studio ALLHAT, in realtà, ha sollevato diverse critiche riportate in riviste mediche italiane e riprese in recenti convegni e congressi. Le stesse critiche potrebbero essere all'origine della mancata modifica dei comportamenti prescrittivi. Per tale ragione abbiamo voluto affrontare alcune delle maggiori argomentazioni discusse a seguito della pubblicazione dei dati dello studio statunitense: a) il timore di effetti sulla glicemia, b) una presunta scarsa tollerabilità di tali farmaci.

Queste due considerazioni meritano un'analisi più attenta ed una puntuale risposta. L'influenza dei diuretici sulla

glicemia, risultata dallo studio ALLHAT, è stata riportata in maniera forse troppo allarmistica. Durante i 4 anni di questo studio si è avuto un incremento dei nuovi casi di diabete del 18% rispetto ad amlodipina e del 42% rispetto a lisinopril. Nel bilancio degli esiti non sarebbero stati considerati gli eventi causati dal diabete a una distanza di tempo superiore alla durata dello studio.

In realtà, la letteratura scientifica è ormai concorde nel considerare poco obiettivo esprimere i dati sotto forma di rischio relativo. Seguendo la stessa logica, infatti, si potrebbe replicare che nei 15.000 diabetici dello studio ALLHAT il rischio relativo di scompenso rispetto al gruppo clortalidone è aumentato del 42% nel gruppo amlodipina e del 22% nel gruppo lisinopril, e che entrambe queste differenze sono statisticamente significative¹⁰. Il rischio assoluto di superare in 4 anni i 125 mg/dl di glicemia con clortalidone è solo dell'1,8% in più rispetto ad amlodipina e del 3,5% in più rispetto a lisinopril.

Si fa comunque presente che con tiazidici a bassi dosaggi gli effetti sulla glicemia sono minimi. Una metanalisi di 354 trial¹¹ ha registrato, ai dosaggi oggi raccomandati, un aumento dell'1% di glicemia (e di colesterolemia, in questo caso oltre tutto senza virtualmente intorresare LDL ed HDL, ma solo VLDL, scarsamente associate con l'aterogenesi). In particolare non è stato trovato alcun effetto sulla glicemia in uno studio specificamente disegnato per testare l'effetto diabetogeno della terapia antipertensiva in una coorte di 12.550 adulti¹². In quest'ultimo studio - posto uguale a 1 il RR dei non trattati con antipertensivi - il RR con tiazidici è

risultato di 0,91 (IC 95%: 0,73-1,13), verso un RR di 0,98 (IC 95%: 0,73-1,34) con ACE-i, di 1,17 (IC 95%: 0,83-1,66) con CCB e di 1,28 (IC 95%: 1,04-1,57) con β -bloccanti.

Inoltre le differenze in effetto "diabetogeno" (espresso dal superamento della soglia dei 125 mg/dl in chi non era diabetico) riscontrate in ALLHAT non sembrano affatto destinate ad aumentare con il prolungarsi del trattamento, anzi il differenziale mostra la tendenza a ridursi (Δ assoluto tra gruppo clortalidone e amlodipina a 2 anni = 2,2%, che si riduce a 1,8% a 4 anni. Δ assoluto tra gruppo clortalidone e lisinopril a 2 anni = 3,8%, che si riduce a 3,5% a 4 anni).

Un altro timore spesso segnalato nella lettura dei dati dell'ALLHAT è legato alla tollerabilità dei farmaci diuretici.

Se ci si basa sui trial in doppio cieco, che quindi eliminano i pregiudizi di pazienti, medici e sperimentatori, i tiazidici a bassi dosaggi si confermano tra gli antipertensivi meglio tollerati.

L'ALLHAT, con 42.000 ipertesi seguiti in doppio cieco per quasi 5 anni, risulta molto più idoneo nel dare informazioni al riguardo rispetto agli studi di coorte retrospettivi^{13,14}, spesso citati da riviste di ampia diffusione tra i medici e che sollevano dubbi riguardo alla tollerabilità dei diuretici. Infatti, nell'ALLHAT si nota una migliore tollerabilità, per quanto lieve, del clortalidone. Tra le principali ragioni per non prendere il farmaco di prima assegnazione a 5 anni, gli effetti avversi sintomatici hanno inciso nel 15% dei casi per clortalidone, nel 16,4% dei casi per amlodipina e nel 18,1% dei casi per lisinopril. Ciò conferma quanto già osservato nei 4 precedenti trial che depo-

nevano per una complessiva migliore tollerabilità di tiazidici e β -bloccanti rispetto ad ACE-i e a CCB¹⁵.

Questi dati vengono confermati anche dagli esperti di The Medical Letter, per cui i tiazidici e i sartani detengono il primato di antipertensivi meglio tollerati.

Il confronto della tollerabilità, per mezzo dei soli trial in doppio cieco, di losartan con atenololo, felodipina, tre diversi ACE-i e idroclorotiazide, concludeva per una migliore performance del sartano¹⁶. Curiosamente, però, nella stessa revisione questa tollerabilità era altrettanto buona (con tassi di interruzione del 2,8%, tendenzialmente inferiori al 3,7% del placebo) anche con idroclorotiazide associata a losartan.

Anche in questo caso la già citata metanalisi¹¹ ha chiarito che i tiazidici hanno una tollerabilità che decresce rapidamente oltre i 25 mg/die (a dosi, per altro, che non ne aumentano l'efficacia), mentre alla dose di 12,5 mg/die essi causano sintomi raramente (nel 2% dei casi). Inoltre, a tali bassi dosaggi i sintomi sono abbastanza severi da richiedere la sospensione del trattamento solo nello 0,1% dei casi (tra tutti i farmaci antipertensivi solo i sartani hanno avuto ancora meno interruzioni).

Per concludere, il complesso delle conoscenze accumulate in questi anni sono in forte contraddizione con i dati italiani di consumo di farmaci antipertensivi. Sarebbe opportuna, nell'interesse dei pazienti, una maggiore discussione dei risultati delle migliori prove scientifiche nella pratica clinica dei medici di medicina generale e degli specialisti. **bif**

Bibliografia

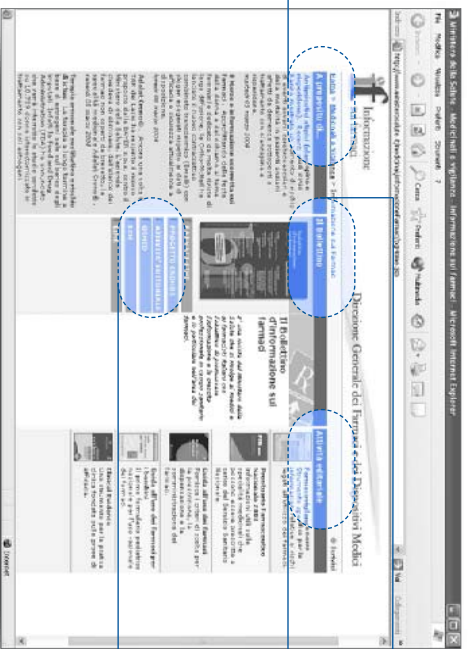
1. Naylor CD. The complex world of prescribing behaviour. *JAMA* 2004; 291: 104-6.
2. Dunn DR. Dissemination of the published results of an important clinical trial: an analysis of the citing literature. *Bull Med Libr Assoc* 1981; 69: 301-6.
3. Collins R, Julian D. British Heart Foundation surveys (1987 and 1989) of United Kingdom treatment policies for acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1991; 66: 250-5.
4. Friedman L, Wenger NK, Knatterud GL. Impact of the Coronary Drug Project findings on clinical practice. *Control Clin Trials* 1983; 4: 513-22.
5. Stafford RS, Furberg CD, Finkelstein ST, Cockburn IM, Alehagen T Ma J. Impact of clinical trial results on national trends in a-blocker prescribing 1996-2002. *JAMA* 2004; 291: 5461.
6. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
7. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
8. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-92.
9. Austin PC, Mamdani MM, Tu K, Zwarenstein M. Changes in prescribing patterns following publication of the ALLHAT trial. *JAMA* 2004; 291: 44-5.
10. CeVEAS. Efficacia dei farmaci antipertensivi: le nuove evidenze dai grandi studi. Pacchetto Informativo n. 5, marzo 2003.
11. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427-34.
12. Gress TW, Nieto FJ, Sharar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-12.
13. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998; 4: 671-81.
14. Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Boccuzzi SJ. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001; 12: 1999-2010.
15. Clinical Evidence. *BMJ Publishing Group*, 10, dicembre 2003.
16. Goldberg AL, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and ACE inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 793-5.



Il Servizio d'Informazione sul Farmaco
è attivo dal lunedì al venerdì, non festivi,
dalle ore 10.00 alle 13.00 e dalle 14.00 alle 17.00

ATTIVITÀ EDITORIALI DELLA DIREZIONE GENERALE

Il nuovo sito dedicato all'Informazione sui Farmaci



Sul portale del Ministero della Salute è disponibile la sezione **Informazione sui Farmaci*** realizzata dalla Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici. Lo spazio che il Ministero della Salute dedica all'informazione sui farmaci vuole offrire la possibilità di accedere ad una informazione indipendente e di alto livello sui vantaggi, sui rischi e sui limiti dei nuovi e dei vecchi farmaci.

Il sito rappresenta uno strumento rivolto soprattutto agli operatori del settore, che possono avere informazioni sempre aggiornate e possono accedere agli archivi dei documenti e delle riviste pubblicate.

Struttura e contenuti

L'architettura del sito riflette la suddivisione in quattro aree principali.

Sulla sinistra del sito viene riportata una sezione costantemente aggiornata:

A proposito di. Si tratta di brevi flash su argomenti di attualità tratti sia dalla letteratura scientifica internazionale sia dalle note informative provenienti dalla Direzione Generale. Uno strumento in più per aggiornare tempestivamente gli utenti sui nuovi medicinali autorizzati all'immissione in commercio in Italia, su nuove interazioni tra far-

maci, sull'utilizzo razionale delle terapie e su decisioni di carattere regolatorio recentemente assunte dalla Commissione Unica del Farmaco (CUF).

Un archivio ben strutturato e organizzato permette di ricercare e selezionare le notizie per mese di pubblicazione.

Nella parte centrale si trova il:

Bollettino d'Informazione sui Farmaci (BIF).

La rivista, che arriva sul tavolo di oltre 360.000 operatori sanitari, è qui disponibile in versione elettronica. Entrando in quest'area si può accedere gratuitamente al testo integrale degli articoli, il quale può essere scaricato in pdf. Oltre alla possibilità di consultare l'ultimo numero della rivista con diversi giorni di anticipo rispetto alla distribuzione del formato cartaceo, questa sezione offre anche l'intero archivio dei numeri del BIF, a partire dalle pubblicazioni del 1998.

Sulla destra del sito abbiamo le:

Attività editoriali. Questa macroarea presenta il materiale editoriale che la Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici ha finora prodotto. Oltre a poter consultare le recensioni di *Guida all'uso dei Farmaci 2*, *Clinical Evidence 2* e *Guida all'uso dei Farmaci per bambini* è possibile scaricare integralmente il *Prontuario Farmaceutico 2003*. In questa sezione si colloca anche la newsletter *Farmacovigilanza News*, il bimestrale interamente dedicato a notizie di farmacovigilanza, che raccoglie informazioni utili all'aggiornamento sul rischio di determinate aree terapeutiche. Questa testata, inviata nella sua versione cartacea esclusivamente ai responsabili nazionali di farmacovigilanza, è qui facilmente consultabile e disponibile con anticipo rispetto al formato cartaceo destinato agli operatori del settore.

Il sito **Informazione sui Farmaci** offre anche una serie di servizi di informazione ai quali accedere tramite link:

* <http://www.ministerosalute.it/medicinali/informazioneFarmaci/pgHome.jsp>

- la sottoarea Farmaci-Line fornisce informazioni sul Servizio di Informazione sul Farmaco che la Direzione Generale ha messo a disposizione per operatori sanitari e pazienti. Questa pagina riporta il numero verde e l'indirizzo di posta elettronica da contattare per ottenere indicazioni qualificate sul corretto uso delle terapie. Da questo sito sarà possibile accedere anche alla rete di centri di informazione sul farmaco accreditati dal Ministero della Salute.
- Il progetto CRONOS, dedicato alla malattia di Alzheimer. Una banca dati sempre aggiornata permette di rintracciare il centro specialistico più vicino per la diagnosi e il trattamento della malattia. Vi è, inoltre, riportato il numero verde per avere informazioni dettagliate riguardo i farmaci e le terapie.
- L'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed), nel cui sito sono disponibili diversi strumenti di consultazione per i cittadini e gli operatori del settore.
- Il Programma Nazionale per la formazione continua degli operatori della sanità (ECM), dove i professionisti sanitari possono trovare informazioni sugli elementi di conoscenza necessari per mantenersi professionalmente aggiornati. Da questa sezione sarà possibile accedere ai programmi di formazione a distanza della Direzione Generale.
- Siti esterni selezionati nell'ambito del panorama scientifico internazionale, quali
 - Bollettini indipendenti sui farmaci
 - Agenzie nazionali ed internazionali
 - Linee guida, ecc.

Quest'area verrà via via aggiornata con altri servizi di informazione relativi a progetti specifici (le nuove note CUF, ecc.).

Conclusioni

La realizzazione del sito Informazione sui Farmaci si inquadra all'interno di un disegno organico, articolato in specifiche attività e volto a fornire strumenti concreti per l'aggiornamento continuo degli operatori sanitari. Tali strumenti, correlando tra loro dati sull'efficacia, sui rischi e sull'uso dei farmaci, offrono un panorama informativo molto ampio e aggiornato. **Inf**

Il sito Informazioni sui Farmaci

- È accessibile dall'area Medicinali e Vi-gianza presente nella home page del sito del Ministero della Salute.
- Offre la possibilità di accedere ad un'informazione indipendente e di alto livello su vantaggi, rischi e limiti di nuove e vecchie terapie.
- Rappresenta una piattaforma dalla quale accedere ad altri canali selezionati nell'ambito del panorama scientifico internazionale.

a proposito di...

Informazione scorretta

Tra i fumetti di un calendario che la Pfizer ha distribuito come gadget ai pediatri si cela una promozione alla prescrizione degli antibiotici fuorviante e scorretta. "Che stress quando mio figlio Max ha la febbre... e ha bisogno di prendere le medicine e io devo comunque andare al lavoro... Come starà? La nonna gli avrà dato l'antibiotico? Se non lo prende ogni 6/8 ore la febbre non passa... Meno male che ora c'è un antibiotico che si prende una volta al giorno solo per tre giorni, e noi possiamo stare tranquilli!"

La semplice presenza di febbre non dovrebbe essere associata all'uso di antibiotici perché essa potrebbe essere causata da agenti virali e non batterici. Questo tipo di promozioni ostacola gli sforzi delle autorità nazionali ed internazionali per il corretto utilizzo degli antibiotici, favorendo il possibile aumento delle resistenze batteriche. Si ricorda quindi che l'uso degli antibiotici deve essere mirato e dove possibile preceduto dall'identificazione dell'agente causale della malattia.

FARMACOUTILIZZAZIONE

Farmaci generici: note utili all'interpretazione dei dati di mercato

Si è molto discusso su quale sia il ruolo reale dei farmaci generici sul mercato farmaceutico in Italia. Infatti, sono state effettuate diverse stime ed ipotesi di risparmio che hanno dipinto con toni più o meno ottimistici la loro introduzione nel mercato farmaceutico italiano¹.

In questo articolo vogliamo aggiungere al dibattito alcune precisazioni su un aspetto che ha suscitato molto interesse, e cioè l'impatto che il generico (inteso come medicinale *unbranded*) ha avuto sui prezzi delle specialità di marca e, di conseguenza, sulla spesa farmaceutica.

Come punto di partenza della nostra analisi abbiamo preso come riferimento uno dei principi attivi storici nel mercato dei generici, la nimesulide. Un confronto tra i prezzi (di riferimento) del farmaco generico e della specialità di riferimento (figura 1) evidenzia come la comparsa sul mercato del medicinale generico (e la conseguente decisione di rimborsare i farmaci con il prezzo minore, a parità di principio attivo, oltre che di dosaggio, di modalità di somministrazione e forma farmaceutica), ha avuto l'effetto di produrre un progressivo abbassamento del prezzo delle specialità di riferimento. Da questo punto di vista potremmo dire che il medicinale generico

ha provocato un effetto di trascinamento e di allineamento al prezzo più basso anche da parte delle aziende produttrici di specialità *branded*, provocando un accostamento tra i prezzi dei due medicinali.

La figura 1 ci aiuta quindi a capire meglio il fenomeno dei generici rispetto alla determinazione dei prezzi di tutte quelle molecole che sono presenti sul mercato con formulazioni *branded* e *unbranded*. Nel gennaio 2001, cioè nel momento in cui è stata avviata la campagna informativa sui generici, esisteva una notevole differenza tra il prezzo della specialità di riferimento e quello del farmaco generico (rispettivamente 11.36 e 5.42 euro). La manovra del Ministero della Salute, volta a promuovere la diffusione dei generici, va letta quindi non solo attraverso i dati di consumo dei farmaci generici ma anche rispetto all'effetto di ribasso del prezzo provocato sulla specialità di riferimento. In seguito, però, le ulteriori contrattazioni del prezzo dei generici hanno lasciato immutato il prezzo della specialità *branded* che è rimasto costante fino a dicembre 2003. Ciò mostra quindi anche il limite dell'effetto generici sul prezzo delle specialità *branded* e, nel tentativo di ottenere un risparmio senza per questo ri-

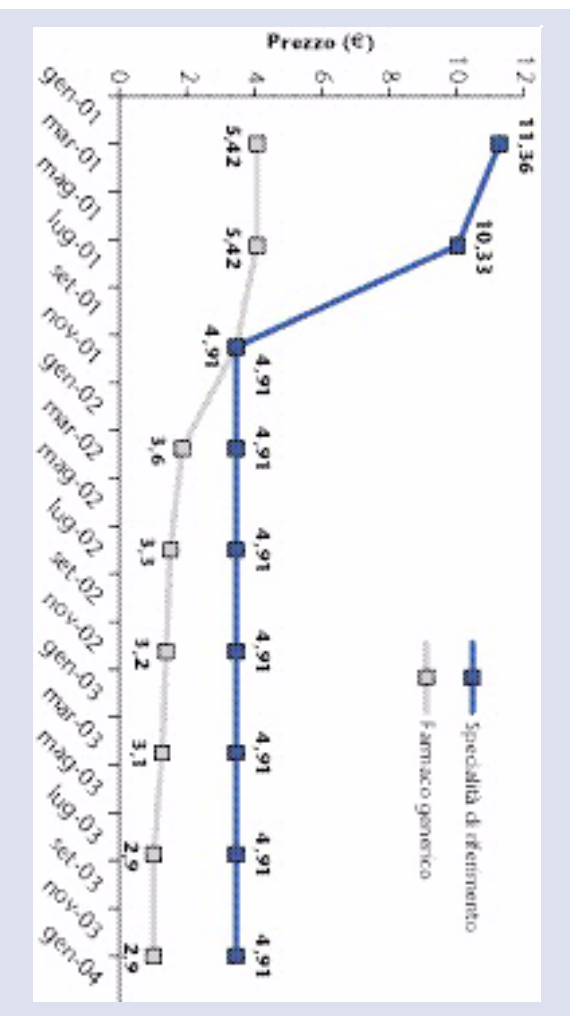


Figura 1 – Andamento dei prezzi nel caso della nimesulide.

Fonte: dati OSMed.

Tabella I – Consumi e quote di mercato (spesa lorda SSN).

Anno	Spesa (milioni €)		Quote di mercato		
	Specialità di riferimento (A)	Farmaco generico (N)	Totale	Δ % vs anno prec.	% A % N
2001	98,44	11,78	110,22		89,3% 10,7%
2002	47,47	8,32	55,80	-49,4%	85,1% 14,9%
2003*	27,70	6,37	34,08	-38,9%	81,3% 18,7%

Fonte: dati OsMed.
* Previsione sulla base dei consumi dei primi 9 mesi del 2003; (A) Aulin®, (N) nimesulide.

nunciare alla disponibilità di farmaci egualmente efficaci e sicuri, sposta i termini del problema nell'ambito della scelta del prescrittore e del paziente del farmaco generico rispetto al farmaco di marca.

Nel 2001 la spesa per la nimesulide (intesa come somma delle specialità *branded* e *unbranded*) rappresentava circa 110 milioni di euro (tabella I), con quote di mercato significativamente diverse (rispettivamente 89% e 11%).

Nel 2002 e nel 2003, la spesa si è andata riducendo non solo per i medicinali generici, ma anche per le specialità *branded*, con una diminuzione complessiva, a partire dal 2001, di quasi il 70%.

Da questi dati emerge quindi che l'introduzione dei generici ha determinato un risparmio di spesa sia in termini diretti, grazie al livello di rimborso fissato al prezzo di riferimento, sia in termini indiretti, grazie alla forte diminuzione subita dai prezzi delle specialità *branded*.

Sulla stampa specializzata è stato spesso affermato che il generico in Italia stenta a decollare e che, comunque, non ha avuto la diffusione attesa, specialmente se confrontato con le quote di mercato coperte in altri paesi europei. Tuttavia, per comprendere la reale situazione del mercato italiano, bisognerebbe osservare il fenomeno anche da una prospettiva diversa. Infatti, se consideriamo non tanto il mercato dei generici puri quanto quello dei "genericabili", costituito anche dalle specialità *branded*, si possono effettuare ulteriori considerazioni.

In quest'ottica, i "genericabili" non costituiscono una piccola fetta del mercato italiano: sulla base delle ultime analisi del 2003², tali farmaci rappresentano circa il 12,1% della spesa farmaceutica complessiva.

Bisogna comunque riconoscere che, ad oggi, il principale effetto dei generici è stato quello di riequilibrare i prezzi dei corrispondenti farmaci "di marca" e che nel mercato italiano restano ampi

margini per un maggiore utilizzo di generici puri. È necessario quindi riflettere sulle prospettive di questi farmaci nel nostro mercato farmaceutico e sulle iniziative che potrebbero essere realizzate per incentivarne ulteriormente la diffusione.

Uno degli ostacoli alla penetrazione nel mercato è sicuramente rappresentato da fattori di tipo culturale. La normativa che regola i farmaci generici è entrata in vigore solo al termine del 2001 e, nonostante la campagna informativa del Ministero della Salute, il farmaco generico viene ancora oggi percepito da alcuni pazienti come un medicinale "di serie B" o come un farmaco che non risponde a specifiche esigenze terapeutiche.

Inoltre, alcuni pazienti, soprattutto nell'ambito delle terapie croniche, potrebbero fare fatica ad accettare composti che, pur contenendo lo stesso principio attivo, hanno confezionamenti diversi e presentano caratteristiche estetiche differenti a seconda del produttore.

In tale contesto risulta quindi di fondamentale importanza il ruolo del medico di famiglia e del farmacista. La prescrizione di un farmaco generico può infatti comportare alcune problematiche da gestire, come rispondere alle nuove necessità di informazione del paziente e guidarlo verso una consapevole accettazione del cambiamento di farmaco.

Sono pertanto auspicabili (anche a livello locale di Regioni ed ASL) iniziative di informazione sia per i cittadini sia per i medici che possano incentivare la prescrizione di medicinali generici, contribuendo alla rimozione della diffidenza e degli ostacoli culturali che ancora oggi esistono nei confronti di questi farmaci. 

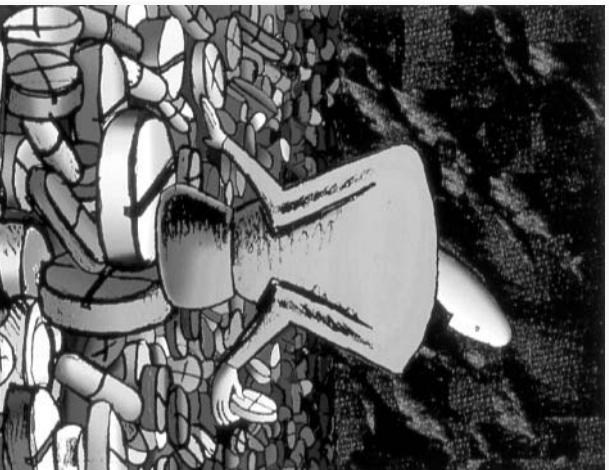
Bibliografia

1. Il mercato dei farmaci generici in Italia. BIF 2003; 1-2: 1-9.
2. Ministero della Salute. Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici. L'Uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Gennaio-Settembre 2003.

LA GALLERIA

Vi sono analisi e riflessioni sull'uso dei farmaci che è difficile riportare in elaborati tecnici e in valutazioni quali-quantitative di "dati" o "evidenze" scientifiche come spesso avviene in altre rubriche del Bollettino. In questa sezione abbiamo pensato di raccogliere contributi che partano dall'osservazione di un'espressione artistica (come un quadro, una poesia o altro ancora) e che consentano di interrogarci e confrontarci su aspetti presenti e passati legati alle cure mediche.

Man sitting in a field of pills. Un'illustrazione di Ken Coffelt



Men sitting in a field of pills, Ken Koffelt.

Introduzione

Autore dell'immagine, in questo numero de La Galleria, è Ken Coffelt, noto grafico-illustratore americano, le cui opere sono state spesso riprodotte anche su libri e riviste scientifiche, ottenendo prestigiosi riconoscimenti come il premio d'eccellenza "Print's" per la copertina del New Physician, rivista a cura della American Medical Student Association.

"Man sitting in a field of pills" rappresenta una figura umana seduta su delle pasticche in una distesa quasi senza fine di capsule e compresse. In fondo, una parete rocciosa che sembra delineare lo spazio chiuso e angusto di una grotta. L'uomo ci rimanda un senso muto, eppure assolutamente eloquente, di disorientamento. Davanti alla coltre di pillole, non ci sono che un gesto casuale di raccolta e un'espressione interrogativa e per-

plessa. È la perplessità del medico di fronte alla scelta terapeutica più opportuna? Quella del paziente, che rimanda alla fiducia nelle cure e quindi anche all'aderenza alle cure? O forse è la perplessità di un intero popolo, che non ha accesso ai farmaci ma li riceve sotto forma di donazione: ma una donazione di farmaci è sempre un regalo per chi non ha accesso ai medicinali?

L'articolo di seguito affronta il tema della donazione dei farmaci a favore dei paesi in via di sviluppo: una scelta che può risultare fallimentare quando non adeguata alla situazione specifica di emergenza che è chiamata a risolvere. Il testo è di un esperto di Medici Senza Frontiere (MSF) e racconta anche di come le organizzazioni umanitarie, nelle loro missioni, tentino sempre di mettere in atto i mezzi più appropriati e funzionali allo scopo di effettuare un trasferimento a lungo termine di strumenti e competenze. E non sempre questi mezzi sono rappresentati da ingenti donazioni di farmaci: fogli illustrativi in lingue sconosciute, scarsa familiarità con prodotti farmaceutici internazionali, medicine inappropriate, mancanza di personale sanitario in grado di somministrarle correttamente. Ecco perché MSF si trova anche a rifiutare queste donazioni e, come altri, mira innanzitutto all'attuazione di programmi di formazione in loco, per non abbandonare a loro stesse le popolazioni da soccorrere... magari in mezzo ad una distesa di farmaci.

Una donazione di farmaci non è sempre un regalo

"Laggiù ci sono talmente tanti bisogni... e nei nostri ospedali abbiamo talmente tanto materiale che rinoviamo continuamente. Ci sarebbe molto da recuperare che potrebbe tornare utile nei posti dove operate voi..."

È frequente trovare nella nostra messaggeria considerazioni di buon senso come questa, offerte generose tese a colmare il divario, a compensare la carenza con l'ecce-

denza, a rimediare allo spreco col recupero utile. A volte si tratta di proposte molto consistenti.

Ma quasi sempre, agli occhi dei generosi donatori e mediatori dell'offerta, noi rispondiamo contro l'apparente buon senso. E rifiutiamo. Cercando di spiegare.

Medici senza Frontiere (MSF) opera in più di 80 paesi ed è quotidianamente testimone delle conseguenze del mancato accesso ai farmaci necessari da parte di intere popolazioni, che per questa sola ragione possono venire definite "in pericolo". Negli anni abbiamo lavorato in maniera più o meno diretta con numerosi programmi di donazione di medicinali e abbiamo osservato sul campo che questo modello di soccorso presenta grandi debolezze ed è quasi sempre inadeguato alla soluzione delle questioni che intenderebbe fronteggiare.

Abbiamo innanzitutto imparato che i farmaci non vanno a cadere in un recipiente vuoto: i contesti "beneficiari", quei paesi, quelle popolazioni, per quanto attraversino un momento di crisi, esprimono dei bisogni specifici, conoscono delle regolamentazioni, delle abitudini, la cui verifica è prioritaria rispetto alle "necessità" dei donatori. Si tratta dello stesso rispetto dei bisogni e delle procedure che richiederemmo noi se ci trovassimo nella necessità di venire assistiti, secondo un genere di buon senso un po' più razionale.

E si tratta di porsi in una prospettiva meno miope: come può una comunità che ha ricevuto aiuti sanitari anche considerevoli sostenersi autonomamente una volta che le agenzie si ritirano? Quali precauzioni debbono prendere i donatori per assicurarsi che sul posto rimangano strutture e non vengano a crearsi successive carenze? Sui documenti tale prospettiva è chiamata **"economia degli aiuti"**.

Come altre grandi organizzazioni umanitarie, MSF lavora a partire da una **lista standardizzata di prodotti**, referenziati, tecnicamente noti, sia che si tratti di materiale sanitario sia di materiale logistico. E questo ci permette una conoscenza tecnica di tutti i prodotti, un migliore controllo degli stock, una riduzione delle spese per gli acquisti, per il trasporto... La standardizzazione dei prodotti consente di attuare programmi di formazione in loco, adattati al materiale fornito, ed è anche il solo modo per recuperare i pezzi di ricambio e assicurare una manutenzione a lungo termine delle attrezzature spedite. Cerchiamo di non introdurre prodotti nuovi di cui saremmo incapaci di rifornirci in futuro.

Esiste anche un altro aspetto, forse addirittura primario. Per il materiale sanitario cerchiamo di rispettare le **indicazioni tecniche dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)**, garanzia di qualità che ci obbliga a rifiutare offerte di donazioni a prima vista interessanti. Per tutto ciò che concerne i farmaci, non lavo-

riamo che in funzione della **Lista dei Farmaci Essenziali** dell'OMS, tutti i prodotti debbono essere formulati sotto il proprio nome generico, e non quello commerciale che potrebbe non essere registrato nel paese di utilizzo, e al momento del loro arrivo vi deve essere un certo tempo di validità residuo prima della loro scadenza (secondo le linee guida dell'OMS almeno un anno residuo, ma sarebbe più corretto che non avessero superato un terzo del tempo di validità).

Riguardo al **trasporto** e all'**imballaggio** del materiale raccomandiamo che gli apparecchi siano funzionanti e con pezzi di ricambio già disponibili, che dispositivi che necessitano di elettricità vengano riservati a progetti dove la corrente elettrica è disponibile (sembra ovvio, ma nella pratica non è scontato), e che si tenga conto dei costi per apparecchiature che richiedono particolari imballaggi di protezione che, sommati ai costi di trasporto, annullerebbero ogni beneficio di una donazione.

Non ultimo va considerato che sul terreno ci sia personale in grado di utilizzare queste apparecchiature.

Assieme alle altre grandi organizzazioni umanitarie, fin dal 1996, MSF, sotto l'egida dell'OMS, ha contribuito a redigere queste indicazioni sotto forma di linee guida, e ha adottato una prassi sempre più chiara e trasparente: ci sono dei centri di acquisto e di stoccaggio in grado di verificare, ed eventualmente assumere, immagazzinare e distribuire anche delle grosse e qualificate donazioni (vaccini, farmaci, materiale logistico), soprattutto in fase di emergenza. Ma le donazioni puntuali, di modeste quantità, a carico delle sezioni nazionali o dei singoli terreni operativi sono scoraggiate e considerate controproducenti per le semplici ragioni sovraesposte.

Una donazione in denaro per acquisti locali o regionali di farmaci essenziali è certo molto più benvenuta che le donazioni dirette "in natura". Sempre più frequentemente i paesi in cui lavoriamo rifiutano l'importazione di materiale sanitario e si mostrano ancora più intransigenti per i prodotti di seconda mano, quindi la donazione potrebbe non arrivare mai. Inoltre il contributo in denaro è di supporto per le attività locali e per l'industria farmaceutica regionale, ed è in genere più vantaggioso sul piano costo-benefici. Per non dire che il personale sanitario e i pazienti hanno più familiarità con i prodotti farmaceutici locali e che ognuno si troverebbe in difficoltà di fronte a formulazioni e indicazioni espresse in una lingua, a volte in un alfabeto, sconosciuti.

La libertà, concessa dai finanziamenti in denaro, di cercare sul mercato internazionale prodotti di prezzo e qualità più opportuni facilita inoltre la responsabilizzazione e consegna alla comunità ricevente gli strumenti strategici per garantirsi un approvvigionamento costante e a lungo termine. L'impulso all'affrancamento

da una logica caritativa, che lascia immutati i ruoli nel tempo, ci pare più importante della temporanea e puntuale copertura della necessità materiale.

La lista delle tragedie degli ultimi decenni si può sovrapporre all'elenco di sconfitte del modello "donazione". Non sembra peregrino ripercorrerlo.

Nell'88 in **Armenia**, dopo il terremoto, furono inviate 5000 tonnellate di farmaci e materiale del valore di 55 milioni di dollari, quantità eccedente i bisogni: all'arrivo il 12% era già scaduto o perduto, del restante solo il 42% era rilevante per una situazione di emergenza.

In **Sudan**, devastato dalla guerra civile, nel '90 ci fu un considerevole arrivo di farmaci: gran parte delle conferenze unitarie, con indicazioni in francese (lingua non parlata in Sudan), includeva soluzioni per lenti a contatto, stimolanti dell'appetito, inibitori delle monoamminossidasi, soluzioni per raggi X, anticolesterolemici.

In **Russia**, a seguito del collasso della produzione farmaceutica dopo il '90, furono benvenute donazioni in farmaci, ma erano compresi pentofillina e clonidina come unici antipertensivi, triamterene e spironolattone come diuretici, enzimi pancreatici e preparazioni di bismutato come soli farmaci gastrointestinali.

Di tutte le donazioni in farmaci ricevute dall'ufficio dell'OMS a Zagabria nel '94 in favore delle popolazioni della **ex-Jugoslavia**, il 15% era inutilizzabile e il 30% non necessario. Alla fine del '95, 340 tonnellate di farmaci scaduti sono stati immagazzinati a Mostar, donati da differenti nazioni europee.

Nel '94, nei campi di rifugiati dal **Ruanda**, furono donati grandi quantitativi di antibiotici sofisticati attraverso organizzazioni private, ma gli operatori non erano addestrati al loro utilizzo e distribuzione.

La verifica OMS di donazioni umanitarie, ricevute in **Albania** nel '99 per i rifugiati dal Kosovo, rivelò seri problemi di qualità. S'è stimato che circa il 50% dei farmaci era inappropriato o inutile (perché scaduto, o non identificabile), ed è stato distrutto.

Non escludiamo che alcune donazioni possano rivelarsi provide ed efficaci, riteniamo semplicemente che sia necessario tentare di seguire una politica di rifornimento e distribuzione diversa, che magari riesca a cogliere il momento della crisi per modificare ostacoli strutturali all'accesso diffuso ed equo alle cure mediche. Operiamo affinché il circolo vizioso di crisi umanitarie in ripetizione continua possa venire un giorno spezzato. 

Gianfranco De Maio
responsabile medico MSF-Italia

Bibliografia

1. WHO. Interagency Guidelines. Guidelines for Drug Donations – WHO/EDM/PAR/99,4, revised June 1999. Geneva - CH: World Health Organization.
2. "Hidden Price Tags: Disease-Specific Drug Donations: Costs and Alternatives", Alain Guilloux, Suerie Moon, Access to Essential Medicines Campaign, MSF October 2000. *An analysis of tax-breaks earned by a US company for a hypothetical drug donation. Discussion of drawbacks to donation programmes and proposal of alternative models for improving access to medicines.*
3. WHO. Press release 9915, EURO/15/99, 30 June 1999. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for European.
4. CMC. Guidelines for donors and recipients of pharmaceutical donations. Geneva: Christian Medical Commission of the World Council of Churches; 1990 (in English, French, German and Spanish).
5. WHO. Medical supplies donor guidelines for WHO humanitarian assistance for former Yugoslavia. Zagreb: World Health Organization; 1994.
6. Autier P, Ferr MC, Hairapetian A, et al. Drug supply in the aftermath of the 1988 Armenian earthquake. Lancet 1990; 335: 1388-90.
7. Cohen S. Drug donations to Sudan. Lancet 1990; 336: 745.
8. PIMED. Les médicaments non-utilisés en Europe: recueil, destruction et réutilisation à des fins humanitaires. Paris: Pour une information médicale éthique et le développement; 1994.
9. Offerhaus L. Russia: emergency drug aid goes awry. Lancet 1992; ii: 607.
10. Letter sent by the Mayor of Mostar to the Ambassador of the European Union, 2 October 1995.
11. Pharma aid for Rwanda, SCRIP, No. 1946, 5 August 1994, p. 15.
12. Berckmans P, Dawans V, Schemis G, Vanderbergh D, Autier P. Inappropriate drug donation practices in Bosnia and Herzegovina, 1992 to 1996. N Engl J Med 1997; 337: 1842-5.
13. Derrett C, White D, Eden T, Dickerson J, Green C. Pharmaceutical donations to eastern Europe. BMJ 1995; 310: 403.
14. Kale O. Review of Disease-specific Corporate Drug Donation Programmes for the Control of Communicable Diseases. MSF/WHO Workshop on Drugs for Communicable Diseases: Stimulating Development and Securing Availability. Paris: October 14-15, 1999.

IL BIF RISPONDE

Farmaci per l'incontinenza urinaria

Negli ultimi mesi il Ministero della Salute e, in particolare, la Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici hanno ricevuto molte lettere relative alla richiesta di riclassificazione all'interno della fascia di rimborsabilità di un medicinale a base di ossibutina, farmaco indicato per l'incontinenza urinaria di origine neurologica.

Riguardo alle lettere pervenute al Ministero, appare utile specificare che la Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici ha cercato, dove possibile, di rispondere direttamente a tutti. Ciò ha consentito, peraltro, di verificare che in alcuni casi i nominativi apposti sulle lettere stampate appartenevano a persone del tutto ignare di questa petizione e per niente interessate al problema.

La Commissione Unica del Farmaco (CUF) aveva già previsto in passato, nel contesto della revisione delle note, il rimborso dell'ossibutina (e della tolterodina) limitatamente alla seguente indicazione:

incontinenza urinaria nei casi in cui il disturbo minzionale sia correlato a patologie del sistema

nervoso centrale (es. ictus, morbo di Parkinson, traumi, tumori, spina bifida, sclerosi multiple) e non sia risolvibile esclusivamente con presidi chirurgici o riabilitativi.

Tale nota aveva ricevuto, unitamente all'intera revisione, alcune obiezioni, da parte della Conferenza Permanente tra lo Stato e le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, riguardanti il potenziale aumento della spesa farmaceutica legato all'introduzione dei nuovi farmaci.

Attualmente la CUF sta procedendo ad una nuova revisione delle note (vedi pag. 3, "Le note CUF 2004: lavori in corso") che ripropone la possibilità di prescrivere l'ossibutina, la tolterodina e il cloruro di trospio per l'incontinenza urinaria secondaria a gravi patologie del Sistema Nervoso Centrale.

Qualora la nota proposta dalla CUF ottenesse l'approvazione di tutti gli organi regolatori, occorrerà determinare i nuovi prezzi di questi stessi farmaci ora classificati in fascia C, per ottenere il conseguente passaggio in fascia A con nota. [bif](#)

a proposito di...

Antistaminici

Gli antistaminici rientrano all'interno del Prontuario Farmaceutico Nazionale. Infatti, l'ordinanza del Ministro Sirchia pubblicata nella G.U. n. 49 del 29 febbraio 2004 riannette al rimborso i farmaci antistaminici per il trattamento prolungato (superiore a sessanta giorni) di patologie su base allergica di grado medio o grave (rinocongiuntivite allergica stagionale, orticaria persistente non vasculitica). Tali farmaci, che erano fino a questo momento a totale carico dei cittadini, sono adesso rimborsati in classe A con nota CUF 89. Ciò è stato possibile grazie al contenimento della spesa farmaceutica evidenziatosi nel 2003, e quindi all'introduzione del nuovo Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN 2003).

I farmaci interessati dall'ordinanza sono: acrivastina (Semprex), cetirizina (Formistin, Virlix, Zirtec), desloratadina (Aerius, Allex, Azomyr, Neoclarityn, Opulis), ebastina (Clever, Kestine), fexofenadina (Telfast), ketotifene (Alleal, Chetofen, Chetotifene, Zaditen), levocetirizina (Xyzal), loratadina (Alorin, Claritin, Fristamin), mizolastina (Asolegyl, Mizollen, Zolistan), axatomide (Tinset), prometazina (Farganesse), terfenadina (Allerzil).

Rimborsabilità in prevenzione primaria dei farmaci per l'osteoporosi

Anche riguardo alla nota 79 il Ministero della Salute ha ricevuto molte richieste di informazione e reclami circa la possibilità di includere la prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche tra quelle rimborsabili dal SSN. In particolare, è attualmente in corso una campagna di sollecitazione, da parte dell'associazione di consumatori "CittadinanzaAttiva", realizzata tramite l'invio al Ministro della Salute di 50.000 cartoline riguardanti la richiesta di revisione della nota 79 da parte della Commissione Unica del Farmaco (CUF).

A tale proposito riteniamo utile fornire alcune precisazioni.

- Secondo quanto rilevato nel documento "CitadinanzaAttiva (Active Citizenship) and Corporate Social Responsibility"¹, la campagna in oggetto è sostenuta da finanziamenti della Procter & Gamble, produttrice di farmaci legati alla Nota 79 (Actonel®). I principi della raccolta fondi, enunciati da CittadinanzaAttiva nel proprio statuto, e le logiche di trasparenza per un'informazione etica al cittadino imporrebbero che tale dato fosse riportato nelle cartoline in questione.

- La nota 79 in vigore prevede che il trattamento farmacologico dell'osteoporosi con alendronato, risedronato o raloxifene sia a carico del SSN per i pazienti con pregresse fratture vertebrali o del femore. L'efficacia di tali farmaci, infatti, è stata dimostrata solo in pazienti con pregresse fratture vertebrali, prima con lo studio FIT², poi con i due studi VERT^{3,4}.

- I principali criteri utilizzati per predire il rischio di fratture osteoporotiche sono la presenza di pregresse fratture osteoporotiche e la riduzione della densità minerale ossea, misurabile per mezzo della densitometria (MOC). La capacità di quest'ultima di predire le fratture è, tuttavia, limitata, in quanto solo una parte dei soggetti con ipodensità ossea subirà realmente una frattura osteoporotica. Si è calcolato, infatti, che fra tutte le persone identificate con la MOC come ad alto rischio di fratture e per le quali si raccomanda la terapia, solo il 56% andrà effettivamente incontro a tale evento⁵.

- L'utilità dei farmaci in nota nel prevenire la prima frattura è, in ogni caso, incerta, proprio perché, mancando un esame diagnostico in grado di identificare con ragionevole sicurezza la popolazione a rischio di prima frattura osteoporotica, non è stato possibile a tutt'oggi dimostrarla.

- I farmaci indicati non sono privi di effetti collaterali anche gravi (esofagite, tromboembolia venosa) ed un loro uso esteso a tutti i soggetti osteoporotici, sulla base dei soli risultati della densitometria, rischierebbe di esporre inutilmente al rischio di tali effetti molte persone che, in realtà, non subiranno mai una frattura osteoporotica.

- La CUF sta attualmente valutando una modifica della nota 79 comportante la possibilità di prescrivere gratuitamente tali farmaci per la prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche nei pazienti anziani in trattamento cronico con alte dosi di cortisonici (vedi pag. 3, "panorami e percorsi"). Analisi recenti mostrano, infatti, un incremento di rischio legato, oltre che a dose e durata della terapia cortisonica, anche a età e sesso. In donne in menopausa così come in uomini di età superiore a 50 anni trattati con solo calcio il rischio relativo è risultato superiore a 5 e l'incidenza annuale supera il 5%^{6,7}. La terapia con bifosfonati si è dimostrata in grado di ridurre tale incidenza in modo statisticamente significativo (del 50-70%)⁸⁻¹². L'incidenza di frattura in pazienti in terapia con corticosteroidi prescinde ampiamente dai valori preesistenti di "Bone Mineral Density" (BMD)^{13,14}.

- La prevenzione primaria dell'osteoporosi si identifica, comunque, con il raggiungimento di una buona mineralizzazione ossea in età giovanile e con il suo mantenimento in età adulta, attraverso lo svolgimento di una regolare attività fisica e l'adozione di una corretta alimentazione, nel contesto di uno stile di vita che, tra l'altro, limiti il rischio di eventi traumatici (individuazione dei difetti dell'equilibrio, rimozione degli ostacoli nelle abitazioni, ecc.).

Bibliografia

1. <http://lnweb18.worldbank.org/ESSD/sdvext.nsf/66bByDocName/Cittadinanzattivasbackground/STILE/Citizenship+and+social+responsibility.pdf>
2. Black DM, Cummings SR, Karf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348: 1535-41.
3. Reginster JY, Milne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of effect of risedronate vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2000; 11: 83-91.
4. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282: 1344-52.
5. Sheldon TA, Raffle A, Watt J. Department of health soots itself in the hip. Why the report Advisory Group on Osteoporosis undermines evidence based purchasing. BMJ 1996; 312: 296-7.
6. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. Bone Miner Res 2000; 15: 993-1000.
7. Naganathan V, Jones G, Nash P, Nicholson G, Eisman J, Sambrook PN. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy. Prevalence and relation to age, bone density and corticosteroid use. Arch Inter Med 2000; 160: 2917-22.
8. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. Arthritis Rheum 1999; 42: 2309-18.
9. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. J Bone Miner Res 2000; 15: 1006-13.
10. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. Calcified Tissue Int 2000; 67: 277-85.
11. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. Arthritis Rheum 2001; 44: 202-11.
12. Saag KG, Emkey R, Schitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med 1998; 339: 292-9.
13. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002; 13: 777-87.
14. Adami S. L'osteoporosi cortisonica. Reumatismo 2000.

a proposito di...

Prescrizioni farmaceutiche

Nel corso della recente attività della Direzione Generale si è avuta occasione di constatare come le espressioni "secondo prescrizione medica" o "a giudizio del medico" (o similari) siano soggette – quando riportate nelle sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo relative alla psicologia – ad interpretazioni potenzialmente rischiose per la salute dei pazienti. Ciò, in particolare, nei casi in cui la formulazione di questi paragrafi dia modo di supporre che il medico abbia facoltà di stabilire, senza limitazioni, la posologia idonea per il singolo soggetto. Il rischio è particolarmente rilevante se questa possibilità di individualizzare il trattamento viene applicata alla dose massima (singola o giornaliera).

Per questo motivo, si rende necessario rammentare, innanzitutto, che l'uso di un medicinale è consentito solo alle condizioni che sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (il quale fa parte del decreto di autorizzazione all'immissione in commercio rilasciato dal Ministero della Salute per ogni medicinale e dal quale derivano sia la scheda tecnica di informazione scientifica per il medico che il Foglio Illustrativo destinato al paziente) e che specificano, tra l'altro, quali sono le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e la posologia autorizzate.

Più in particolare, è opportuno chiarire, inoltre, che nel caso in cui lo schema posologico previsto dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e dal Foglio Illustrativo includa espressioni quali "secondo prescrizione medica" o "a giudizio del medico" (o similari) esse devono intendersi riferite alla sola possibilità di prescrivere il medicinale adeguando le dosi e/o l'intervallo di somministrazione alle eventuali particolari esigenze del singolo paziente (ad esempio, necessità di aggiustamenti posologici in rapporto all'età, alla presenza di un'insufficienza d'organo, all'aumento dei livelli plasmatici del farmaco dovuto ad interazioni farmacologiche, ecc.), ma sempre nell'ambito dei dosaggi autorizzati.

In nessun caso potranno essere prescritti dosaggi superiori alla dose massima (singola e/o giornaliera) autorizzata.

Sottolineando l'importanza dello scrupoloso rispetto di queste raccomandazioni, per ovvie ragioni di tutela della sanità pubblica nonché per i risvolti di carattere medico legale, si rimanda, per un utile approfondimento, all'ampia trattazione svolta sull'argomento "Come prescrivere" nei precedenti numeri del Bollettino d'informazione sui Farmaci¹.

¹ Bollettino d'informazione sui Farmaci 1/1999, 5-6/1999, 1/2000, 2/2000, 3/2001.

AL MINISTERO DELLA SALUTE
FAX N. 06 85084185

Scheda variazione dati anagrafici

NUM. ISCRIZIONE ALL'ALBO

COGNOME / NOME/

RAGIONE SOCIALE

VIA/PIAZZA

CAP..... LOCALITÀ..... PROV.

TEL.....FAX COD. FISCALE/P.IVA.....

E-MAIL

Dati relativi alla Specializzazione:

☐ Farmacista

☐ Infermiere

☐ Medico

Specializzato in:

- | | | | |
|---|--|--|---|
| ☐ Allergologia | ☐ Fisioterapia e Riabilitazione | ☐ Neurologia | ☐ Pneumologia |
| ☐ Anestesiologia | ☐ Gastroenterologia | ☐ Oculistica | ☐ Primo Soccorso |
| ☐ Cardiologia | ☐ Geriatria | ☐ Odontoiatria | ☐ Psichiatria |
| ☐ Chirurgia | ☐ Medicina del Lavoro | ☐ Oncologia | ☐ Radiologia |
| ☐ Dermatologia | ☐ Medicina Legale | ☐ Ortopedia e Traumatologia | ☐ Reumatologia |
| ☐ Ematologia | ☐ Medicina Sportiva | ☐ Ostetricia e Ginecologia | ☐ Altro |
| ☐ Endocrinologia | ☐ Nefrologia | ☐ Pediatria | _____ |

Luogo e data

Firma



Guida alla compilazione della scheda di segnalazione

Premessa

La segnalazione spontanea è una comunicazione relativa all'insorgenza di una reazione avversa che si sospetta si sia verificata dopo l'assunzione di un farmaco. È uno strumento semplice, pratico ed economico applicabile a tutte le tipologie di pazienti e a tutti i farmaci, che consente di rilevare potenziali segnali di allarme. A tal fine la qualità e la completezza delle informazioni riportate sono fondamentali. La qualità dell'informazione è determinata dalla completezza dei dati, dalla loro completezza e dalla precisione con cui sono riportati. Ogni sezione della scheda ha una ragione di esistere e dovrebbe essere adeguatamente compilata.

Una scheda incompleta non consente di valutare il nesso di causalità tra farmaco e reazione. Indipendentemente dall'algoritmo che verrà usato non si può fare a meno di conoscere la reazione temporale, se esistono o meno spiegazioni alternative sia per quanto riguarda le condizioni cliniche che per quanto riguarda l'utilizzo di altri prodotti, e cosa ha determinato la sospensione del farmaco ritenuto sospetto.

È stata quindi eliminata la differenziazione in campi obbligatori e facoltativi, prevista nel precedente modello, in quanto essa poteva portare ad una compilazione parziale che non consentiva di fatto la valutazione del nesso di causalità tra farmaco e reazione.

Infine è predisposto un unico modello di scheda per segnalare le sospette reazioni avverse a **tutti i farmaci inclusi i vaccini**. I vaccini sono infatti soggetti al doppio monitoraggio della farmacovigilanza (come per tutti i farmaci) e della prevenzione, con il principale obiettivo di identificare e correggere rapidamente eventuali errori nel programma di immunizzazione al fine di garantire, in modo più efficiente e più sicuro, quel diritto alla salute rappresentato dalle vaccinazioni.

L'adozione di un modello unico di scheda, che tiene conto degli standard internazionali, semplifica la segnalazione di reazione avversa a vaccino, limita i possibili duplicati e velocizza le operazioni di inserimento in banca dati essendo previsto il suo invio al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria.

Compilazione

Vengono di seguito riportate alcune motivazioni relative all'esistenza dei diversi campi che dovrebbero essere tenute in considerazione durante la compilazione.

Paziente e data di insorgenza: i dati di questa sezione sono importanti per l'identificazione del caso ed il riconoscimento di duplicati (insieme alle informazioni su farmaco e reazione).

Per motivi di privacy non è possibile scrivere per esteso il nome e cognome del paziente; sarà comunque sufficiente riportare prima la lettera iniziale del nome seguita dalla lettera iniziale del cognome. L'indicazione della data di nascita, invece che dell'età, risulta essere particolarmente importante in caso di segnalazioni di reazioni avverse a vaccino: infatti, le vaccinazioni dell'età evolutiva vengono somministrate, di norma, ad età prestabilite. Le iniziali, insieme alla **data di nascita**, consentono di distinguere i casi, operazione necessaria soprattutto in occasione di segnalazioni di cluster di reazioni avverse da vaccini derivanti da una stessa struttura.

Inoltre la data di insorgenza della reazione insieme alle date di inizio e fine terapia sono indispensabili perché consentano di stabilire la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e reazione avversa.

Il campo codice della reazione va compilato dal responsabile di farmacovigilanza dopo l'avvenuto inserimento della scheda in banca dati.

Reazione: la compilazione di questo campo è ovviamente fondamentale, oltre alla descrizione della reazione è prevista anche la sua diagnosi ed i risultati di eventuali accertamenti diagnostici. È opportuno che tale descrizione avvenga nel modo più chiaro e meno fantasioso possibile considerato che la descrizione dovrà poi essere interpretata e codificata da un altro operatore all'atto dell'inserimento della scheda in banca dati. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse **a vaccini** è necessario riportare anche l'orario di insorgenza della reazione. In allegato 3 sono riportati alcuni suggerimenti relativi alla descrizione delle reazioni da vaccino e alla definizione di caso.

Nella sezione "esami di laboratorio e strumentali" vanno riportati i risultati, rilevanti ai fini della reazione avversa, degli esami effettuati e possibilmente

le date a cui si riferiscono. La sola citazione dell'esame senza conoscere il risultato non è dirimente.

È importante anche precisare se la reazione è stata trattata e come. Il segnalatore può allegare alla scheda eventuali referti, lettere di dimissioni ospedaliere, relazioni cliniche rispettando comunque la tutela della privacy del paziente.

Gravità: l'importanza di una reazione avversa varia anche in relazione alla sua gravità; va ricordato che la gravità non deve essere stabilita su base soggettiva per cui non hanno senso le affermazioni: media gravità o gravità moderata, ecc.

Una reazione è grave solo se:

- è fatale
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione
- ha provocato invalidità grave o permanente
- ha messo in pericolo la vita del paziente.

Sono da considerare gravi anche le anomalie congenite e i difetti alla nascita in neonati le cui madri avevano assunto i farmaci sospetti in gravidanza.

In questo ultimo caso la scheda sarà compilata con i dati della madre, ma alla scheda stessa dovrà essere allegata un'accurata relazione clinica che oltre ai dati anamnestici dettagli la reazione a carico del feto o del neonato e l'esito della stessa.

Esito: analogamente alla gravità è importante riportare l'esito della reazione facendo attenzione alle voci poste al di sotto dell'esito "decesso". Infatti ad esempio le frasi "il farmaco può aver contribuito" oppure "non dovuto al farmaco" sono relativi ai casi fatali. Nel campo "esito" andranno riportate anche le date di guarigione o di decesso.

Farmaco sospetto: è importante riportare il nome commerciale del farmaco e non solo il principio attivo, sia per consentire eventuali accertamenti legati alla produzione dello stesso sia per consentire alle aziende farmaceutiche titolari del farmaco sospetto di assolvere ai numerosi obblighi di farmacovigilanza nazionale ed internazionale previsti dalla legge. Inoltre nel caso dei farmaci generici, al nome del principio attivo deve essere aggiunto il nome dell'azienda. Senza questa informazione non sarà possibile procedere all'identificazione del medicinale coinvolto.

Deve essere indicato il dosaggio e non solo l'unità posologica (infatti per un dato farmaco potrebbero ad esempio esserci compresse da 250, 500 o 1000 mg).

In questa sezione è importante fornire anche le informazioni relative all'eventuale miglioramento della reazione avversa dopo la sospensione del farmaco e quando disponibile anche il dato sulla ri-somministrazione del farmaco (rechallenge).

Nel caso di segnalazione di reazioni avverse **a vaccini** è necessario riportare anche l'ora della som-

ministrazione ed il numero di dose (I, II III o di richiamo). Inoltre vanno specificati il lotto e la data di scadenza.

Non va tralasciata l'indicazione terapeutica per la quale il farmaco è stato assunto: da tale indicazione potrebbero emergere spiegazioni alternative all'insorgenza della reazione osservata che potrebbe essere in realtà un aspetto della patologia trattata. Anche le indicazioni vanno riportate nel modo più preciso possibile tenendo presente la classificazione internazionale delle malattie (ICD IX: international classification of diseases).

Condizioni predisponenti: la disponibilità di queste informazioni consente di accertare la presenza o meno di cause alternative al farmaco nel determinare la reazione avversa. In particolare nel caso di segnalazione di reazioni avverse **a vaccini** è necessario riportare i dati anamnestici, la storia clinica e farmacologica rilevante. È opportuno anche specificare la sede dove è avvenuta la vaccinazione: ASL, studio privato, scuola, altro (specificare) ed il sito di inoculo del vaccino.

Farmaci concomitanti: l'informazione di eventuali farmaci concomitanti va acquisita soprattutto in relazione alle possibili interazioni. Nell'apposita sezione andrebbero riportate anche le altre possibili interazioni con integratori alimentari, prodotti erboristici, ecc. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche i vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione.

Fonte e segnalatore: il segnalatore deve essere chiaramente identificabile, anche se i suoi dati sono tutelati, in primo luogo perché spesso c'è la necessità di contattare il segnalatore per chiarimenti o follow-up ed inoltre perché non sono accettabili schede anonime. Qualora la fonte venga riportata come "Altro" deve essere specificata chiaramente la tipologia di segnalatore.

Per le reazioni gravi, tanto più se non previste nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) o per le quali l'esito non è conosciuto al momento della segnalazione stessa, è opportuno far seguire la segnalazione iniziale da un aggiornamento sul caso.

La scheda compilata va inviata al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza per i successivi adempimenti ai sensi del D.lgs. 95/2003.

Per approfondimenti sulla Farmacovigilanza si rimanda alla lettura del volume IX di EudraLex disponibile all'indirizzo:

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>

Glossario

EER (Experimental Event Rate)

Numero di eventi osservato nel gruppo randomizzato al trattamento in sperimentazione diviso per il numero totale di soggetti inclusi nel gruppo in trattamento.

CER (Control Event Rate)

Numero di eventi osservato nel gruppo di controllo diviso per il numero totale di soggetti inclusi nel gruppo di controllo.

IC 95% (Intervallo di confidenza 95%)

Il concetto di base è che gli studi (RCTs, meta-analisi) informano su un risultato valido per il campione di pazienti preso in esame, e non per l'intera popolazione; l'intervallo di confidenza al 95% può essere definito (con qualche imprecisione) come il range di valori entro cui è contenuto, con una probabilità del 95%, il valore reale, valido per l'intera popolazione di pazienti.

➤ **INDICATORI DI RIDUZIONE DEL RISCHIO DI EVENTI SFAVOREVOLI**

ARR (Absolute Risk Reduction)

Riduzione assoluta del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto a quelli di controllo. Corrisponde alla formula: $[CER - EER]$.

NNT (Number Needed to Treat)

Numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire un evento. Corrisponde alla formula: $[1/ARR]$, arrotondando per eccesso al numero intero.

RR (Relative Risk)

È il rapporto tra il rischio nel gruppo dei trattati (EER) ed il rischio nel gruppo di controllo (CER). $[RR = EER/CER]$.

RRR (Relative Risk Reduction)

Riduzione relativa del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde al rapporto: $[CER - EER]/CER \times 100$.

OR (Odds Ratio)

Rapporto fra la probabilità di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione e la probabilità nei pazienti di controllo. È un altro indice di riduzione relativa del rischio di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli, e corrisponde alla formula: $[EER / (1 - EER)] / [CER / (1 - CER)]$.

mentazione e la probabilità nei pazienti di controllo. È un altro indice di riduzione relativa del rischio di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli, e corrisponde alla formula: $[EER / (1 - EER)] / [CER / (1 - CER)]$.

OR è rappresentativamente uguale a RR se il rischio di base nei controlli è basso ($<10\%$); se il rischio di base è alto, OR tende a valori costantemente più lontani dall'unità rispetto a RR.

➤ **INDICATORI DI AUMENTO DELLA PROBABILITÀ DI EVENTI FAVOREVOLI**

ABI (Absolute Benefit Increase)

Aumento assoluto del beneficio terapeutico nei pazienti randomizzati al trattamento sperimentale rispetto ai controlli. Corrisponde alla formula: $[EER - CER]$.

NNT (Number Needed to Treat)

Numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico in un paziente. Corrisponde alla formula: $[1/ABI]$.

RBI (Relative Benefit Increase)

Aumento relativo del beneficio terapeutico nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. RBI corrisponde alla formula: $[EER - CER]/CER$.

➤ **INDICATORI DI AUMENTO DEL RISCHIO DI EVENTI SFAVOREVOLI**

ARI (Absolute Risk Increase)

Aumento assoluto del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento sperimentale rispetto ai controlli. ARI corrisponde alla formula: $[EER - CER]$.

NNH (Number Needed to Harm)

Numero di pazienti che devono sottoporsi al trattamento perché si manifesti una reazione avversa. Corrisponde alla formula: $[1/ARI]$ arrotondando per eccesso al numero intero.

RRI (Relative Risk Increase)

Aumento relativo del rischio di una reazione avversa nei pazienti che ricevono il trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde alla formula: $[EER - CER]/CER$.