

ECCE 2006

LA FORMAZIONE CONTINUA...

**INTERPRETI PRINCIPALI:
TUTTI I MEDICI**

**TRAMA:
52 NUOVI CASI
CON CUI CIMENTARSI**

**INGRESSO:
GRATUITO!**

**CREDITS:
1 O 2 CREDITI ECM
PER OGNI PERCORSO SUPERATO**

**REGIA:
AIFA**

UN SISTEMA AUTOREVOLE, FACILE DA USARE,
GRATUITO, UTILE NELLA PRATICA QUOTIDIANA

ecce (Educazione Continua Centrata sulle Evidenze)
per ottenere crediti ECM validi per il 2006.
Dedicato a tutti i medici e in particolare
ai medici di famiglia

**ANCHE QUEST'ANNO IN ESCLUSIVA SU
WWW.AIFA.PROGETTOECCE.IT**

A GRANDE RICHIESTA!

bollettino d'informazione sui farmaci

ANNO XII - N. 5-6 2005

BIMESTRALE DELL'AIFA - MINISTERO DELLA SALUTE

EDITORIALE

- 193 Cosa dire quando il "nuovo"
non innova?

PANORAMI E PERCORSI

- 195 Note, accordi e disaccordi
- 201 Regolamento europeo dei farmaci
pediatrici
- 203 Codice comunitario sui medicinali:
le novità

BENE, BRAVO, BIF!

- 206 Studi controllati randomizzati
interrotti per benefici: usare con cautela

FARMACOVIGILANZA

- 209 L'errore terapeutico: quando umano
e quando diabolico (parte II)
- 219 Le reazioni avverse ai farmaci nel 2004

222 Dear Doctor Letter

- Reminyl® (galantamina bromidrato).
Informazioni sulla sicurezza provenienti
da studi clinici
- Informazioni di sicurezza relative ai
risultati di studi clinici condotti sugli
esiti della somministrazione di
antidepressivi durante la gravidanza
- Sicurezza del vaccino Morupar®
(morbillo, rosolia e parotite)

FARMACOUTILIZZAZIONE

- 228 Cosa accade quando entra in commercio
un farmaco *me-too*?
- 232 L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto
Nazionale OsMed Gennaio-Settembre
2005

STRUMENTI DEL MESTIERE

- 236 Il poster congressuale: come prepararlo,
illustrarlo e renderlo efficace

LA GALLERIA

- 241 Biancaneve e la mela contraffatta
Farmaci falsificati: chi se l'aspettava?

PAROLE IN CROCE

- 246 Compliance

**INSERTO
STACCABILE SUL CONVEGNO
SANIT**



MINISTERO DELLA SALUTE
AIFA - AGENZIA ITALIANA
DEL FARMACO



bollettino d'informazione sui farmaci

BIMESTRALE DELL'AIFA - MINISTERO DELLA SALUTE

Direttore responsabile
Nello Martini

Direttore scientifico
Antonio Addis

Comitato scientifico
Francantonio Bertè
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
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
e 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 fatti salvi la citazione della fonte e il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

Questo numero è stato chiuso
in dicembre 2005.

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

Redazione Bollettino
d'Informazione sui Farmaci
Agenzia Italiana del Farmaco
Ministero della Salute
Via della Sierra Nevada, 60
00144 Roma
Fax 06 59784657
bif@sanita.it
www.agenziafarmaco.it

Le comunicazioni relative a variazioni di indirizzo dovranno essere inoltrate utilizzando l'apposita scheda di variazione dei dati anagrafici pubblicata all'interno della rivista.

A questo numero, oltre ai componenti del comitato scientifico e della redazione, hanno contribuito:
L. Bozzini, G. Colombo,
R. Cuscito, L. De Fiore,
E. Donnarumma,
G.H. Guyatt, R. Joppi,
M.R. Luppino, E. Matarangolo,
T. Modena, P.A. Moro,
I. Pagano, P. Rossi,
P. Russo, L. Sottosanti

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 speri-

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: $[EER - CER]/CER$.

www.agenziafarmaco.it

EDITORIALE

Cosa dire quando il “nuovo” non innova?

Riviste mediche e media in generale danno grande risalto ai nuovi farmaci biotecnologici, alimentando le aspettative degli operatori sanitari e dei pazienti. Per tutti questi, un recente articolo pubblicato sul British Medical Journal deve essere risultato come una vera doccia fredda. L'analisi, intitolata *Disappointing biotech*¹, ha valutato il grado di innovatività e le prove di efficacia a supporto di questi nuovi farmaci ottenuti da DNA ricombinante o mediante altre biotecnologie. L'articolo prende in considerazione tutti i farmaci biotecnologici registrati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) dal 1995 (anno della sua costituzione) al 2003.

Ciò che risulta è che, nel periodo considerato, sono stati registrati 87 prodotti biotech, corrispondenti a 65 principi attivi, di cui 4 ad uso diagnostico. Dei 61 medicinali autorizzati a fini terapeutici:

- 15 rappresentano innovazioni terapeutiche, intendendo con ciò quei farmaci destinati al trattamento di patologie prive di terapia efficace oppure quelli che risultavano più efficaci dei trattamenti esistenti o attivi in pazienti con resistenze alle terapie già disponibili;
- 22 offrono vantaggi di natura non terapeutica rispetto a prodotti già esistenti: 10 in termini di maggiore sicurezza, in quanto privi di contaminazione virale o con ridotta capacità di indurre la formazione di anticorpi rispetto a quelli di origine estrattiva, e 12 in termini di convenienza, in quanto in grado di migliorare la compliance terapeutica (vaccini multipli; preparati somministrabili una volta alla settimana anziché trecinque volte);
- 24 sono da considerarsi farmaci *me-too*, cioè analoghi di prodotti già disponibili, nei cui confronti non è stato dimostrato alcun vantaggio. In questa categoria sono stati classificati anche principi attivi indagati con studi di superiorità rispetto al placebo (laddove fosse risultato dispo-

nibile un farmaco attivo) o di non inferiorità verso un comparatore attivo.

Secondo questo studio, peraltro in linea con lavori condotti da altri gruppi², circa il 20% dei prodotti biotecnologici registrati dall'EMA sembra costituire un'effettiva innovazione clinica.

Per i 15 farmaci giudicati innovativi, sono stati valutati anche gli aspetti metodologici degli studi inclusi nei dossier registrativi. In molti casi la sperimentazione è apparsa carente o quantomeno discutibile sul piano clinico: dose ottimale mal definita; impiego del placebo pur essendo disponibili comparatori attivi; ricorso a end point deboli o surrogati; utilizzo del disegno di non inferiorità; conduzione di studi in aperto senza randomizzazione; efficacia e sicurezza stimate con analisi per sottogruppi “post hoc” oppure in studi di fase II in assenza di confronto.

In questo contesto, il fatto che la legislazione non preveda che un farmaco debba essere approvato secondo i criteri rigidi di “progresso terapeutico” può indubbiamente rappresentare un limite. Tuttavia, l'autorità regolatoria ha la facoltà di richiedere i dati mancanti anche dopo aver concesso l'approvazione, e la nuova legislazione farmaceutica europea prevede che il mantenimento in commercio di specifici farmaci sia subordinato alla conduzione di ulteriori studi e alla fornitura di documentazione aggiuntiva da parte delle aziende (*conditional approval*).

Certamente rimane il problema di come comunicare correttamente i limiti di queste nuove terapie ai medici prescrittori, ai farmacisti e, in ultima analisi, ai pazienti. Troppo spesso i media accendono incautamente i riflettori sui medicinali biotecnologici, dando per assunto che si tratti di terapie innovative. Il termine “biotech” non è, come si vede da quest'analisi, una garanzia di migliore efficacia e sicurezza. Certamente, l'alto costo di questi nuovi farmaci deve far riflettere soprattutto i

sistemi sanitari nazionali che vogliono continuare a garantire un accesso universale alle terapie realmente efficaci.

Si tratterà, quindi, di far crescere il senso critico degli operatori sanitari per individuare le vere e le false novità, senza passare per chi vuole limitare terapie innovative, magari per motivi puramente di costo. **bif**

Bibliografia

1. Joppi R, Bertele' V, Garattini S. Disappointing biotech. *BMJ* 2005; 331: 895-7.
2. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 475-8.

Il Bollettino d'Informazione sui Farmaci nel tempo



PANORAMI E PERCORSI

Note, accordi e disaccordi

Ormai è passato quasi un anno dalla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale¹ delle nuove note limitative con cui l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) seleziona, tra le indicazioni terapeutiche registrate di alcuni farmaci, quelle che ritiene essenziali e, quindi, rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Come era prevedibile, a cominciare dalla loro entrata in vigore e durante questo arco di tempo, sono scaturite molte osservazioni, critiche e rimozioni, sotto certi aspetti stimolanti e utili per migliorare questo strumento regolatorio e renderlo sempre più efficiente.

In alcuni casi si è trattato, però, anche di critiche molto forti dell'operato della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) per cui riteniamo importante tornare sul metodo, oltre che sul merito, di questo provvedimento che rappresenta, comunque, il massimo tentativo finora approntato a livello nazionale di applicare, a criteri che limitano il rimborso dei farmaci da parte del SSN, un approccio valutativo basato sulle prove di efficacia (evidence based medicine).

Senza partire dalle "origini" delle note e dalla prima stesura, che poneva oggettivamente un problema di contenimento della spesa, la scelta di un organo regolatorio nazionale come l'AIFA di approfondire, per farmaci di cui è già stata approvata l'introduzione in commercio, l'adozione di alcune limitazioni, nasce dalla considerazione di alcuni aspetti presenti nell'ambito dell'area farmaceutica.

La necessità di uno strumento regolatorio, quali sono le note AIFA, risiede sostanzialmente nel cercare di rispondere alla doppia esigenza di garantire l'accesso a tutti i farmaci ritenuti essenziali ed efficienti per le malattie croniche ed epidemiologicamente rilevanti, e di assicurare la sostenibilità economica ed unitarietà del «sistema farmaco» nel nostro paese. Attualmente i medicinali vengono introdotti sul mercato europeo senza garantire un vantaggio rispetto alle scelte terapeutiche esistenti. Ciò obbliga i servizi sanitari che ambiscono ad assicurare una copertura universale a riesaminare, a livello nazionale, l'effettiva necessità della rimborsabilità di ogni specifica indicazione delle nuove molecole. In questo senso, le note sono uno strumento normativo

volto a definire gli ambiti di rimborsabilità di alcuni medicinali e nello stesso tempo un mezzo per promuovere un uso più appropriato dei farmaci.

Nel corso del tempo, infatti, le note hanno subito un'evoluzione nei contenuti e nelle finalità, sempre per tenere conto delle novità emerse sull'efficacia dei singoli farmaci o sulla presenza e frequenza di reazioni avverse.

In questo senso, tra gli strumenti che regolano l'accesso ai farmaci, le note, più di altre norme, si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia e sulle evidenze. Si fondano cioè sui risultati, criticamente valutati, di sperimentazioni cliniche randomizzate e, possibilmente, multiple.

La revisione periodica delle note risponde, quindi, appieno all'esigenza di aggiornare le limitazioni rispetto alle nuove evidenze disponibili nella letteratura scientifica.

Le note AIFA 2005

I criteri che hanno guidato l'adozione delle note si applicano ai seguenti casi:

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

Le note che non rispondevano a questi criteri sono state abolite.

In generale, le limitazioni sono state applicate nell'ambito delle indicazioni terapeutiche registrate delle singole specialità medicinali. Tuttavia, la nuova formulazione delle note ha adottato in maniera allargata questa regola, riportando indicazioni terapeutiche ampiamente utilizzate per quanto ancora ufficialmente *off-label*.

Tali "eccezioni" si possono trovare soltanto in note che necessitano di diagnosi e piano tera-

peutico. Quelle, quindi, che facilitano soltanto il rimborso di terapie già attuate nella pratica clinica e ritenute efficaci. In questo caso, come in passato, la scelta terapeutica rimane nell'ambito della responsabilità del medico curante.

Per tutti gli altri casi è, invece, utile ribadire quanto specificato nell'allegato introduttivo alle note, vale a dire che queste ultime non modificano le informazioni contenute nella scheda tecnica delle singole specialità medicinali. La produzione dei dati scientifici risulta, spesso, più veloce rispetto alla redazione da parte di organi regolatori di documenti adeguati e rispondenti a una medicina basata sulle prove di efficacia.

L'attuale versione delle note AIFA ha avuto una gestazione molto lunga in quanto nasce da un lavoro cominciato dalla Commissione Unica del Farmaco (CUF) 2000-2002, continuato con la CUF 2003-2004 e terminato con l'attuale CTS.

Il criterio adottato è stato quello di creare un clima di condivisione scientifica e culturale del «sistema note», capace di favorire una ragionata flessibilità d'uso delle note stesse e di evitare contrasti e rigidità applicative che potrebbero tradursi in disagi ed inconvenienti per i pazienti.

Sulla base di tali considerazioni sono stati svolti:

1. incontri propedeutici alla revisione con le organizzazioni professionali più rappresentative (Ordine dei medici e componenti mediche di medicina generale e ospedaliera, farmacisti privati e ospedalieri), finalizzati ad un confronto approfondito sulle questioni di carattere generale;
2. incontri propedeutici alla revisione con i rappresentanti dell'Agenzia Sanitaria per i Servizi Regionali per stabilire una uniformità di metodo e di contenuto fra «note AIFA» e «linee-guida nazionali» sui principali problemi della medicina generale;
3. incontro propedeutico alla revisione con i rappresentanti di Farmaindustria, finalizzato all'approfondimento di questioni generali e al tema dell'informazione sui farmaci;
4. presentazione e discussione del documento elaborato dalla CUF (e poi dalla CTS dell'AIFA) «Revisione delle note» con tutti i rappresentanti delle associazioni e delle istituzioni sopra indicate.

Nonostante gli sforzi descritti, rimane il problema per cui il «clima di condivisione del sistema note» non è stato unanimemente percepito dai medici di famiglia, principali destinatari e uti-

lizzatori delle limitazioni, che vedono ancora le note AIFA soltanto come strumento di limitazione della spesa farmaceutica e, anche se consultati attraverso le loro organizzazioni professionali nella fase di revisione, non si sentono realmente coinvolti nella scelta del «sistema note». Inoltre, le note non sono conosciute da larga parte dei medici specialisti e ospedalieri, i quali non le applicano né al momento della prescrizione ai loro pazienti privati, né quando prescrivono al momento della dimissione dei pazienti ospedalieri. Sono necessarie dunque un'accurata analisi critica di questo fenomeno e l'adozione di provvedimenti che risolvano il problema. Soprattutto perché sono i medici di medicina generale che si assumono l'onere della conflittualità con i pazienti, quando devono applicare le restrizioni previste dalle note alle prescrizioni suggerite da medici specialistici e ospedalieri. È auspicabile dunque una partecipazione più consapevole e responsabile dei rappresentanti dei medici di medicina generale, dei medici specialisti e dei medici ospedalieri all'interno dell'organo tecnico che redige le note.

Dalla loro entrata in vigore, le note hanno generato un intenso dibattito che ha visto schierate diversamente le varie società scientifiche e organizzazioni professionali. L'esito del dibattito, rispetto alle proposte di modifiche considerate necessarie per le note più «calde», è stato rielaborato dall'AIFA di concerto con le società scientifiche: Centro studi e ricerche in medicina generale (CSerMEG), Associazione italiana medici di famiglia (AIMeF), Associazione cultura medica interdisciplinare (AssCuMI), Associazione scientifica interdisciplinare e di medicina di famiglia e di comunità (AssIMeFaC) e Società nazionale aggiornamento medico interdisciplinare (SNAMID). Il risultato di questo confronto costituisce la base di partenza di un processo di riflessione sull'applicabilità e sul significato delle note stesse che l'AIFA vuole iniziare per rendere le note non solo uno strumento regolatorio di più agevole impiego nella pratica clinica, ma anche uno strumento culturale del quale possano avvantaggiarsi tutti i medici per impostare una terapia che tenga conto delle più recenti e accreditate prove scientifiche di efficacia, sicurezza e tollerabilità.

Un nuovo gruppo di lavoro

In questo contesto è stato costituito un gruppo di lavoro che permetterà di analizzare tutti gli

aspetti critici posti dall'applicazione delle note e proporre soluzioni e modifiche utili alla CTS nella continua fase di revisione delle note stesse. Il gruppo di lavoro è già attivo ed ha compiuto una ricognizione dei maggiori commenti e delle criticità legate ad ogni nota.

Si riportano di seguito i punti principali relativi alle note più discusse presenti sul tavolo del gruppo di lavoro, al fine di condividere con la massima trasparenza il dibattito in corso, tenendo conto degli aspetti sia operativi, sia normativi.

Nota 1

La versione della nota 1 pubblicata in G.U. il 4 novembre 2004 ha creato alcune difficoltà interpretative. La nota vuole indicare in maniera esplicita le categorie di pazienti ad alto rischio di complicanze gravi del tratto gastrointestinale per le quali l'uso di inibitori di pompa e dell'analogo delle prostaglandine, misoprostolo, conferisce una provata gastroprotezione. Sulla base dei dati dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) risulta infatti che l'utilizzo di questi farmaci avviene spesso interpretando in maniera "allargata" queste categorie. Per tale motivo, si è pensato di introdurre nel testo della nota, in maniera ancora più esplicita, alcuni fattori che, secondo la CTS, non rappresentano da soli una giustificazione all'utilizzo dei farmaci gastroprotettori. In particolare, ha suscitato vive polemiche l'inclusione tra questi del fattore età. È noto che l'età avanzata è spesso un fattore di rischio che porta con sé comorbidità e cotrattamenti. La forma in cui la nota è stata scritta ha fatto erroneamente intendere di non riconoscere il peso dell'età nell'aumento del rischio di sanguinamento in pazienti in trattamento con FANS. Bisogna a questo proposito osservare che non vi sono evidenze chiare di un miglioramento del rischio di sanguinamento a seguito dell'utilizzo di questi farmaci in pazienti semplicemente anziani. In ogni caso, nella nuova stesura della nota si è preferito limitare alla parte "Motivazioni e criteri applicativi" l'esplicitazione di tali concetti e semplificare il testo principale (*executive summary*) eliminando nella parte "cogente" il riferimento ai fattori di "non rischio".

Un'altra obiezione alla nota 1 riguarda una potenziale incongruenza rispetto alla nota 48 (farmaci antiulcera) che tratta dell'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori*. In realtà, le due note non vanno lette contemporaneamente, in quanto la prima si riferisce ad un trattamento per la protezione da eventuali complicazioni gastrointe-

stinali in pazienti che usano FANS, mentre la seconda al trattamento di pazienti con ulcera duodenale o gastrica. Alcune delle specialità medicinali prescrivibili con la nota 48 non contengono tutte le indicazioni limitative della nota 1. In questi casi, come in passato e secondo quanto specificato nella parte introduttiva del documento, ogni medicinale deve essere utilizzato secondo le indicazioni autorizzate e riportate in scheda tecnica.

Nota 3

La nota 3 è stata introdotta in seguito alla revisione da parte della CTS della rimborsabilità dei farmaci impiegati nella terapia del dolore. La predetta nota attualmente regola la rimborsabilità del tramadolo ai pazienti affetti da dolore lieve e moderato in corso di patologia neoplastica o degenerativa e sulla base delle eventuali disposizioni regionali. L'associazione codeina + paracetamolo, in un primo tempo inclusa nella nota 3, è a carico del SSN per il trattamento del dolore severo nei pazienti affetti da patologia neoplastica o degenerativa⁷.

Nota 13

La nota 13 rappresenta una delle vere novità dell'aggiornamento delle note AIFA, soprattutto per quanto riguarda l'utilizzo di nuove Carte del rischio cardiovascolare e per un progetto di *outcome research* a cui la nota stessa è stata associata. Innanzitutto è bene precisare che le Carte del rischio del Progetto Cuore non nascono in funzione della nota 13, ma sono uno strumento utile alla sua concreta applicazione. Diversi quesiti hanno riguardato il corretto utilizzo delle Carte in soggetti anziani senza considerare che tutte le carte del rischio fino ad ora pubblicate non tengono conto di questa sottopopolazione. Attualmente, infatti, non è possibile calcolare il rischio in età superiore ai 69 anni in quanto non vi sono in merito dati italiani rappresentativi. Il Progetto Cuore ha già arruolato nuove coorti per aggiornare il rischio e ampliarlo fino a 75 anni ma bisogna, comunque, tenere presente che a questa età i fattori di rischio hanno un ruolo predittivo differente rispetto al ruolo identificato nella popolazione utilizzata per la stesura delle Carte. In pratica, così come specificato nell'ultima versione della nota⁸, per i pazienti con età superiore a quella indicata nelle carte, l'appropriatezza della terapia sarà valutata direttamente dal medico, caso per caso, sulla base dell'età biologica, della comorbidità, dell'utilizzo di altri farmaci, della capacità fisica e cognitiva del paziente, ecc., come è avvenuto sempre

in passato. In questo caso, forse più che in altri, è importante una lettura "intelligente" delle note; le Carte di rischio sono uno strumento per facilitare l'applicazione pratica della nota 13 e non possono diventare esse stesse una ulteriore limitazione alla prescrizione. Altre obiezioni hanno riguardato la scelta di identificare il rischio elevato di un primo evento cardiovascolare introducendo la soglia del 20% a 10 anni, e di legare questo rischio all'indicazione del trattamento in prevenzione primaria con le statine. Si tratta evidentemente di una scelta arbitraria, ma non per questo casuale in quanto adottata in precedenza da diverse linee guida internazionali. Bisogna notare, inoltre, che analisi effettuate su database regionali mostrano come il numero dei pazienti sottoponibili a trattamento seguendo le nuove indicazioni della nota non differisce da quello dei pazienti trattati attualmente. Diversi saranno invece sicuramente i pazienti trattati secondo le nuove indicazioni. Si dovrebbe passare infatti da utilizzatori sporadici, e spesso non a rischio, a pazienti effettivamente a rischio per i quali si dovrà programmare un trattamento per un lungo periodo. In ogni caso, per verificare sul campo quanto tali nuove indicazioni rispondano effettivamente ai bisogni terapeutici in medicina generale, la nota 13 è stata collegata ad un progetto di ricerca che sarà in grado di dare indicazioni più precise riguardo a queste scelte. Per quanto riguarda le dislipidemie familiari, la nota comprende le diverse situazioni che le descrivono, inclusa quella della carenza di lipasi epatica. La scelta di non includere i fibrati tra le opzioni terapeutiche utili all'ipertrigliceridemia è legata al fatto che la CTS dell'AIFA non ha ritenuto abbastanza solidi gli studi a disposizione da sostenere la loro rimborsabilità. Vi sono ormai abbastanza evidenze che indicano come sia possibile ottenere un favorevole profilo di beneficio/rischio per un abbassamento della colesterolemia LDL del 30-40% rispetto ai valori basali. Va ricordato che la riduzione del 30-40% dei valori di colesterolemia LDL basali è raggiungibile con dosi tradizionali delle statine in commercio (atorvastatina 10 mg, pravastatina 40 mg, simvastatina 20-40 mg, rosuvastatina 10 mg, fluvastatina 40-80 mg). Al contrario non ci sono evidenze sufficienti che indichino una superiorità dell'utilizzo di alti dosaggi di statine. Un trattamento capace di ridurre la colesterolemia LDL di oltre il 50% (come quello ottenibile con atorvastatina 40 mg o più e rosuvastatina 40 mg) merita ulteriori verifiche sperimentali, soprattutto in termini di sicurezza a lungo termine. A ciò si aggiunge la necessaria cautela legata anche

alle recenti evidenze sui rischi che questi farmaci comunque comportano⁹. La nota non tiene conto della sindrome metabolica, ma questo aspetto manca anche nelle altre Carte del rischio. D'altra parte non ci sono ancora definizioni precise di come si possa farmacologicamente effettuare una prevenzione degli eventi cardiovascolari in questi soggetti. Al riguardo non esistono nemmeno protocolli delle autorità regolatorie (EMA, FDA) su come studiare farmaci per questa indicazione. Dal punto di vista clinico, l'unico approccio ragionevole rimane: (I) modificazione dello stile di vita del paziente (veramente essenziale in questo caso); (II) valutazione classica del rischio globale; (III) trattamento farmacologico se il rischio è elevato. Dal punto di vista tecnico è bene precisare che il software presente sul sito del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it) differisce nei risultati per precisione da quelli ottenibili dalle Carte del rischio cartacee, in quanto il primo tiene conto anche di altri due fattori importanti per la valutazione precisa del rischio: HDL-colesterolemia e terapia antipertensiva. Evidentemente è stato tenuto conto che, per quanto sia suggeribile utilizzare lo strumento più completo, non ancora tutti i medici hanno a disposizione in ambulatorio un collegamento Internet.

Nella nota è stata recentemente apportata un'ulteriore modifica^{10,11} riguardante l'inserimento del principio attivo lovastatina e dell'associazione simvastatina + ezetimibe per il trattamento delle dislipidemie familiari e ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta nei termini specificati dalla nota stessa. La prescrizione della predetta associazione richiede la diagnosi e la redazione del piano terapeutico da parte di centri specializzati individuati dalle singole regioni.

Nota 30-bis

È riferita alla rimborsabilità del fattore di crescita leucocitario pegfilgrastim per quei pazienti affetti da neutropenia da chemioterapia con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche.

Nota 58

La prima versione delle note AIFA¹ riportava l'abrogazione della nota 58, relativa all'ossigeno terapeutico. Nella seduta del 14-15 dicembre 2004, la CTS dell'AIFA ha deciso di reintrodurre la nota secondo le disposizioni vigenti prima dell'entrata in vigore della determinazione del 29 ottobre 2004.

Nota 66

La concedibilità per i FANS nel dolore oncologico non è una novità di quest'ultima revisione e stupiscono i quesiti al riguardo. Tuttavia è vero che non tutte le schede tecniche riportano questa indicazione terapeutica. Non si tratta, comunque, di un utilizzo *off-label*, in quanto molte schede tecniche indicano la possibilità di utilizzare questi farmaci per il dolore. In pratica, però, questo non limita affatto la prescrizione di tali farmaci nel dolore oncologico così come per altre indicazioni dove è necessario un supporto analgesico. Anche in questo caso, vale l'indicazione di rifarsi alle schede tecniche delle singole specialità.

Nota 74

L'interpretazione della nota è stata trascinata nel mezzo di una discussione ben più ampia riguardante la fecondazione assistita. In realtà, la nota pone sostanzialmente dei problemi di sicurezza per le donne che assumono alte dosi di questi farmaci e, per tale ragione, viene raccomandata una dose soglia per ciclo terapeutico non superiore a 12.600 UI/paziente. Ciò non significa limitare il numero dei cicli né tanto meno mirare ad un risparmio di spesa. Infatti, gli strumenti di contenimento della spesa per questi medicinali sono affidati ad altri mezzi (tetto di spesa). Un ulteriore approfondimento del tema è stato sottoposto all'attenzione della CTS che, nella seduta del 14-15 dicembre 2004, ha deciso di dare una diversa struttura alla nota 74. Nella parte "cogente" della nota⁸, infatti, vengono eliminati i riferimenti ai dosaggi di FHS per ciclo e per paziente, sia per l'infertilità femminile sia per l'infertilità maschile. I suggerimenti relativi ai dosaggi sono stati inseriti nelle "Motivazioni e criteri applicativi".

Nota 78

I dubbi relativi alla corretta applicazione di questa nota sollevano il problema della diagnosi e del piano terapeutico. A questo proposito è bene specificare che tale percorso prescrittivo è stato originariamente introdotto proprio per avere una traccia precisa del fenomeno dell'induzione prescrittiva da parte della medicina specialistica sulla medicina generale. In questo caso la definizione di una diagnosi e di un piano terapeutico anche da parte della specialistica privata esponeva il paziente alla necessità di doversi fare carico di parte dell'assistenza che garantiva alla fine la prescrizione. In merito al comportamento da adottare per i pazienti già in trattamento con i

farmaci antiglaucoma, la disposizione non è da intendersi come retroattiva: ai pazienti già in trattamento alla data di entrata in vigore delle note è stato consentito di proseguire la terapia secondo le modalità in essere. La nota, quindi, si applica ai nuovi casi e ai controlli presso le strutture sanitarie delle Aziende sanitarie o comunque dei centri abilitati alla prescrizione individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome.

Nota 79

Nella nota è stato approvato^{10,11} l'inserimento del ranelato di stronzio per la cura delle donne che non tollerano il trattamento con bifosfonati o in cui quest'ultimo è controindicato (G.U. n. 255 del 2/11/2005).

Nota 84

Per i pazienti immunodepressi la prescrizione dei farmaci attivi sui virus erpetici, quali aciclovir, famciclovir, valaciclovir, brivudin, è rimborsata dal SSN per tutte le relative indicazioni terapeutiche autorizzate. Pertanto, la nota 84 fissa delle limitazioni sulla rimborsabilità dei farmaci attivi sui virus erpetici relativamente ai soggetti immunocompetenti.

PHT

Il provvedimento delle note contiene anche le nuove indicazioni relative all'applicazione della distribuzione diretta. Anche in questo caso vi sono state delle incomprensioni che rendono necessario precisare che la distribuzione diretta o altre forme di distribuzione individuate dalle Regioni non modificano né il regime di rimborsabilità, né quello di dispensazione dei medicinali inclusi nella lista del PHT, come indicato nei rispettivi decreti di autorizzazione all'immissione in commercio delle singole formulazioni.

Prospettive

Le nuove note AIFA hanno aperto un dibattito vivace e critico nell'ambito della medicina generale e delle società scientifiche. Affinché l'applicabilità e il trasferimento delle note in medicina generale diventino realmente un sistema di condivisione e non di conflittualità, è stato istituito un gruppo di lavoro multidisciplinare, composto da rappresentanti della CTS, delle Regioni, da medici di medicina generale e farmacisti.

Scopo di tale gruppo di lavoro è di portare all'attenzione della CTS dell'AIFA le varie problematiche

relative alle note in termini di valutazione della loro applicabilità alla pratica clinica ambulatoriale e di condivisione con tutti gli attori coinvolti: prescrittori, settori farmaceutici e pazienti.

Il processo continuo di revisione delle note AIFA deve essere portato avanti in un'ottica di condivisione scientifica e culturale del «sistema note», capace di favorire una ragionata flessibilità d'uso delle note stesse al fine di evitare contrasti e rigidità applicative che potrebbero tradursi in disagi ed inconvenienti per i pazienti.

In quest'ottica uno dei principali sforzi che dovrà essere portato avanti è il reale coinvolgimento dei medici di medicina generale, principali destinatari e utilizzatori delle note, nonché dei medici ospedalieri e specialisti. **bf**

Il presente documento è stato elaborato, discusso e condiviso dal seguente gruppo di lavoro:

M. Carruba¹, D. Melchiorri¹, G. Palmieri¹, F. Rossi¹, L. Patreggiani², O. Brignoli³, F. Corti⁴, W. Marrocco³, A. Addis⁵, C. Gualano⁵, C. Manfra⁵, A. Rosselli⁶.

¹Commissione Tecnico-Scientifica AIFA (CTS);

²Centro collegamento AIFA-Regioni;

³Società Italiana di Medicina Generale (SIMG);

⁴Federazione Italiana Medici di Famiglia (FIMMG);

⁵Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);

⁶Commissione Terapeutica Regione Toscana.

Bibliografia

1. Determinazione 29 ottobre 2004. Note AIFA (revisione delle Note CUF). G.U. n° 259 del 4/11/2004. Suppl. Ord. n.162.
2. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale OsMed, anno 2004.
3. Farmacovigilanza News n° 1 2003.
4. Farmacovigilanza News n° 2 2003.
5. Farmacovigilanza News n° 5/6 2004.
6. Terapie antipertensive a confronto. La realtà italiana dopo lo studio ALLHAT. Bollettino d'Informazione sui farmaci 2004; 1: 27-32.
7. Determinazione 9 marzo 2005. Rettifica alla determinazione 23 dicembre 2004 recante "Riclassificazione della specialità medicinale Co-Efferalgan" ai sensi dell'art. 8, comma 10, della Legge 24 dicembre 1993, n°537. G.U. n° 65 del 19/03/2005.
8. Determinazione 23 dicembre 2004. Modifica della determinazione AIFA 29 ottobre 2004 concernente Note AIFA 2004 (revisione delle note CUF). G.U. n° 305 del 30 dicembre 2004.
9. www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/notainfo.jsp?id=40
10. Determinazione 27 ottobre 2005. Modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004, recante: "Note AIFA 2004" (revisione delle Note CUF). G.U. n° 255 del 02/11/2005.
11. Annullamento e sostituzione della determinazione 27 ottobre 2005, recante: "Modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004 "Note AIFA 2004 (revisione delle Note CUF)". G.U. n° 269 del 18/11/2005.

a proposito di...

NOTE AIFA 13 e 79

L'AIFA ha provveduto ad aggiornare le note 13 e 79, a seguito dell'autorizzazione all'immissione in commercio di prodotti medicinali contenenti associazione fissa a base di ezetimibe e simvastatina, nonché di prodotti medicinali contenenti lovastatina relativamente alla nota 13, e a seguito dell'autorizzazione all'immissione in commercio di prodotti medicinali contenenti ranelato di stronzio relativamente alla nota 79. Il nuovo testo delle note è stato pubblicato nella G.U. n. 269 del 18 novembre 2005: Determinazione 14 novembre 2005: annullamento e sostituzione della determinazione 27 ottobre 2005, recante: «Modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004 "Note AIFA 2004 (revisione delle Note CUF)"».

Per quanto concerne la nota 13, la prescrizione dell'associazione ezetimibe e simvastatina e di lovastatina sarà a carico del SSN limitatamente ai pazienti affetti da:

- dislipidemie familiari
- ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, nei soggetti indicati in nota.

La prescrizione e la rimborsabilità dell'associazione ezetimibe e simvastatina sono consentite solo su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende sanitarie.

Per quanto concerne la nota 79, la prescrizione di ranelato di stronzio sarà a carico del SSN per il trattamento delle lesioni osteoporotiche limitatamente alle condizioni indicate in nota e solo nelle donne che non tollerano il trattamento con bifosfonati o in cui il trattamento con bifosfonati è controindicato.

Regolamento europeo dei farmaci pediatrici

La popolazione pediatrica è un gruppo vulnerabile che si differenzia dagli adulti per caratteristiche fisiologiche, psicologiche e di sviluppo. Questo rende particolarmente importante la ricerca di medicinali orientata in funzione dell'età e dello sviluppo. Ad oggi, oltre il 50% dei medicinali impiegati per il trattamento dei bambini in Europa non è stato studiato, né autorizzato per uso pediatrico^{1,2}. La salute e la qualità di vita dei bambini possono quindi subire le conseguenze della mancata sperimentazione e autorizzazione dei medicinali per tale uso. Ai piccoli pazienti, molto di frequente, vengono somministrati farmaci concepiti per gli adulti, semplicemente a dosi ridotte, senza considerare che l'organismo dei più piccoli li assorbe o li elimina in maniera diversa, o sviluppa effetti secondari particolari. I bambini hanno bisogno di composizioni farmaceutiche differenti da quelle per gli adulti, non soltanto per una tolleranza migliore, ma anche ai fini di una maggiore efficacia. Poche industrie farmaceutiche, tuttavia, producono medicinali specifici destinati ai bambini poiché gli studi clinici sono più difficili e i tempi per la loro messa a punto più lunghi.

In questo contesto l'Unione Europea ha deciso di dotarsi di mezzi efficaci per sostenere lo sviluppo dei medicinali pediatrici e colmare questa carenza nel settore della sanità pubblica. A questo proposito, il Consiglio Europeo con la Risoluzione del 14 dicembre 2000 ha invitato la Commissione Europea a presentare proposte sotto forma di incentivi, misure di regolamentazione o altre misure di sostegno in tema di ricerca clinica e sviluppo, affinché i medicinali nuovi e quelli commercializzati destinati alla popolazione pediatrica siano ad essa del tutto adeguati.

Il 9 dicembre 2005, il Consiglio dei Ministri della Salute della Unione Europea ha adottato tale proposta di regolamento europeo sui medicinali per uso pediatrico, che può passare ora al Parlamento Europeo ed entrare in vigore al più tardi nel 2007.

La proposta approvata si basa sulle esperienze acquisite nell'ambito dell'attuale quadro normativo in Europa per i medicinali e sulle indicazioni circa le prescrizioni e gli incentivi per i medicinali pediatrici della legislazione statunitense e del regolamento dell'Unione Europea sui medicinali orfani.

Tale proposta è direttamente correlata ai seguenti atti legislativi comunitari che disciplinano:

- il quadro regolamentare per i medicinali³,
- l'istituzione dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA)⁴,
- la regolamentazione ed esecuzione della sperimentazione clinica nella Comunità⁵,
- la designazione di medicinali orfani in ambito comunitario e incentivi volti a promuoverne lo sviluppo⁶.

In tal modo si istituisce un quadro normativo specifico ed eventuali ulteriori disposizioni saranno adottate dalla Commissione sotto forma di linee-guida, previa consultazione degli Stati membri, dell'EMA e degli enti coinvolti.

La proposta di regolamento risulta, dunque, articolata sulle seguenti tematiche:

• *Comitato pediatrico e Piani di Indagine Pediatrica*

Il regolamento istituisce un Comitato multidisciplinare provvisto di competenze in tutti gli aspetti connessi ai medicinali per uso pediatrico, che sarà l'organo responsabile della valutazione e dell'approvazione dei Piani di Indagine Pediatrica (PIP). Questi programmi di ricerca e sviluppo mirano ad acquisire i dati necessari per determinare le condizioni in cui un medicinale possa essere autorizzato per uso pediatrico. I pareri del Comitato sono pubblici, analogamente ai PIP che vengono ad esso sottoposti dalle industrie farmaceutiche al fine di beneficiare del prolungamento della validità dei brevetti.

Nel valutare i PIP, il Comitato deve considerare due principi fondamentali:

- gli studi clinici dovranno essere realizzati solo se presentano potenziali benefici terapeutici per la popolazione pediatrica, onde evitare la duplicazione degli studi;
- le esigenze per la realizzazione degli studi sulla popolazione pediatrica non dovranno causare ritardi nell'autorizzazione dei medicinali per altre popolazioni.

• *Deroghe*

Il regolamento prevede che venga stilato un elenco di deroghe per determinati medicinali e

classi medicinali, in quanto non tutti i medicinali sviluppati per gli adulti saranno adatti ai bambini o necessari per la terapia pediatrica. Tra l'altro, occorrerà evitare di realizzare su tale popolazione studi non necessari.

• **Autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico**

Al fine di creare uno strumento per fornire incentivi ai medicinali non protetti da brevetto, viene proposto un nuovo tipo di autorizzazione all'immissione in commercio: l'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico, l'AICUP, che si avvarrà delle attuali procedure di autorizzazione all'immissione in commercio, ma è destinata in maniera specifica ai medicinali sviluppati esclusivamente per uso pediatrico.

• **Gli incentivi**

Per garantire lo sviluppo di nuovi farmaci (o indicazioni terapeutiche, o forme farmaceutiche nuove o vie di somministrazione) e l'immissione sul mercato di specialità di prodotti specificamente sviluppati e valutati per l'età pediatrica, è stato proposto un meccanismo di incentivi per le aziende produttrici che permetta di sviluppare ricerche e studi clinici appositi, senza ritardare l'introduzione di farmaci la cui documentazione sia già pronta per conseguire la registrazione. Per incoraggiare l'industria farmaceutica a intraprendere questa strada, la soluzione ipotizzata è di prolungare di sei mesi la validità dei brevetti o certificati di protezione complementare di cui beneficino.

• **Proroga dell'esclusiva di mercato per i medicinali orfani**

I medicinali orfani, destinati a trattare malattie rare, potranno beneficiare dell'esclusiva commerciale per dodici anni (al posto di dieci) se concepiti specificamente per i bambini.

• **Promozione della ricerca**

Viene ritenuto indispensabile che ci sia un forte e diffuso supporto alla ricerca nel campo farmacologico per l'infanzia. Si richiede l'istituzione, a decorrere dall'anno seguente l'adozione del regolamento, di un programma europeo specifico per la ricerca sui medicinali a favore dei bambini: MICE (*Medicines Investigations for the Children of Europe*).

Si prevede, altresì, che, qualora sei anni dopo l'entrata in vigore del regolamento la nuova legislazione non avesse prodotto gli effetti sperati, la Commissione sarà invitata a stilare un bilancio teso a modificare la normativa.

• **Informazioni sull'uso di medicinali in campo pediatrico**

Al fine di individuare le priorità per la ricerca pediatrica, il Comitato istituisce un inventario delle esigenze terapeutiche sulla base dei dati raccolti e resi disponibili dagli Stati membri su tutti gli impieghi attuali dei medicinali nella popolazione pediatrica. Due anni dopo l'entrata in vigore della normativa, l'inventario dei bisogni terapeutici dovrebbe essere aggiornato al fine di stabilire le priorità in materia di ricerca.

Per ottimizzare gli sforzi, poi, il regolamento prevede di costituire, con il patrocinio dell'EMA, una rete europea delle reti nazionali ed europee esistenti, di ricercatori e di centri con competenza specifica in campo pediatrico.

È importante che gli studi e le sperimentazioni previste e realizzate dai PIP vengano portate a conoscenza non solo del soggetto titolato a dare l'autorizzazione all'immissione sul mercato di farmaci, ma anche del Comitato pediatrico, che ne ha approvata la relativa richiesta, e di tutti gli organismi che operano nel campo della ricerca e delle sperimentazioni cliniche. Lo scopo è quello di massimizzare i risultati delle ricerche e, ovviamente, di evitare duplicazioni, migliorando in generale la disponibilità di informazioni sull'uso di medicinali nei bambini. **bif**

Bibliografia

1. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.
2. Choonara I, Dunne J. Licensing of medicines. *Arch Dis Child* 1998; 78: 402-3.
3. Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001. G.U. L. 311 del 28/11/2001.
4. Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004. G.U. L. 136 del 30/4/2004.
5. Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001.
6. Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio. G.U. L. 18 del 22/1/2000.

Codice comunitario sui medicinali: le novità

Nel 2001 i testi normativi comunitari relativi ai farmaci ad uso umano sono stati tra loro integrati e consolidati in un'unica direttiva, la 83/2001¹, recante un "Codice comunitario relativo ai medicinali ad uso umano", in fase di recepimento da parte dello Stato italiano.

Successivamente modificato ed integrato da nuove Direttive, quali la Direttiva 2004/24/CE² e la Direttiva, 2004/27/CE³, il Codice comunitario copre oggi la maggior parte degli aspetti regolatori del farmaco, essendo ormai poche le disposizioni non incluse e disciplinate da altre normative specifiche (ad esempio quelle concernenti la sperimentazione clinica dei medicinali).

Accanto a regole note, alcune delle quali sono state aggiornate, il Codice comunitario introduce elementi di novità che verranno brevemente descritti.

Definizione di medicinale

La nuova definizione di medicinale, che deriva da diversi fattori, tra i quali sono rilevanti, ad esempio, l'introduzione di nuove terapie (terapia genica, radiofarmaci, ecc.) e lo sviluppo di prodotti definiti "di frontiera" tra il settore dei medicinali ed altri settori che spesso sfuggono alle normative esistenti, include il tipo di azione esercitato, e non fa più riferimento alle specialità medicinali.

Medicinale è:

- a) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; o
- b) ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

Ambito di applicazione della normativa

La Direttiva comunitaria si applica ai medicinali per uso umano destinati ad essere immessi in commercio negli Stati membri, preparati industrialmente o nella cui fabbricazione interviene un processo industriale.

Costituisce una novità il fatto che la Direttiva si applica anche a quei prodotti che rientrano nella definizione di medicinale, ma eventualmente anche nella definizione di altri prodotti regolamentati.

"In caso di dubbio, se un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, può rientrare contemporaneamente nella definizione di 'medicinale' e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa comunitaria, si applicano le disposizioni del presente decreto".

Anche la Corte di Giustizia delle Comunità Europee si è espressa negli stessi termini⁴: "Ad un prodotto che soddisfi sia i requisiti per essere una derrata alimentare sia quelli per essere un medicinale, si applicano le disposizioni del diritto comunitario specificamente concernenti i medicinali".

Documentazione per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)

La Direttiva prevede l'ampliamento della documentazione che le aziende devono presentare a supporto della domanda di registrazione dei medicinali. In particolare le aziende dovranno produrre:

- una valutazione dei rischi che il medicinale potrebbe comportare per l'ambiente ed eventuali contromisure volte a limitare l'impatto ambientale. L'azienda dovrà fornire, inoltre, le indicazioni per l'eliminazione dei residui. Ad esempio alcuni prodotti transdermici potrebbero ancora contenere una quota di principi attivi quando, al termine del periodo previsto, vengono sostituiti ed eliminati dal paziente con i rifiuti;

- una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza; certificazione relativa alla presenza di un responsabile qualificato per la farmacovigilanza e descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio che sarà realizzato dall'azienda stessa. Il sistema di gestione dei rischi, Risk Management System, è costituito da un insieme di attività volto ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi relativi ai prodotti medicinali. Tali attività vengono implementate attraverso il Risk Management Plan che diventa parte costituente del dossier di registrazione. La valutazione del rischio e la prevenzione dei segnali diventano quindi fondamentali fin dalle fasi di sviluppo del farmaco e vengono condotte per tutta la durata della vita del farmaco, con superamento della prassi finora seguita di valutazione dei rischi a seguito dell'identificazione di un segnale;
- il foglio illustrativo del medicinale che dovrà tenere conto delle consultazioni dell'azienda con categorie di pazienti. È sancito l'obbligo di condurre dei test per verificare il livello di leggibilità del foglio (*user testing*).

Procedure per l'AIC

Per quanto attiene alle procedure di AIC vengono introdotte:

- disposizioni speciali relative ai medicinali omeopatici;
- disposizioni speciali relative ai medicinali vegetali tradizionali;
- autorizzazioni subordinate a condizioni: in circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, l'autorizzazione può essere rilasciata solo se il richiedente ottempera a determinate condizioni, per lo più connesse ad aspetti di sicurezza, e il mantenimento dell'autorizzazione è legato al riesame annuale. Inoltre, l'elenco delle condizioni a cui l'azienda deve sottostare è reso immediatamente accessibile al pubblico unitamente alle date di esecuzione e alle relative scadenze per l'adempimento;
- istituzione di un gruppo di coordinamento per l'esame di tutte le questioni inerenti l'AIC di un medicinale in due o più Stati membri secondo le procedure di mutuo riconoscimento e nazionali.

Mantenimento dell'AIC e rinnovi

L'AIC di un medicinale può essere rinnovata dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio effettuata dall'autorità regolatoria competente. A tal fine, il titolare dell'AIC fornisce all'autorità, almeno sei mesi prima della scadenza della validità dell'autorizzazione, una versione aggiornata del dossier di autorizzazione del medicinale relativa a tutti gli aspetti attinenti alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia, comprensiva di tutte le variazioni apportate dopo il rilascio dell'AIC.

Dopo il primo rinnovo, l'AIC ha validità illimitata (in passato il rinnovo era obbligatorio ogni cinque anni), salvo che l'autorità competente decida, per motivi giustificati connessi alla farmacovigilanza, di procedere a un ulteriore rinnovo di durata quinquennale.

Dopo il primo rinnovo le aziende sono, infatti, tenute a presentare i Rapporti Periodici di Sicurezza (PSUR) ogni tre anni indipendentemente dalle procedure amministrative legate al rinnovo. In tal modo si determina una più regolare e specifica revisione del profilo di sicurezza.

Indipendenza e trasparenza delle valutazioni

Vengono introdotti obblighi relativi alla trasparenza: le autorità dovranno rendere accessibili al pubblico i propri regolamenti, gli ordini del giorno e i verbali delle riunioni delle Commissioni di esperti, nonché i pareri formulati corredati delle votazioni e delle opinioni di minoranza.

Altri obblighi per le aziende

Le aziende sono tenute a comunicare immediatamente all'autorità competente i divieti o le restrizioni imposti dalle autorità di qualsiasi paese nel quale il medicinale è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del farmaco interessato. Inoltre, l'azienda non può comunicare al pubblico informazioni su problemi di farmacovigilanza relativamente al proprio medicinale autorizzato senza preventivamente o contestualmente darne notifica alle autorità competenti.

In linea generale si può ritenere che una maggiore attenzione ai problemi di sicurezza rappresenti, direttamente o indirettamente, il comune denominatore delle diverse modifiche apportate dal Codice alle Direttive finora in vigore. Rischi potenziali e segnali di allarme non dovrebbero più rappresentare una sorpresa per aziende, autorità e pubblico in generale (considerata anche la maggiore trasparenza degli atti prevista dal Codice), ma dovrebbero rientrare nella gestione preventiva ed ordinaria del farmaco. Anche il mantenimento dell'AIC, superato il primo rinnovo, rimane affidato alle valutazioni di farmacovigilanza.

Il corretto svolgimento delle attività regolatorie appare quindi ancor più vincolato ad un'adeguata farmacovigilanza e ciò può av-

venire soltanto attraverso un continuo e mirato potenziamento dei sistemi nazionali di farmacovigilanza. **bif**

Bibliografia

1. Direttiva 2001/83/CE (G.U. dell'Unione Europea: L. n. 311 DEL 28/11/2001) recante un Codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.
2. Direttiva 2004/24/CE (G.U. dell'Unione Europea: L. n. 136 del 30/04/2004) che modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, la direttiva 2001/83/CE recante un Codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.
3. Direttiva 2004/27/CE (G.U. dell'Unione Europea: L. n. 136/34 del 30/04/2004) che modifica la Direttiva 2001/83/CE recante un Codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.
4. Sentenza del giorno 9 giugno 2005. Corte di Giustizia delle Comunità Europee. Cause riunite C-211/03, C- 299/03, C-316/03, C-318/03.

a proposito di...

Uso improprio di fosfatidilcolina

Recentemente sono pervenute all'ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA segnalazioni relative all'uso improprio di Lipostabil, farmaco a base di fosfatidilcolina, per indicazioni mai autorizzate. Si tratta principalmente di usi cosmetici.

Il farmaco risulta autorizzato e in commercio in Italia nella forma orale (compresse da 110 mg e 200 mg). Il produttore ha però recentemente comunicato la sospensione dalla vendita, e quindi il prodotto rimarrà in circolazione fino ad esaurimento scorte. L'indicazione autorizzata in questo caso è: "Ipertrigliceridemie ed ipercolesterolemie di tipo IV, IIb, IIa".

La forma endovena (5 fl 5ml 250 mg), quella che viene utilizzata in maniera off-label – per indicazioni estetiche – risulta invece ritirata dal commercio, sempre per decisione della ditta produttrice, dal 20/5/2004. In questo caso l'indicazione autorizzata è: "Profilassi e terapia dell'embolia gassosa".

A tutt'oggi non risulta depositato e pertanto autorizzato alcun materiale informativo, né risultano autorizzati dall'AIFA convegni o corsi su farmaci contenenti il principio attivo fosfatidilcolina. Nonostante ciò su Internet è possibile trovare diverso materiale che sponsorizza comunque un uso improprio del farmaco. Si raccomanda pertanto di diffidare di qualsiasi tipo di informazione che presenti tale medicinale come utile per usi terapeutici e/o cosmetici.

Il problema non è solo italiano, tant'è che sul sito dell'Agenzia dei farmaci inglese, sono state pubblicate, in data 18/10/05, delle domande e risposte sull'uso improprio di lipostabil e di altri farmaci ad esso simili (www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2018126&ssTargetNodeId=221).

BENE, BRAVO, BIF!

La rubrica "BENE, BRAVO, BIF!", inaugurata in questo numero del Bollettino d'Informazione sui Farmaci, nasce con lo scopo di affrontare temi approfonditi in un articolo di particolare interesse, pubblicato su riviste scientifiche internazionali nel corso dei due mesi precedenti. Il tema trattato viene presentato attraverso un'intervista al primo autore dello stesso articolo.

Studi controllati randomizzati interrotti per benefici: usare con cautela

Recentemente è apparso su *Jama*¹ un articolo che riporta i risultati di una revisione sistematica sulle sperimentazioni controllate randomizzate (RCT) che vengono interrotte per benefici prima della conclusione prevista dal disegno sperimentale e per le quali, spesso, non viene riportato il motivo specifico dell'interruzione. Riportiamo l'intervista a Gordon H. Guyatt*, uno degli autori dell'articolo, e i riassunti in italiano e inglese della revisione sistematica per capire meglio i motivi per cui spesso gli RCT vengono interrotti precocemente e, soprattutto, perché questi studi sono così importanti per la pratica clinica.

L'intervista



Intervista a Gordon H. Guyatt*

Da cosa è dipeso il vostro interesse per gli studi controllati randomizzati (RCT) interrotti per benefici prima della conclusione prevista dal disegno sperimentale?

I medici hanno difficoltà nell'interpretazione dei risultati degli RCT interrotti precocemente per benefici. Non si sa molto, comunque, della prevalenza in letteratura degli studi caratterizzati da questo tipo di esito. Inoltre, poco sappiamo riguardo il rispetto delle raccomandazioni dei Consolidated Standards of Reporting Trials - CONSORT² da parte dei ricercatori che riportano i risultati di questi trial.

Così, il clinico non solo deve usare la consueta prudenza meto-

dologica per proteggersi dai condizionamenti usuali presenti negli RCT, ma deve anche considerare attentamente i fattori che determinano la decisione di interrompere lo studio prima del tempo.

Perché gli RCT interrotti precocemente per benefici sono così importanti per la pratica clinica?

Perché questo genere di studio riceve grande attenzione. Quando un RCT evidenzia un effetto della terapia maggiore del previsto, i ricercatori possono concludere, prima che il trial esaurisca il suo percorso, che un trattamento è superiore ad un altro. Gli studi clinici interrotti per effetti dannosi o per mancanza di risultati tendono a determinare una diminuzione o un'interruzione nell'uso di una terapia inefficace o dannosa. Di contro, i trial interrotti per i benefici dimostrati possono esitare nella rapida identificazione, approvazione e disseminazione di nuovi, promettenti trattamenti.

Come era impostato lo studio di cui avete dato i risultati sul JAMA?

Abbiamo concentrato la nostra attenzione sugli aspetti epidemiologici degli RCT precocemente interrotti e sulle modalità seguite nel riportarne i risultati. Abbiamo incluso nella ricerca tutte le 143 sperimentazioni controllate randomizzate presenti in MEDLINE, EMBASE e Current Contents, che evidenziavano una sospensione dello studio per benefici prima del tempo, senza prevedere criteri di esclusione.

Quali sono le caratteristiche prevalenti degli RCT interrotti precocemente per benefici?

Gran parte di questi RCT studiava interventi farmacologici, era condotta in ambiti disciplinari nei quali è fiorente l'attività di ricerca clinica sperimentale e riguardava patologie per le quali l'introduzione di nuove terapie avrebbe potuto tradursi in un beneficio immediato per il paziente: per esempio, le sindromi coronariche acute o il cancro del polmone. Gli RCT studiavano popolazioni di pazienti di ampiezza variabile, fino ad un massimo di 18 mila malati. Oltre la

¹Gordon H. Guyatt insegna e svolge attività clinica presso il Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics della McMaster University di Hamilton, Ontario (Canada). All'inizio degli anni Novanta, coniò l'espressione "evidence based medicine", e curò con David Sackett l'edizione delle Users' Guides to the Medical Literature, che aprirono la strada al metodo della cosiddetta "medicina basata sulle prove di efficacia".

metà dei trial (64 su 117) era finanziata da un ente o un'industria a scopo di lucro.

Nel 22% degli studi, la soddisfazione di un end-point secondario può aver determinato la decisione di interrompere la ricerca, per esempio la riduzione degli episodi di angina in un end-point composto da "morte – infarto miocardico – angina".

Sospettate esistano degli interessi nell'interrompere precocemente gli RCT?

Ricercatori, pazienti e loro associazioni, institutional review boards, agenzie e industrie finanziatrici possono avere diversi ma convergenti interessi a interrompere uno studio non appena emerga un'importante differenza nella risposta tra il gruppo sperimentale e quello di controllo. Sia chi ricerca, sia chi pubblica, sia chi finanzia può essere attratto dalla possibilità di maggiore risonanza e pubblicità al proprio lavoro. La possibilità di lasciare l'attuale per una terapia più vantaggiosa può essere un buon motivo per la richiesta di interruzione di uno studio da parte dei

pazienti e delle loro associazioni, mentre l'opportunità di risparmiare dollari può motivare chi finanzia.

Quali responsabilità hanno le riviste scientifiche e i loro direttori?

Chi dirige le riviste mediche sembra non prestare attenzione ai risvolti problematici insiti nei trial interrotti prima del tempo per benefici. I periodici più autorevoli continuano a pubblicare i risultati di questi studi senza esigere dagli autori che dell'interruzione e delle sue ragioni sia data esauriente spiegazione nell'abstract dell'articolo, e senza richiedere che il lavoro illustri il dettaglio delle motivazioni così che i lettori possano farsi correttamente un'idea. Non si può non considerare come la maggior parte degli articoli riguardanti studi interrotti per benefici sia stata pubblicata sul *New England Journal of Medicine* (55), su *The Lancet* (27) e sul *JAMA* (6).

Ma anche le società scientifiche e le organizzazioni professionali continuano a produrre rac-

comandazioni cliniche sulla base di trial precocemente interrotti per benefici, compresi quelli registrati su end-point secondari.

Nella letteratura biomedica, manca spesso la descrizione adeguata dei metodi utilizzati per prendere la decisione di interrompere uno studio controllato randomizzato. Negli studi interrotti per benefici, gli effetti della terapia sono solitamente molto maggiori di quelli poi documentati da ricerche regolarmente condotte a termine.

Sono queste le ragioni che suggerirebbero ai medici di guardare ai risultati di questo genere di ricerche con una buona dose di scetticismo. **bif**

Bibliografia

1. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, et al. Randomized trials stopped early for benefit. A systematic review. *JAMA* 2005; 294: 2203-9.
2. Si tratta di linee-guida internazionali riguardanti la qualità dei report di studi controllati randomizzati, adottati dalle più importanti riviste mediche; vedi <http://www.consort-statement.org/> (visitato il 7 novembre 2005).

Riassunto

Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, et al.
Randomized trials stopped early for benefit. A systematic review. JAMA 2005; 294: 2203-9.

Background. Le sperimentazioni cliniche randomizzate che vengono interrotte precocemente per benefici sono spesso oggetto di forte attenzione ed influenzano molto la pratica clinica. Tuttavia, spesso, fattori quali la prevalenza, l'ampiezza e la credibilità degli effetti del trattamento sono sconosciuti e non è chiaro come vengano riportate le informazioni sul motivo per cui gli sperimentatori hanno deciso di interrompere lo studio.

Obiettivo. Valutare l'epidemiologia e la qualità delle informazioni sulle sperimentazioni cliniche randomizzate interrotte precocemente per benefici.

Fonte dei dati. Revisione sistematica, aggiornata al

novembre 2004, di MEDLINE, EMBASE, indici di riviste, e altre banche dati di riviste full text, per identificare le sperimentazioni cliniche randomizzate interrotte precocemente per benefici.

Selezione degli studi. Sperimentazioni cliniche randomizzate interrotte precocemente perché i risultati erano a favore dell'intervento. Non ci sono stati criteri di esclusione.

Estrazione dei dati. Dodici revisori, che hanno lavorato in maniera indipendente e a coppie, hanno estratto i dati sull'ambito trattato e il tipo di intervento testato e hanno riportato informazioni sui finanziamenti, il tipo di end-point che ha determinato l'interruzione dello studio, l'effetto del trattamento, la durata del follow-up, la grandezza del campione stimato e il campione totale studiato, il ruolo svolto nell'interruzione dello studio da un comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza, il numero di analisi ad interim programmate e portate a termine, e

l'esistenza e il tipo dei metodi di monitoraggio, dei confini statistici e delle procedure di aggiustamento per le analisi ad interim e l'interruzione precoce.

Sintesi dei dati. Delle 143 sperimentazioni interrotte precocemente per benefici, la maggioranza (92) è stata pubblicata su riviste scientifiche di grande impatto. Si è trattato maggiormente di sperimentazione sui farmaci finanziate dall'industria in ambito cardiologico, oncologico e sull'AIDS. La percentuale degli studi pubblicati in riviste di grande impatto, che sono stati interrotti precocemente per benefici, è aumentata da 0,5% nel 1990-1994 a 1,2% nel 2000-2004 ($p < 0,001$). In media, gli studi hanno reclutato il 63% (DS, 25%) del campione programmato e sono stati interrotti dopo una media di 13 (variazione dell'interquartile [IQR], 3-25) mesi di follow-up, un'analisi ad interim, e dopo che una media di 66 (IQR, 23-195) pazienti aveva riportato l'end-point che ha determinato l'interruzione dello studio (evento). La proporzione del rischio tra le sperimentazioni interrotte è stata in media dello 0,53 (IQR, 0,28-0,66). Centotrentacinque (94%) delle 143 sperimentazioni non hanno riportato: la numerosità del campione programmato ($n = 28$), l'analisi ad interim per cui lo studio è stato interrotto ($n = 45$), se un regolamento relativo all'interruzione ha influito sulla decisione ($n = 48$), o se un'analisi aggiustata ha giustificato il monitoraggio ad interim e l'interruzione ($n = 129$). Le sperimentazioni con pochi eventi hanno riportato effetti del trattamento maggiori (odds ratio, 28; intervallo di confidenza al 95%, 11-73).

Conclusioni. Gli studi controllati randomizzati interrotti precocemente per benefici stanno diventando sempre più diffusi; spesso viene fatto l'errore di non riportare in maniera soddisfacente le informazioni rilevanti sulla decisione che ha portato all'interruzione dello studio, e si mostrano in maniera inverosimile i grandi effetti del trattamento, soprattutto quando il numero degli eventi è ridotto. Ciò significa che i medici dovrebbero considerare con scetticismo i risultati derivanti da queste sperimentazioni.

Abstract

Background. Randomized clinical trials (RCTs) that stop earlier than planned because of apparent benefit often receive great attention and affect clinical practice. Their prevalence, the magnitude and plausibility of their treatment effects, and the extent to which they report information about how investigators decided to stop early are, however, unknown.

Objective. To evaluate the epidemiology and reporting quality of RCTs involving interventions stopped early for benefit.

Data sources. Systematic review up to November 2004 of MEDLINE, EMBASE, Current Contents, and full-text journal content databases to identify RCTs stopped early for benefit.

Study selection. Randomized clinical trials of any intervention reported as having stopped early because of results favoring the intervention. There were no exclusion criteria.

Data extraction. Twelve reviewers working independently and in duplicate abstracted data on content area and type of intervention tested, reporting of funding, type of end point driving study termination, treatment effect, length of follow-up, estimated sample size and total sample studied, role of a data and safety monitoring board in stopping the study, number of interim analyses planned and conducted, and existence and type of monitoring methods, statistical boundaries, and adjustment procedures for interim analyses and early stopping.

Data synthesis. Of 143 RCTs stopped early for benefit, the majority (92) were published in 5 high-impact medical journals. Typically, these were industry-funded drug trials in cardiology, cancer and human immunodeficiency virus/AIDS. The proportion of all RCTs published in high-impact journals that were stopped early for benefit increased from 0.5% in 1990-1994 to 1.2% in 2000-2004 ($P < 0.001$ for trend). On average, RCTs recruited 63% (SD, 25%) of the planned sample and stopped after a median of 13 (interquartile range [IQR], 3-25) months of follow-up, 1 interim analysis, and when a median of 66 (IQR, 23-195) patients had experienced the end point driving study termination (event). The median risk ratio among truncated RCTs was 0.53 (IQR, 0.28-0.66). One hundred thirty-five (94%) of the 143 RCTs did not report at least 1 of the following: the planned sample size ($n = 28$), the interim analysis after which the trial was stopped ($n = 45$), whether a stopping rule informed the decision ($n = 48$), or an adjusted analysis accounting for interim monitoring and truncation ($n = 129$). Trials with fewer events yielded greater treatment effects (odds ratio, 28; 95% confidence interval, 11-73).

Conclusions. RCTs stopped early for benefit are becoming more common, often fail to adequately report relevant information about the decision to stop early, and show implausibly large treatment effects, particularly when the number of events is small. These findings suggest clinicians should view the results of such trials with skepticism.

FARMACOVIGILANZA

L'errore terapeutico: quando umano e quando diabolico (parte II)

L'errore nell'uso del farmaco è un evento poco conosciuto che in ambito extraospedaliero interessa prevalentemente l'età pediatrica: in Italia è la principale causa di intossicazione acuta nei bambini di età inferiore ai 6 mesi.

Grande scalpore ha fatto negli Stati Uniti e nel mondo un report del Committee on Quality of Health Care in America, "To err is human: building a safer health system"¹, che stimava intorno ai 98.000 all'anno gli americani morti per errori terapeutici (inteso come tutti quegli eventi avversi che si possono verificare nel corso di una terapia medica) ritenuti prevenibili; in un altro studio si è calcolato che il 10% degli accessi ospedalieri era dovuto a problemi legati all'uso dei farmaci².

In generale, si può osservare che una sempre maggiore attenzione viene rivolta, da parte degli operatori sanitari, sia al miglioramento della qualità delle cure, sia ai problemi legati al rischio clinico³⁻⁶. Al momento tutti gli sforzi si concentrano sulle realtà ospedaliere, nelle quali è più semplice ricavare delle informazioni (cartelle cliniche, segnalazioni interne) che, una volta analizzate, permettono di inquadrare correttamente gli eventi e di risolverli nel modo più idoneo⁷⁻¹⁰.

Una importante sensibilizzazione verso i problemi legati ad errori prevedibili nell'uso dei farmaci negli ospedali si può osservare anche tra i farmacisti ospedalieri, come dimostrato da i diversi studi¹¹⁻¹⁴. Non sono stati pubblicati, invece, ad oggi, studi sull'errore nell'uso dei farmaci da parte della popolazione extraospedaliera, anche se vi sono diverse segnalazioni di problemi riconducibili a scambio di farmaci con nome o confezione simile^{5,6,15,16}, ad interazioni per prescrizioni di farmaci incompatibili^{10,17}, ad errori nella comprensione della posologia^{18,19}.

Si deve evidenziare una sostanziale differenza tra l'evento a livello ospedaliero ed extraospedaliero: in ospedale il ruolo del paziente è totalmente passivo, subisce cioè l'errore dei medici o degli infermieri, mentre a domicilio il paziente

ha un ruolo attivo, essendo egli stesso a commettere l'errore.

È, quindi, apparso importante cercare degli strumenti per quantificare ed analizzare il problema degli errori nell'uso dei farmaci da parte della popolazione italiana a livello extraospedaliero.

L'inquadramento epidemiologico è stato effettuato analizzando i dati raccolti dal Centro Antiveneni (CAV) di Milano che, svolgendo la sua attività su tutto il territorio nazionale, in contatto diretto e continuo sia con gli operatori sanitari sia con i privati cittadini, risulta un punto di osservazione privilegiato.

Due studi successivi, effettuati in collaborazione con il Dipartimento di Chimica Farmaceutica della Facoltà di Farmacia dell'Università di Pavia e la Società di studi farmaco-economici SAVE di Milano, hanno consentito di evidenziare le conseguenze cliniche ed economiche legate a tali intossicazioni^{19,20}.

Materiali e metodi

I dati analizzati derivano dalle schede di chiamata del CAV di Milano.

Il servizio del CAV viene erogato sulla base del codice di deontologia medica ed in forma indipendente da qualsiasi influenza esterna. Le prestazioni vengono fornite in forma gratuita, tutti i giorni, per 24 ore al giorno. Il medico, dopo aver richiesto i dati necessari per inquadrare il caso clinico, risponde immediatamente al quesito clinico tossicologico posto dall'utente durante il contatto telefonico e fornisce le indicazioni terapeutiche adeguate.

I dati raccolti nel corso della chiamata (riferibili al chiamante e/o al paziente) e i trattamenti consigliati vengono registrati su una scheda dal medico che effettua la consulenza e poi registrati su supporto informatico.

La scheda è articolata in diversi campi codificati e in alcuni campi liberi per l'inserimento di informazioni non codificabili, ma ritenute importanti per il caso clinico.

Selezione dei dati

I dati utili per lo studio (tipo di errore, farmaci coinvolti, tipologia del paziente e conseguenze cliniche dell'evento) sono stati rilevati selezionando tra le 27.433 richieste di consulenza giunte al CAV nel periodo 1 gennaio 2002-30 giugno 2002; da queste sono risultate 1369 chiamate, i casi eleggibili, riferibili ad errori nell'uso dei farmaci. Di tali schede, sono stati presi in considerazione solo i campi ritenuti utili per l'indagine, perché questo studio mirava ad indagare le cause, le modalità e i costi degli errori terapeutici, più che l'evoluzione clinica dei singoli casi clinici.

Non rientrano in questa casistica le intossicazioni da farmaci dovute a cause accidentali (come l'assunzione da parte di bambini o di soggetti con demenza senile dei farmaci lasciati incustoditi) o ad errori generici (come lo scambio di bicchieri o bottiglie contenenti il farmaco diluito), né le intossicazioni intenzionali a scopo autolesivo o criminale.

L'analisi delle cause degli errori è stata effettuata tramite una intervista telefonica successiva al paziente e completata con domande finalizzate ad un eventuale intervento di prevenzione sanitaria.

Dalle 1369 schede registrate sono state selezionate le schede relative a chiamate provenienti dai privati cittadini: è stato possibile contattare 104 utenti.

L'intervista telefonica si è svolta utilizzando due tipi di questionario. Il primo riguardava l'errore di farmaco, strutturato in 10 domande numerate, di cui 6 aperte e 4 chiuse; tale questionario mirava soprattutto a verificare il ruolo causale nell'evento delle caratteristiche merceologiche del farmaco (confezione, nome commerciale) e il grado di confidenza del paziente con il medicinale. Il secondo questionario, inerente gli errori di posologia, via di somministrazione, preparazione, era strutturato in 15 domande numerate, di cui 7 aperte e 8 chiuse ed era rivolto agli aspetti più strettamente legati ad un uso incongruo del medicinale da parte del paziente. La ricerca, considerando la tipologia delle domande, si configura come una ricerca qualitativa.

Valutazione economica

Per la valutazione economica, le 1369 chiamate sono state suddivise in tre gruppi, in

base al trattamento consigliato di volta in volta dal medico del CAV:

- trattamento ospedaliero;
- trattamento extraospedaliero;
- nessun trattamento.

Sono state individuate le diverse voci di costo per le prestazioni e i servizi sanitari effettuati e per ciascuna di esse è stato ipotizzato il costo sostenuto dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN):

1. costo dell'ospedale;
2. costo delle visite mediche;
3. costo delle indagini diagnostiche e delle analisi di laboratorio;
4. costo del trattamento farmacologico;
5. costo dell'ambulanza.

Risultati

L'analisi dei 1369 casi eleggibili ha messo in evidenza diversi aspetti tra cui:

- il 94% delle intossicazioni si è verificata in ambito extraospedaliero e solo il 2% all'interno dell'ospedale;
- la fascia di età più rappresentativa è quella pediatrica (0-14 anni), che costituisce il 69% dei casi e in particolare quella compresa tra 0 e 4 anni, che da sola copre il 32% dei casi;
- la provenienza delle chiamate è extraospedaliera nel 56 % dei casi e ospedaliera nel 40% dei casi; tra le chiamate extraospedaliere il 64% proviene da cittadini privati, mentre tra quelle ospedaliere il 57% proviene da pediatri.

L'errore avviene con le seguenti modalità:

- nella posologia (44,3%);
- per scambio di farmaci (37,7%);
- nella via di somministrazione (4,4%);
- per scadenza del farmaco (3,6%);
- nella modalità di preparazione (1%);
- per errata lettura da parte del farmacista (0,3%).

Si può osservare una diversa prevalenza del tipo di errore commesso nelle diverse fasce d'età: nell'età pediatrica (0-14 anni), in cui il farmaco viene sempre somministrato al paziente da un'altra persona, l'errore che incide maggiormente è quello per posologia (44,2%), seguito da quello per scambio di farmaco (34,2%); solo nel paziente di età inferiore al mese di età l'errore di posologia ha una incidenza del 31,4%, mentre l'errore di farmaco del 72%.

Il 42,2% dei pazienti ha richiesto un intervento ospedaliero, il 38,7% extraospedaliero e solo nel 16% dei casi non è stato necessario alcun intervento. La somministrazione di un antidoto specifico è stata necessaria nell'1,9% dei pazienti. I farmaci più frequentemente coinvolti nella genesi degli errori sono stati:

- farmaci dell'apparato respiratorio (19%);
- antinfiammatori, analgesici e antipiretici (18,2%);
- farmaci del SNC (13,6%);
- antimicrobici (13,22%);
- farmaci dell'apparato gastrointestinale (8,47%);
- dermatologici (5,3%);
- vitamine (3,6%);
- farmaci del sistema genito-urinario (2,8%);
- antipertensivi (2,3%);
- farmaci dell'apparato cardiocircolatorio (2%).

I medicinali più frequentemente implicati nei diversi casi di errore sono quelli che prevedono la ricetta ripetibile (60,2%), seguiti dai farmaci senza obbligo di prescrizione – SOP – (15,8%), e dai farmaci da banco – OTC – (12,6%). Analizzando la distribuzione si osserva che i medicinali che prevedono la ricetta ripetibile sono associati a errore di farmaco nel 33,2% dei casi, di posologia (47,6%), via di somministrazione (4,2%), scadenza (4,2%), preparazione (1,7%). Analogamente i medicinali OTC sono associati nel 60,5% dei casi a errore di farmaco, 18% di posologia, 8% di somministrazione e 2,3% di scadenza; i SOP invece sono correlati nel 21% dei casi ad errore di farmaco, 65% di posologia, 4,2% di somministrazione e 4,6% di scadenza.

Risultati dei richiami telefonici

La principale evidenza, relativa alla domanda su chi avesse somministrato il farmaco, vede una prevalenza del ruolo del genitore (56,7%) e del paziente stesso (26,9%) (tabella I). Indicativo, inoltre, è che l'errore viene commesso soprattutto dalla persona che abitualmente somministra il farmaco (77,9%). Analogamente, l'errore per gran parte degli intervistati non è dovuto al fatto che è la prima volta che lo si somministra (69,2%). Il 73% dei farmaci sui quali si è incorso in errore richiedeva la ricetta medica. Il 27% era invece OTC/SOP.

Le cause dell'errore sono molteplici: nel 14,4% dei casi l'errore è dovuto a confezioni simili, mentre il 2% è dovuto a nomi simili.

La distrazione è ritenuta causa dell'evento per il 53,8% degli intervistati.

La distrazione è una causa anche quando l'errore è stato commesso dal farmacista, che ha consegnato un farmaco sbagliato (3 casi in totale).

Le istruzioni inadeguate sono causa d'errore quando una persona comunica le istruzioni a una seconda persona che deve somministrare il farmaco: incidono per il 20,2%. L'incomprensione delle istruzioni incide per il 9,6% del totale.

La domanda sulla lettura del foglio illustrativo era volta ad indagare le cause dell'errore nell'uso del farmaco (non rivolta a quanti hanno commesso un errore per scambio di farmaco); su 59 persone intervistate, 41 hanno dichiarato di averlo letto, ma più della metà di queste ha dichiarato di aver letto il foglietto solo dopo aver commesso l'errore.

Tutti gli intervistati hanno ritenuto evitabile l'errore; alcuni hanno proposto i seguenti interventi di prevenzione:

- differenziare le confezioni adulti/bambini (per es.: colore, pittogrammi);
- commercializzare delle confezioni pre-dosate monouso;
- non riporre vicine le confezioni per adulti e quelle per bambini;
- usare/fornire tabelle per annotare la terapia;
- scrivere le ricette in maniera più chiara;
- evitare nomi/confezioni simili.

Il 91% degli intervistati ritiene che il farmacista non abbia un ruolo nella prevenzione dell'errore.

Costi per il SSN

Il costo totale sostenuto dal SSN per i 1369 casi osservati nel semestre considerato è risultato di € 324.270 (tabelle II e III). La maggior incidenza sul costo è data dal trattamento ospedaliero, al quale è attribuibile l'88,4% della spesa totale. La totalità dei casi (ad eccezione di 2 non valutabili per insufficienza di dati) è stata suddivisa, in base al trattamento consigliato di volta in volta dal medico del CAV, in tre gruppi:

- trattamento ospedaliero (580), al quale è attribuibile l'88,4% della spesa totale;
- trattamento extraospedaliero (553), al quale è attribuibile l'8,3% della spesa totale;

- nessun trattamento (236), al quale è attribuibile il 3,3% della spesa totale.

La tabella IV riporta i costi per l'errore di posologia e per lo scambio di farmaco, facendo sempre riferimento ai tre gruppi di trattamento

considerati. Sempre riferendosi alle due tipologie di errore più frequentemente causa di intossicazione (errata posologia e scambio di farmaco) è interessante sottolineare come la fascia di popolazione di età compresa tra 0 e 14 anni, clinicamente indicata come età pediatrica, sia stata

Tabella I – Risultati ottenuti dalle interviste telefoniche effettuate ai 104 soggetti eleggibili per lo studio.

Tipologia di errore						
	per farmaco	per posologia	per preparazione	per via di somministrazione	del farmacista	Totale
Chi ha somministrato il farmaco?						
Genitore	26	27	4	–	3	60
Paziente stesso	15	14	–	1	–	30
Parente	3	6	–	–	–	9
Famigliare	1	–	–	1	–	2
Altra persona	–	1	–	1	–	2
Coniuge	–	1	–	–	–	1
Era la persona che somministra abitualmente il farmaco?						
Sì	38	37	4	–	2	81
No	7	12	–	3	1	23
Era la prima volta che si usava il farmaco?						
Sì	10	16	4	1	1	32
No	35	33	–	2	2	72
I farmaci erano riposti vicini tra loro?						
Sì	38	–	–	–	–	38
No	7	–	–	–	–	7
Era un farmaco OTC-SOP?						
Sì	12	13	–	2	1	28
No	33	36	4	1	2	76
Quale è stata la causa-motivo dell'errore?						
Confezioni simili	15	–	–	–	–	15
Nomi simili	2	–	–	–	–	2
Distrazione	23	29	1	–	3	56
Istruzioni inadeguate	5	10	3	3	–	21
Incomprensione delle istruzioni	–	10	–	–	–	10
È stato letto il foglio illustrativo?						
Sì		34	4	1	2	41
No		15	–	2	1	18
Stesso farmacista						
Sì		39	4	3	2	48
No		10	–	–	1	11
L'errore si sarebbe potuto evitare?						
Sì	45	49	4	3	3	104
No	–	–	–	–	–	–
Il farmacista ha un ruolo nella prevenzione?						
Sì	–	6	3	–	–	9
No	45	43	1	3	3	95

quella maggiormente colpita e in modo particolare la porzione di essa costituita da bambini tra 0 e 4 anni. Restringendo dunque il campo solo ai casi riguardanti l'età pediatrica, in cui l'errore è riconducibile a scambio di farmaco, è rispettivamente emerso che nel caso del trattamento ospedaliero questa popolazione copriva il 64,4% (28,2% la fascia 0-4 anni), per il trattamento extraospedaliero il 56,8% (28,1% 0-4 anni) e laddove non interveniva nessun trattamento il 71,2% (30,5% 0-4 anni).

Facendo riferimento invece ai casi di età pediatrica in cui l'errore è riconducibile ad errata posologia si è osservato che il trattamento ospedaliero ha pesato per l'82% (33,5% 0-4 anni),

quello extraospedaliero per il 78,9% (44,4% 0-4 anni), mentre in caso di nessun trattamento la popolazione pediatrica coinvolta era del 76,7% (40% 0-4 anni).

La distribuzione dei costi dovuta a scambio di farmaco ed errata tipologia in età pediatrica è indicata nelle tabelle V e VI.

Occorre evidenziare come nel caso dei bambini di età compresa tra 0 e 4 anni siano stati piuttosto frequenti i casi riconducibili all'assunzione di un'errata posologia di Tachipirina®.

Più precisamente il 25,6% dei casi era riconducibile a trattamento ospedaliero, il 25% a trattamento extraospedaliero, il 31,2% a nessun trattamento.

Tabella II – Costi sostenuti dal SSN per i soggetti considerati, suddivisi nei tre gruppi di trattamento (in €).

	Trattamento ospedaliero n = 580	Trattamento extraospedaliero n = 553	Nessun trattamento n = 236
Costo totale	286.567	26.816	10.887
Costo per caso*	494,1	48,5	46,1

*Media

Tabella III – Ripartizione nelle diverse voci del costo medio sostenuto dal SSN per i soggetti considerati, suddivisi nei tre gruppi di trattamento (in €).

	Trattamento ospedaliero n = 580	Trattamento extraospedaliero n = 553	Nessun trattamento n = 236
Costo per caso*			
Ospedale	420,3	2,6	5,5
Visite mediche	56,1	42,7	39,2
Indagini diagnostiche e analisi di laboratorio	10,5	0,8	0,05
Trattamento farmacologico	6,9	2,4	0,1
Trasporto in ambulanza	0,4	-	-
Totale	494,1	48,5	44,8

*Media

Tabella IV – Costi, dovuti ad errata posologia e a scambio di farmaco, sostenuti dal SSN per i soggetti considerati, suddivisi nei tre gruppi di trattamento (in €).

	Trattamento ospedaliero n = 580	Trattamento extraospedaliero n = 553	Nessun trattamento n = 236
Costo totale errata posologia	122.353,9	12.148,7	5.520,6
Costo medio errata posologia	211,0	22,0	22,7
Costo totale scambio farmaco	127.339,9	9.549,9	2.854,7
Costo medio scambio farmaco	219,6	17,3	11,8

Discussione

La distribuzione delle intossicazioni acute, considerate nella loro totalità, mostra che i farmaci ne costituiscono una delle principali cause. L'intossicazione da farmaci può avvenire per cause intenzionali, a scopo autolesivo o criminale, o per cause accidentali, e tra queste l'errore nell'uso dei farmaci ha una incidenza del 21,7 (dati anno campione 2000).

Dall'analisi dei dati relativi ai 1369 casi esaminati emerge che gli errori nell'uso dei farmaci si verificano principalmente in ambito extraospedaliero e coinvolgono principalmente l'età pediatrica 0-14 anni, ed in particolare la fascia 0-4 anni. Occorre sottolineare che in queste fasce d'età il farmaco viene somministrato al pa-

ziente da un'altra persona, che solitamente è il genitore.

L'evento si verifica con diverse modalità. L'errore per scambio di farmaco è un evento accidentale che sembra non correlabile alla buona conoscenza dell'uso del medicinale: l'uso e la posologia sarebbero corrette se venisse utilizzato il farmaco giusto. Come indicato dalle figure 1-5, l'errore si verifica con medicinali che hanno confezioni simili (ad es.: Diprosalic® e Celestone®) o nomi simili (ad es.: Lanoxin® e Laroxil®). Lo scambio, illustrato nelle figure 6 e 7, può riguardare anche farmaci che prevedono dosaggi diversi per fasce d'età, ma hanno confezioni identiche (ad es.: Tachipirina® supposte 125, 250, 500, 1000 mg). La presenza del pictogramma apposto sui farmaci di automedicazione

Tabella V – Costi sostenuti dal SSN, dovuti a scambio di farmaco, per i soggetti in età pediatrica (in €).

	Trattamento ospedaliero n = 256	Trattamento extraospedaliero n = 199	Nessun trattamento n = 59
0-14 anni			
Costo totale scambio farmaco	82.294,2	5.370,9	2.070,7
Costo medio scambio farmaco	321,5	26,9	35,1
0-4 anni			
Costo totale scambio farmaco	42.053,3	2.275,1	663,2
Costo medio scambio farmaco	164,3	11,4	11,2

Tabella VI – Costi sostenuti dal SSN, dovuti ad errata posologia, per i soggetti in età pediatrica (in €).

	Trattamento ospedaliero n = 245	Trattamento extraospedaliero n = 252	Nessun trattamento n = 110
0-14 anni			
Costo totale errata posologia	94.997,8	9.623,8	4.534,9
Costo medio errata posologia	387,8	38,2	41,2
0-4 anni			
Costo totale errata posologia	44.023,2	5.311,1	2.291,1
Costo medio errata posologia	179,7	21,1	20,8

può favorire l'errore (ad es.: Alginor® per adulti e per bambini).

Tra i farmaci più frequentemente coinvolti in età pediatrica vi sono: Methergin®/Adisterolo®, Konakion®/Adisterolo®, Anafran®/Tachipirina®, Tinset®/Tachipirina®.

È da sottolineare che la somministrazione ad un paziente pediatrico di un farmaco in formulazione per adulti comporta quasi sempre un sovradosaggio. L'errore di posologia si può verificare per errore di dosaggio pro/dose o pro/die. L'errore per singola dose si verifica perché vengono confusi i millilitri con i milligrammi, o il numero di gocce con millilitri, milligrammi o, addirittura, con il numero di misurini/contagocce/ flaconi (ad es.: 3 contagocce invece di 3 gocce).

L'errore di dosaggio pro/die si verifica per errata frequenza delle somministrazioni.

Per questo tipo di errore i farmaci più frequentemente coinvolti sono la Tachipirina®, il Tinset®, il Broncovaleas®.

L'errore per via di somministrazione consiste nell'assunzione del farmaco per vie diverse da quelle indicate per la formulazione del prodotto:

- uso parenterale o inalazione di preparati per os/uso esterno;
- somministrazione oculare/nasale di preparati per os/uso esterno/parenterale;
- ingestione di preparati per uso esterno/inalazione/uso parenterale (ad es.: Euclorina, Permanganato di potassio).

Tra i casi più frequenti in età pediatrica è da sottolineare la somministrazione orale del salbutamolo per aerosol; si è verificata anche una somministrazione intramuscolo di antibiotico in sospensione per errata interpretazione da parte del genitore del termine "siringa dosatore".

L'errore per preparazione si verifica nell'uso di farmaci che richiedono la sospensione/miscelazione del soluto al solvente. Può essere assunto il solvente senza il soluto o il soluto senza il solvente o possono essere aggiunti alla sospensione delle parti inerti della confezione (granuli desiccanti, involucri). Tra i farmaci più frequentemente coinvolti in età pediatrica si segnalano gli antibiotici in polvere da sospendere.

L'errore per scadenza riguarda il consumo di farmaci oltre la data di scadenza o dopo diversi giorni dalla preparazione estemporanea. È l'unico errore che non comporta, generalmente, problemi tossicologici acuti, anche se è possibile che, nel caso di preparati in sospensione o in

gocce, il principio attivo risulti più concentrato per evaporazione del solvente.

L'errore del farmacista, che fornisce un farmaco diverso da quello indicato sulla ricetta, si verifica per errata lettura della ricetta o per scambio accidentale con uno simile posto nello stesso cassetto.

Lo scambio di farmaco per scambio del destinatario della terapia è un'altra tipologia di errore emersa, che però non è stato possibile quantificare. Si verifica, ad esempio, quando più farmaci vengono prescritti insieme alla dimissione della puerpera e del neonato (metilergometrina/vitamina K/vitamina A-D) o più componenti della stessa famiglia vengono visitati contemporaneamente dal medico, come generalmente accade nelle visite pediatriche.

L'analisi delle cause, effettuata attraverso interviste telefoniche, ha evidenziato come fattore principale la distrazione (53,8%) e la poca attenzione prestata all'atto di assunzione/somministrazione del farmaco, elementi che vengono favoriti dalle confezioni e dai nomi simili di molti medicinali.

Un'altra causa di errore è costituita dalle istruzioni inadeguate (20,2%) nel passaggio di consegne, spesso orale, tra chi somministra abitualmente il farmaco e un'altra persona. La soluzione, emersa dalle interviste, potrebbe essere quella di utilizzare anche in ambiente domestico il sistema ospedaliero del "foglio di terapia", che potrebbe essere allegato al foglietto illustrativo del farmaco.

Un'ulteriore causa di errore è la scarsa comprensione da parte del paziente delle modalità di utilizzo del farmaco o la difficile interpretazione della ricetta (9,6%). È importante, ad esempio, che quando l'acquisto del farmaco comporta il ritiro della ricetta da parte del farmacista, il paziente abbia una copia della stessa o disponga di un'altra ricetta con adeguate istruzioni sulla terapia.

Le categorie di farmaci più frequentemente coinvolte negli errori (antiasmatici, antistaminici, antinfiammatori, antibiotici) comprendono dei medicinali di largo consumo nella popolazione e molto utilizzati in età pediatrica, in particolare il paracetamolo, presente in farmaci di automedicazione come la Tachipirina®. Le vitamine incidono sul totale per il 3,6%, ma significativa risulta la corrispondenza tra le vitamine (Adisterolo®) e le fasce di età > 1 mese sino ai 4 anni.

Lo studio ha cercato anche di evidenziare il ruolo del farmacista, diretto dispensatore del farmaco, in questo evento. Dai dati analizzati si



Figura 1 – Scambio di farmaco per confezione simile.



Figura 2 – Scambio di farmaco per confezione simile.



Figura 3 – Scambio di farmaco per confezione simile.

ricava che l'errore si è verificato con farmaci che richiedono la ricetta ripetibile nel 60,2%, con SOP nel 15,8%, con OTC nel 12,6% dei casi. La funzione del farmacista è evidentemente importante per quanto riguarda i farmaci SOP e

OTC, visto che questi medicinali non richiedono la ricetta medica e di conseguenza l'intervento del medico per la prescrizione. In realtà, l'intervento del farmacista potrebbe essere rilevante anche quando l'acquisto del farmaco avviene con ricetta, situazione in cui, da quanto è emerso dalle interviste telefoniche, il suo ruolo viene invece sottovalutato: fornire informazioni e ricordare modalità d'uso, vie di somministrazione, corretti dosaggi potrebbe forse evitare molti errori.

La nazionalità e il possibile ruolo causale dell'incomprensione linguistica, o della scarsa dimestichezza con forme farmaceutiche poco utilizzate nei paesi di origine del paziente, non sembrano essere rilevanti in questo studio, anche se l'esiguità del campione non permette di trarre conclusioni definitive; è stata infatti valutata la nazionalità del paziente solo su un ristretto numero di casi: su 184 pazienti identificati, 153 erano italiani ed il restante 15% straniero.

Conclusioni e considerazioni

L'errore nell'uso del farmaco è un evento relativamente frequente, che si verifica principalmente in ambito extraospedaliero e costituisce un costo rilevante sia in termini di salute pubblica, sia di spesa per il SSN. Interessa princi-

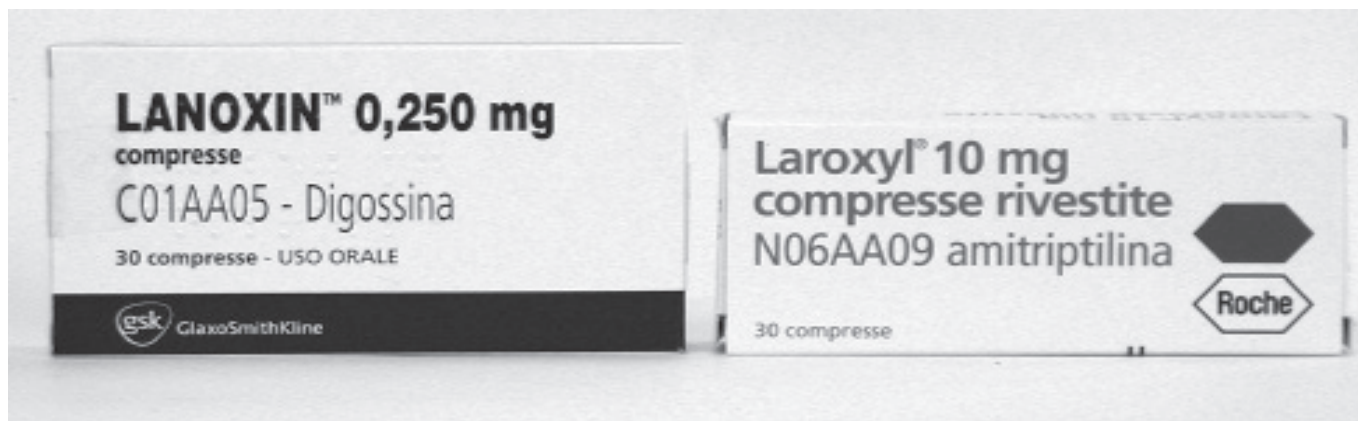


Figura 4 – Scambio di farmaco per nome simile.



Figura 5 – Scambio di farmaco per nome simile.



Figura 6 – Scambio di farmaco per confezione identica con dosaggio diverso.

palmente l'età pediatrica e coinvolge, quindi, non solo il paziente, ma l'intero nucleo familiare, con una serie di costi aggiuntivi, sia dal punto di vista dello stress psicofisico, sia di quello economico dovuto all'astensione lavorativa dei genitori (non valutati in questo studio). L'errore nell'uso del farmaco a livello extraospedaliero si verifica con cause e modalità differenti rispetto all'errore a livello ospedaliero e richiede, quindi, delle strategie d'intervento diverse. Sarebbe utile l'istituzione di un organo per la rilevazione e l'analisi delle cause di questo evento nella popolazione; i CAV potrebbero essere utilizzati come osservatorio e fonte dei dati, essendo la segnalazione

spontanea da parte degli utenti uno strumento probabilmente poco efficace in ambito extraospedaliero.

Una corretta analisi del fenomeno potrebbe essere utile per la realizzazione di un piano di intervento mirato alla prevenzione di questi incidenti e rivolto a tutti gli attori coinvolti: industria farmaceutica, professionisti sanitari e popolazione.

Nonostante il ruolo fondamentale di guida del farmacista durante l'atto di dispensazione del farmaco, si deve evidenziare che anche il farmacista può essere soggetto ad errore e che alcune caratteristiche merceologiche del farmaco (nome,



Figura 7 – Scambio di farmaco per confezione identica con dosaggio diverso.

colore, confezionamento) potrebbero essere modificate per ridurre l'errore di scambio, di preparazione e di via di somministrazione, sia da parte dei professionisti sanitari sia del paziente. **bif**

A. Moro¹, T. Modena², G. Colombo³

¹Medico Tossicologo, Centro Antiveleni A.O. Niguarda, Milano.

²Docente Tecnologia, Socio-economia Legislazione Farmaceutica, Università degli Studi di Pavia.

³Docente Organizzazione Aziendale Università degli Studi di Pavia; Direttore di Ricerca SAVE, Milano.

Bibliografia

1. IOM, Committee on Quality of Health Care in America. To err is human: building a safer health System.
2. Washington D.C.: National Academy Press, 1999.
3. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schnierder J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995; 10: 199-205.
4. Leape LL. Error in medicine. *JAMA* 1994; 272: 1851-7.
5. Reich JD. Medication errors in children. *JAMA* 2001; 286: 915-6.
6. Weingart S, Wilson RM, Gibberd RW, Harrison B. Epidemiology of medical error. *BMJ* 2000; 320 774-7.
7. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
8. Barker KN, Flynn EA, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. Medication errors observed in 36 Health Care Facilities. *Arch Intern Med* 2002; 162 1897-903.
9. Kenagy JW, Stein GC. Naming, labeling, and packaging of pharmaceuticals. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58.
10. Adlersberg MA, Fernando S, Spollett GR, Inzucchi SE. Glargine and lispro: two cases of mistaken identity. *Diabetes Care* 2002; 25: 404-5.
11. Cahill JA. Responsibilities of physicians and pharmacists in preventing drug interactions. *JAMA* 2002; 287: 586-7.
12. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001; 285: 2114-20.
13. Zhan C, Sangl J, Bierman SA, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 medical expenditure panel survey. *JAMA* 2001; 286: 2823-9.
14. Sellers JA. Too many medication errors, not enough pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57.
15. Voelker R. Treat systems, not errors, experts say. *JAMA* 1996; 276: 1537-8.
16. Barzel US. Hidden danger of generic medications. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 296-7.
17. American College of Physician-American Society of Internal Medicine. Pharmacist scope of practise. *Ann Intern Med* 2002; 136: 79-85.
18. Zangwill AB, Bolinger AM, Kamei RK. Reducing prescribing errors through a quiz program for medical residents. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57.
19. Audet AM, Hartman EE. A 40-year-old woman who noticed a medication error, 1 year later. *JAMA* 2002; 287: 3258.
20. Moro PA, Della Puppa T, Assisi F, Modena T, Fumagalli C. L'errore nell'uso dei farmaci in ambito extraospedaliero: epidemiologia, analisi delle cause, prevenzione. Atti XII Seminario Nazionale di Farmacoepidemiologia - Roma 13/12/05.
21. Colombo G, Moro PA, Della Puppa T, Assisi F, Modena T, Orsenigo S. Il costo per il Servizio Sanitario Nazionale dell'errore nell'uso dei farmaci. Atti XII Seminario Nazionale di Farmacoepidemiologia - Roma 13/12/05.

Le reazioni avverse ai farmaci nel 2004

Premessa

Viene presentata una sintesi dell'analisi delle segnalazioni spontanee insorte nel 2004; in alcune occasioni viene presentato anche un confronto con gli anni precedenti. Prima di procedere con l'esposizione dell'analisi è importante precisare che per le operazioni di codifica delle reazioni avverse (ADR) e delle indicazioni terapeutiche è stato introdotto il Dizionario Medico per le Attività di Regolamentazione MedDRA. La codifica di segni, sintomi e diagnosi viene effettuata utilizzando i termini di livello inferiore (LLT) di MedDRA, mentre le elaborazioni per classe sistemico-organica (SOC) vengono effettuate utilizzando i termini preferenziali (PT) dello stesso Dizionario. Tutte le segnalazioni presenti nella banca dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNFV) sono state ricodificate utilizzando MedDRA; di questa modifica deve tener conto il lettore che volesse effettuare un confronto con altre precedenti analisi.

Sintesi dell'analisi

Nel periodo 2001-2002 sono state notificate ed inserite nella RNFV poco più di 7000 segnalazioni annue di ADR, considerando solo i casi con insor-

genza delle reazioni avvenuta entro l'anno. Questi dati si traducevano in un tasso annuo di 12 segnalazioni per 100.000 abitanti, ancora molto lontano dal tasso di 30 segnalazioni per 100.000 abitanti considerato ottimale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Nel 2003 le segnalazioni spontanee hanno subito un forte decremento recuperato solo parzialmente nel 2004 (figura 1); tale andamento è stato influenzato dall'introduzione di tre disposti normativi: il D.Lgs 95/2003, il D.D. 21/11/2003 e il D.M. 12/12/2003.

Il D.Lgs 95/2003 ha definito che le ADR da segnalare per tutti i farmaci (ad eccezione dei vaccini e dei medicinali sottoposti a monitoraggio intensivo) sono solo quelle gravi e inattese; eliminando il "rumore di fondo" dato dalle ADR attese e non gravi. Tale D.Lgs ha inoltre depenalizzato la mancata segnalazione per i medici e i farmacisti. L'effetto della norma, in parte atteso, è stato un forte decremento delle segnalazioni che sono scese a 5978 nel 2003. Il D.Lgs 95/2003 aveva anche introdotto il concetto del monitoraggio intensivo, disciplinato ulteriormente dal D.D. 21/11/2003 con l'istituzione del primo elenco di farmaci soggetti ad una maggiore attenzione a causa della loro recente introduzione sul mercato. Probabilmente le finalità e le modalità di tale monitoraggio non sono state del tutto comprese dagli operatori sanitari in quanto solo il 10% delle segnalazioni annue

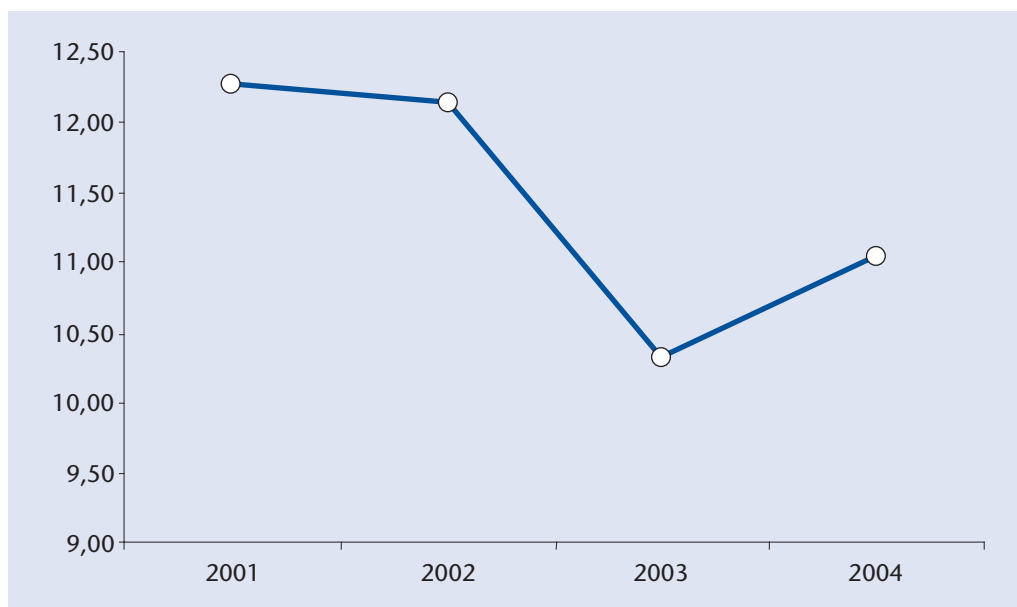


Figura 1 – Tasso di segnalazione per 100.000 abitanti, periodo 2001-2004.

ricevute è relativo ai principi attivi inclusi in elenco, anche se con differenze peculiari legate ad alcune molecole specifiche. Infine il D.M. 12/12/2003 ha unificato i flussi ed il formato della scheda di segnalazione di ADR a vaccini; per effetto di tale decreto e dell'ampia diffusione del provvedimento operata nei settori di farmacovigilanza e prevenzione, le segnalazioni di ADR da vaccino sono passate da 915 nel 2003 a 1946 nel 2004. Le segnalazioni di ADR da vaccino sono responsabili dell'incremento dei casi complessivamente segnalati nel 2004 rispetto al 2003; se tali casi vengono estrapolati il decremento delle segnalazioni per tutti i farmaci è ancora più marcato rispetto a quello riscontrato nel 2003 (-12%).

Il tasso di segnalazione per 100.000 abitanti nel 2004 è stato 11, con una quota di segnalazioni gravi pari al 32%, e nessuna regione italiana ha raggiunto il tasso considerato ottimale dall'OMS (figura 2).

Accanto al dato quantitativo, va comunque segnalato un parziale miglioramento qualitativo delle attività di reporting testimoniato dal riscontro di un più appropriato utilizzo di alcuni criteri (ad esempio gravità) ed una maggiore completezza delle informazioni sul caso. Questo miglioramento parziale, sicuramente destinato ad aumentare, è dovuto in parte all'acquisizione di conoscenza ed esperienza ed in parte all'introduzione di ulteriori vincoli apportati alla RNFV.

La distribuzione delle segnalazioni per **fascia d'età** non mostra particolari differenze rispetto agli anni precedenti se si eccettua l'incremento

nella prima infanzia dovuto all'obbligo di segnalare qualsiasi reazione riscontrata dopo la somministrazione di un vaccino. Per quanto riguarda la provenienza, la maggior parte delle segnalazioni è di fonte ospedaliera (37,3%), in riduzione quelle provenienti dai medici di medicina generale (29%) ed in leggero aumento le segnalazioni degli specialisti e dei pediatri.

Nell'analisi per **categorie terapeutiche**, (ATC – Anatomica Terapeutica Chimica) sono stati inclusi tutti i farmaci considerati come "sospetti" nell'ambito di una segnalazione (figura 3). Il maggior numero di segnalazioni ha riguardato i farmaci antimicrobici per uso sistemico (J: 44%), quelli del sistema muscolo-scheletrico (M: 11%), del sistema cardiovascolare (C: 9%) e del sistema nervoso (N: 9%).

Il 77% delle segnalazioni appartenenti alla categoria J è relativo ai vaccini.

La distribuzione per gravità delle segnalazioni è diversa per le diverse classi ATC, passando da poco più di un 20% di reazioni gravi delle classi J e G, ad oltre un 60% delle classi B ed L, seguite dalla classe H con il 50% di reazioni gravi. Le segnalazioni relative a farmaci appartenenti alle altre classi ATC hanno quote di reazioni gravi variabili tra il 25 ed il 40%.

In merito alla **tipologia di reazione** segnalata, è stata riscontrata la distribuzione per SOC (figura 4).

Per alcune SOC le ADR segnalate rimangono quantitativamente e qualitativamente invariate negli anni considerati; si può notare un aumento della numerosità particolarmente evidente nel 2004 come per la classe "Patologie sistemiche e

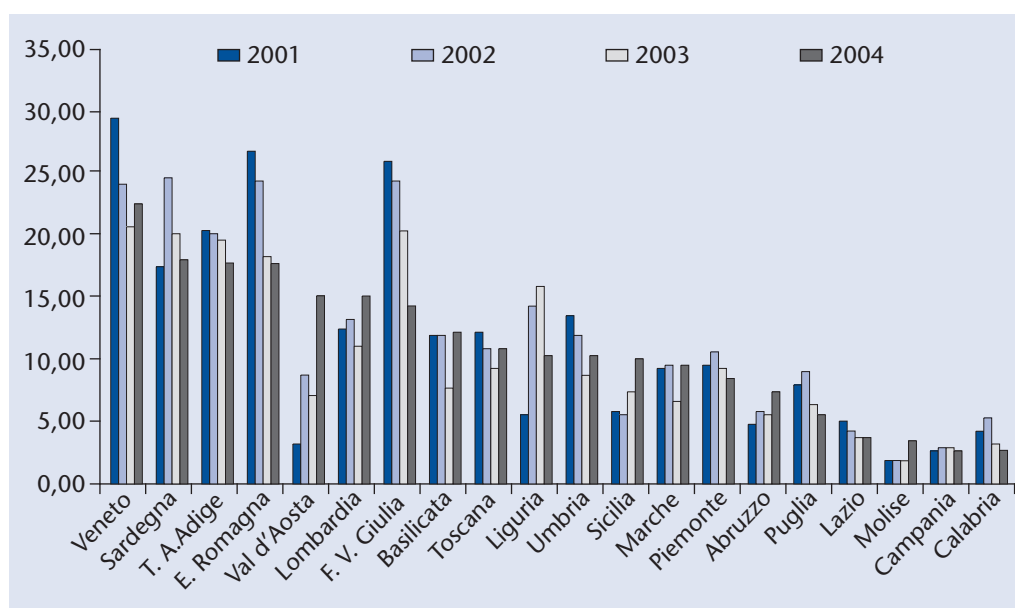


Figura 2 – Distribuzione per regione del tasso di segnalazione per 100.000 abitanti, periodo 2001-2004.

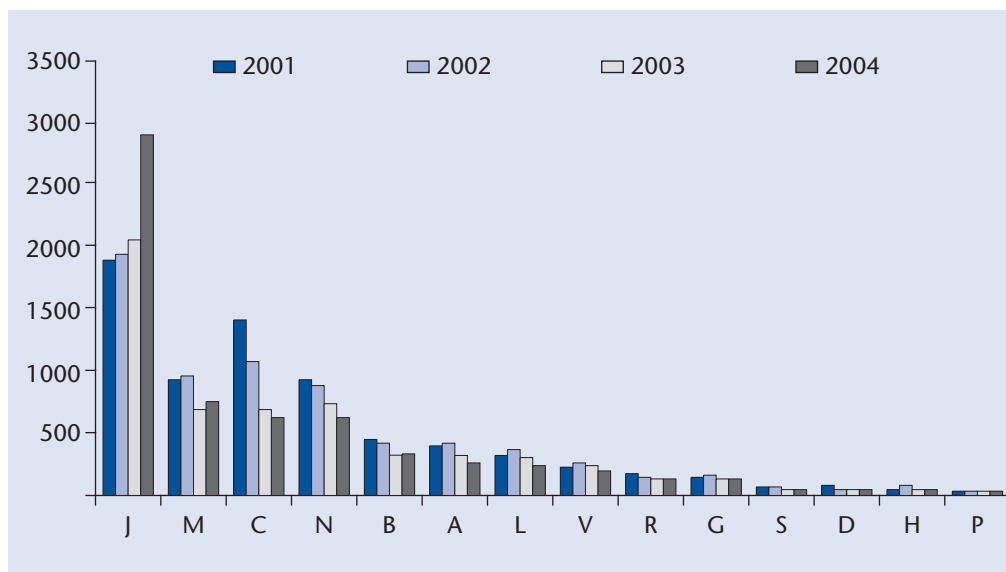


Figura 3 – Segnalazioni per categoria terapeutica.

J: antimicrobici generali per uso sistemico

M: sistema muscolo-scheletrico

C: sistema cardiovascolare

N: sistema nervoso centrale

B: sangue e organi emopoietici

A: apparato gastrointestinale e metabolismo

L: farmaci antineoplastici e immunomodulatori

V: vari

R: sistema respiratorio

G: sistema genito-urinario e ormoni sessuali

S: organi di senso

D: dermatologici

H: preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormonali sessuali

P: antiparassitari, insetticidi e repellenti.

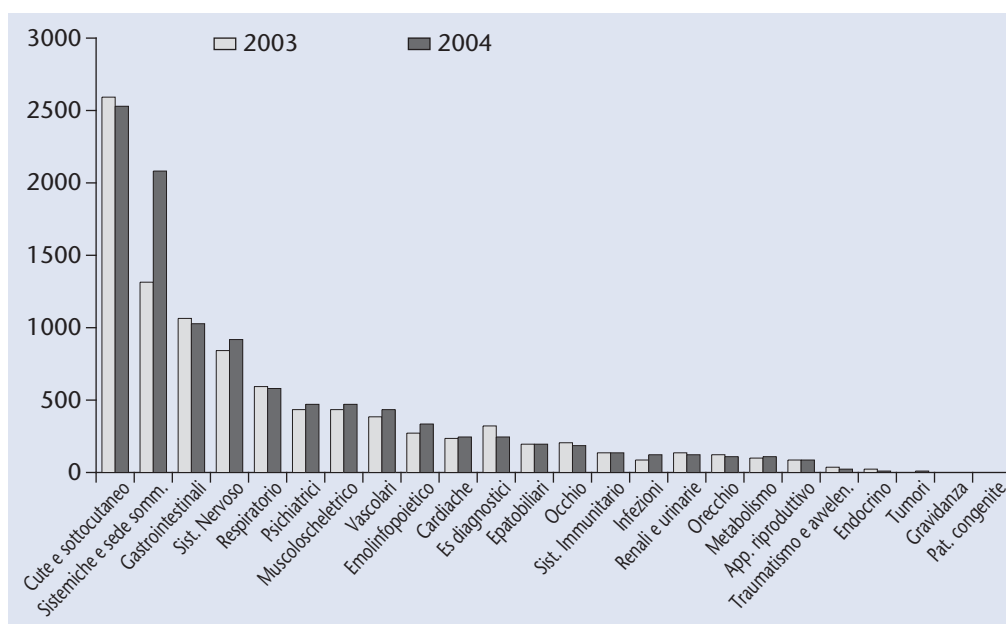


Figura 4 – Distribuzione ADR per classe sistemico-organica, periodo 2003-2004.

condizioni relative alla sede di somministrazione", attribuibile in gran parte alle segnalazioni da vaccino. In alcune SOC, particolarmente rilevante è la quota di reazioni gravi come ad esempio nel caso delle reazioni dell'apparato emolinfopoietico (82% gravi) o di quelle epatobiliari (74%).

L'analisi delle segnalazioni dimostra, in linea generale, ancora uno scarso interesse per l'attività di reporting ancorata alla mancanza di cultura sull'argomento, nonostante le diverse iniziative di formazione ed aggiornamento che, a vari livelli, sono state portate avanti in questi anni.

Sicuramente è ancora necessario investire nella formazione e nell'aggiornamento degli operatori sanitari; l'ampliamento culturale è infatti il primo obiettivo da raggiungere per poter sviluppare qualsiasi ulteriore iniziativa.

La ricerca delle modalità ottimali di formazione e di gestione delle attività di FV ha portato recentemente alla necessità di rivedere con spirito critico l'attuale organizzazione, con conseguente sviluppo di un dibattito tra le varie parti in causa, finalizzato alla realizzazione di nuove modalità formative per gli operatori e ad una complessiva riprogettazione del sistema. **bif**

Si pubblicano di seguito alcune Dear Doctor Letter (DDL) recentemente inviate ai medici per diffondere tempestivamente nuove evidenze sulla sicurezza di alcuni medicinali. Le DDL sono concordate con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) 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 via fax all'Ufficio Farmacovigilanza dell'AIFA, al numero: 06/59784142.

Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'AIFA

■ **Reminyl® (galantamina bromidrato). Informazioni sulla sicurezza provenienti da studi clinici**

Ottobre 2005

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore

A seguito del dibattito scientifico tra le agenzie regolatorie europee, inclusa l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la Janssen-Cilag SpA desidera informarLa su importanti dati di sicurezza riguardanti Reminyl® (galantamina bromidrato, un inibitore dell'acetilcolinesterasi) derivanti dall'analisi dei risultati finali di due studi clinici, della durata di due anni, condotti su individui con disturbo cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI). Questi studi sono stati condotti in pazienti con disturbo cognitivo lieve, non affetti da demenza. I pazienti affetti da MCI manifestano isolati disturbi di memoria in maggior misura rispetto a quanto atteso in relazione all'età ed al grado di istruzione, ma non soddisfano i criteri correnti definiti per la malattia di Alzheimer. In questi studi clinici:

- il tasso di mortalità era significativamente superiore nel gruppo

Reminyl® (1,4%) rispetto al gruppo placebo (0,3%);

- la terapia con galantamina non ha dimostrato di apportare alcun beneficio né nel rallentare il peggioramento cognitivo; né nel ridurre la conversione clinica alla demenza.

La differenza nel tasso di mortalità non è stata osservata in studi con Reminyl® della durata massima di sei mesi, condotti in pazienti con demenza di Alzheimer. I risultati degli studi sull'MCI sono inoltre descritti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) aggiornato.

Si consiglia ai medici abilitati alla prescrizione di attenersi strettamente alle indicazioni autorizzate di Reminyl®, trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave. Si noti che il beneficio determinato da Reminyl® in altri tipi di demenza oppure in altri tipi di disturbi di memoria non è stato dimostrato.

Una diagnosi di demenza di Alzheimer deve essere effettuata prima di iniziare il trattamento, seguendo le linee-guida correnti.

Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'AIFA

■ **Informazioni di sicurezza relative ai risultati di studi clinici condotti sugli esiti della somministrazione di antidepressivi durante la gravidanza**

Novembre 2005

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore

A seguito di quanto discusso con le autorità regolatorie europee, tra cui l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), GlaxoSmithKline SpA vuole informarLa delle modifiche apportate al paragrafo "Gravidanza" del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali a base di paroxetina.

SOMMARIO

- L'attuale RCP riporta l'avvertenza che la paroxetina deve essere usata durante la gravidanza solo quando strettamente indicato. Il RCP riporta anche informazioni relative a possibili effetti non teratogeni, compresi sintomi e complicanze osservate nei neonati esposti a paroxetina nel corso del terzo trimestre di gravidanza.
- GSK ha recentemente condotto uno studio epidemiologico retrospettivo sulle malformazioni congenite maggiori nei

bambini nati da donne che assumevano antidepressivi durante il primo trimestre di gravidanza. I risultati preliminari suggeriscono un possibile aumento del rischio di anomalie alla nascita associate all'uso di paroxetina quando confrontata con altri antidepressivi. Il tipo di anomalie osservate riflette quanto riportato nella popolazione generale, le anomalie più comuni sono risultate di natura cardiovascolare. Di tali anomalie cardiovascolari, le più frequenti sono risultate i difetti settali ventricolari. GSK ha inserito i risultati di questo studio nel suo Clinical Trial Register, dove possono essere letti da chiunque abbia un accesso ad Internet. Il relativo indirizzo è: <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>.

- I risultati preliminari di questo studio sono diversi dai precedenti studi epidemiologici, e ciò rende difficile concludere se esista o meno un nesso causale.

RACCOMANDAZIONI

- La paroxetina deve essere usata durante la gravidanza solo quando strettamente indicato. Si raccomanda ai medici di valutare attentamente i potenziali rischi verso i benefici dell'impiego di paroxetina in donne durante la gravidanza. Si raccomanda inoltre che i medici parlino con i loro pazienti di questi recenti risultati.
- Nel caso si decida di interrompere il trattamento con paroxetina, si faccia riferimento, per ulteriori informazioni, alla sezione 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" (v. sintomi da astinenza osservati dopo sospensione di paroxetina) del relativo RCP.

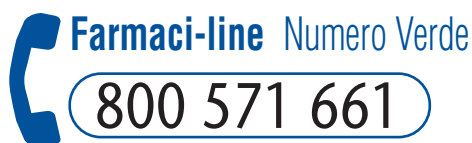
Il nuovo testo relativo alla sezione gravidanza del RCP è il seguente (v. sezione 4.6 dell'allegato RCP per le complete avvertenze sulla gravidanza):

Uno studio sugli esiti della gravidanza a seguito di esposizione ma-

terna ad antidepressivi nel corso del primo trimestre di gravidanza ha indicato un possibile lieve aumento nel rischio di malformazioni congenite, ad esempio difetti del setto ventricolare, in bambini nati da madri trattate con paroxetina. Altri studi, comunque, non forniscono segnali di una associazione con malformazioni congenite.

L'AIFA 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.



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

Commento allo studio condotto da GSK sull'uso di paroxetina in gravidanza

Ad oggi sono disponibili in letteratura diversi studi sui farmaci appartenenti alla classe degli SSRI (specialmente fluoxetina) assunti durante la gravidanza; questi non suggeriscono un incremento dei difetti congeniti, comprese le malformazioni cardiovascolari^{1,2}. Ciononostante i risultati di uno studio³ condotto recentemente da GSK hanno spinto la FDA americana e il sistema sanitario canadese ad allertare sul possibile aumento del rischio di malformazioni congenite associato all'uso di paroxetina in gravidanza. I risultati preliminari di tale studio, non ancora pubblicato e non ancora sottoposto a revisione tra pari, insieme a 3 abstract presentati a congressi scientifici⁴⁻⁶, hanno portato alla modifica della sezione gravidanza del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei farmaci a base di paroxetina.

A questo proposito, e al fine di una corretta interpretazione dei risultati, va precisato che lo studio presenta i seguenti limiti metodologici:

- Disegno retrospettivo e piccole dimensioni del campione.
- Analisi secondarie "post hoc". Inizialmente l'obiettivo dello studio era quello di individuare se l'uso del bupropione durante il I e III trimestre in gravidanza, verso altri antidepressivi, fosse associato ad aumento di malformazioni congenite, specialmente a livello cardiovascolare.

In un secondo tempo l'FDA ha richiesto l'analisi dei casi di malformazioni congenite associati all'uso degli altri antidepressivi. Solo la paroxetina ha presentato un aumento del rischio.

- La popolazione dello studio è stata selezionata da un data base (di assicurazioni sanitarie) che presenta carenze per quanto riguarda le informazioni cliniche delle pazienti.
- Mancanza di controlli. Il rischio assoluto di malformazioni congenite evidenziato in chi assumeva paroxetina nel I trimestre di gravidanza è stato del 4% e del 2% per quanto concerne le malformazioni cardiovascolari. Questa parte dello studio non ha incluso controlli, ovvero donne in gravidanza che non assumevano farmaci antidepressivi, per cui non è stato condotto un confronto. Indipendentemente dall'assunzione di farmaci durante la gravidanza la prevalenza di malformazioni congenite e cardiovascolari per tutti i nati negli Stati Uniti è pari rispettivamente al 3% e 1%. Inoltre non si conoscono dettagli sul tipo di malformazioni cardiovascolari riscontrate ed alcune di queste potrebbero essere di carattere minore (per esempio gran parte dei difetti del setto ventricolare si risolvono spontaneamente). I dati di letteratura presenti ad oggi sull'uso della paroxetina in gravidanza non ne permettono una valutazione conclusiva sul rischio teratogeno: infatti sebbene alcuni studi abbiano ri-

scontrato un lieve aumento del rischio, altri non lo hanno rilevato. Non è chiaro quindi come la paroxetina possa essere associata ad un aumento del rischio teratogeno, specie a livello cardiovascolare, elemento che peraltro è in conflitto con alcuni degli studi condotti fino ad oggi⁷⁻⁹. Nel citato studio di GSK, benché il rischio relativo di malformazioni risulti quasi il doppio nelle donne esposte a paroxetina, il rischio assoluto supera solo del 1% il rischio di base a cui tutta la popolazione è sottoposta (sono necessarie circa 100 donne in gravidanza esposte a paroxetina per poter evidenziare un effetto dannoso su un neonato). Ad ogni donna in gravidanza in terapia con paroxetina, il potenziale rischio di malformazioni congenite nel nascituro dovrebbe essere comunicato, quindi, sia in termini di rischio relativo che di rischio assoluto. In definitiva, una chiara associazione tra un aumento del rischio di malformazioni congenite e l'esposizione alla paroxetina durante la gravidanza non è stata ancora dimostrata. Inoltre tale associazione non è stata, ad oggi, chiaramente provata nemmeno in nessuno degli altri farmaci della stessa classe farmacologica, gli SSRI. Va precisato inoltre che non curare la depressione durante la gravidanza può portare a serie conseguenze tanto per la madre che per il bambino, specie per quanto riguarda l'insorgenza della depressione *post-partum*.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

CONFERENZA NAZIONALE SUI FARMACI
8-9 febbraio 2006

1° giornata 8 febbraio 2006

RICERCA CLINICA E INNOVAZIONE NEL SETTORE FARMACEUTICO

2° giornata 9 febbraio 2006

QUALITÀ E PRODUZIONE NEL SETTORE FARMACEUTICO





Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Conferenza Nazionale Ricerca Clinica e Innovazione nel settore farmaceutico

SANIT

Fiera di Roma - Sala Conferenze
Roma, 8 febbraio 2006

Programma e relatori

8.00 – 9.00	Registrazione partecipanti		
9.15 – 11.15	<i>I programmi dell'AIFA per la promozione della ricerca</i>	<i>Moderatore</i>	N. Martini
9.15 – 9.40	La ricerca clinica supportata dall'AIFA		G. Traversa
9.40 – 10.05	L'Osservatorio Nazionale come strumento di cambiamento culturale		C. Tomino
10.05 – 10.30	I programmi formativi e informativi		A. Addis
10.30 – 10.55	La tutela della salute, dei diritti e del benessere dei pazienti tramite le verifiche ispettive		U. Filibeck
10.55 – 11.15	Dibattito generale		
11.15 – 11.30	Pausa		
11.30 – 13.30	<i>I progetti innovativi dell'AIFA</i>	<i>Moderatore</i>	G. Rasi
11.30 – 11.55	La Commissione Ricerca & Sviluppo dell'AIFA		S. Garattini
11.55 – 12.20	Lo sviluppo della ricerca di Fase I		S. Vella
12.20 – 12.45	Gli accordi di programma		M. Bruzzone
12.45 – 13.10	Lo scientific advice dell'AIFA		C. Gualano / P. Rossi
13.10 – 13.30	Dibattito generale		
13.30 – 14.30	Pausa		
14.30 – 16.30	<i>Gli operatori della ricerca clinica a confronto</i>	<i>Moderatore</i>	E. Garaci
14.30 – 14.55	I ricercatori		F. Perrone
14.55 – 15.20	I Direttori Generali		V. Alberti
15.20 – 15.45	I Comitati Etici		G. Scroccaro
15.45 – 16.10	I pazienti		S. Inglese
16.10 – 16.30	L'industria		S. Dompé
16.30 – 17.45	Keynote e dibattito generale		
17.45	Conclusione dei lavori		



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Conferenza Nazionale Qualità e Produzione nel settore farmaceutico

SANIT

Fiera di Roma - Sala Conferenze

Roma, 9 Febbraio 2006

Programma e relatori

9.30 – 10.00	Registrazione partecipanti		
10.00 – 10.20	Apertura Lavori	Moderatore	N. Martini
10.20 – 10.40	Introduzione		N. Martini
10.40 – 11.00	Il ruolo del Ministero della Salute nel settore Farmaceutico		C. De Giuli
11.00 – 11.20	Le ispezioni di Buona Pratica di Fabbricazione: uno strumento di garanzia della qualità farmaceutica e della sicurezza del paziente		G. Pimpinella
11.20 – 11.40	I controlli della produzione di materie prime farmaceutiche		R. Massimi
11.40 – 12.00	Pausa		
12.00 – 12.20	Autorizzazione alla produzione: procedure per il rilascio, la conferma e la sospensione		A.R. Marra
12.20 – 12.40	La produzione di medicinali per terapie avanzate		C. Pini
12.40 – 13.00	Le attività del NAS in materia di farmaci		E. Borghini
13.00 – 14.30	Pausa		
14.30 – 16.30	Tavola rotonda: gli operatori a confronto • Farindustria • Associazione Farmaceutici dell'Industria • Aschimfarma • Chemical Pharmaceutical Association • Assogenerici • Associazione Distributori Farmaceutici		
17.00	Conclusione dei lavori		

Segreteria organizzativa SANIT
SEADAM SERVIZI S.R.L.
VIA BARBERINI,3 00187 – ROMA
TEL. 064817254 – FAX. 0642013310 – EMAIL – INFO@SANIT.ORG
REGISTRAZIONE AI CONVEGNI WWW.SANIT.ORG

Bibliografia

1. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 823-7.
2. Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psicol Med* 2000; 30: 89-94.
3. GSK Advisory October 2005. <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>
4. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen S, et al. (Abstract) Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and risk for birth defects. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology* 2005; 731: 291.
5. Wogleus P, Norgaard M, Muff Munk E, et al. (Abstract) Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of adverse pregnancy outcomes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 143S.
6. Diav-Citrin O et al. Pregnancy outcome after gestation exposure to paroxetine: (Abstract) A prospective controlled cohort study. *Teratology meeting St. Petersburg, Florida, USA. June 2005.*
7. Ericson A, Kallen B, Wilholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacology* 1999; 55: 503-8.
8. Kulin NA, Pastuszak A, Sage S, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors- A prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279: 609-10.
9. Kallen BA, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 255-61.

Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'AIFA

■ Sicurezza del vaccino Morupar® (morbillo, rosolia e parotite)

Settembre 2005

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), a seguito della valutazione dei dati di farmacovigilanza, desidera fornire un aggiornamento delle informazioni relative alla sicurezza della specialità medicinale Morupar®, vaccino per la prevenzione di morbillo, parotite e rosolia (MPR).

La vaccinazione contro queste malattie rappresenta infatti una priorità sanitaria nazionale; per questo nel 2003 è stato avviato in Italia il Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita¹, messo a punto in accordo con gli obiettivi del progetto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) "Salute per tutti nel 21° secolo". In accordo con il Piano, dal 2004 è in corso un'attività straordinaria di vaccinazione con i vaccini MPR.

Per avere un costante monitoraggio del profilo di sicurezza dei prodotti in uso, nel luglio 2004 l'AIFA ha inviato ai responsabili della farmacovigilanza delle strutture sanitarie

una nota che sollecitava la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse osservate, come previsto dalla normativa vigente². È stata quindi condotta un'analisi delle sospette reazioni avverse insorte nel 2004, primo anno in cui è stata utilizzata la nuova scheda unica di segnalazione.

Nella tabella I sono riportati per ogni vaccino MPR in commercio il numero di segnalazioni, il numero di dosi vendute e il tasso di segnalazione per 100.000 dosi nel 2004. Come si vede, il tasso di segnalazione è sovrapponibile per due dei tre prodotti in commercio, mentre è circa doppio per il Morupar®.

Questa differenza è statisticamente significativa, e la maggiore frequenza delle segnalazioni successive a Morupar® si nota in tutte le aree geografiche italiane.

L'analisi delle reazioni segnalate mostra che si tratta fondamentalmente di una maggiore frequenza di manifestazioni cliniche compatibili con manifestazioni di ipersensibilità, con interessamento soprattutto cutaneo (orticaria), e ad insorgenza per lo più entro un giorno dalla vaccinazione. Inoltre si sono verificate, anche se con minore frequenza, reazioni che hanno coinvolto altri organi o apparati (quali reazioni anafilattiche, dispnea, laringospasmo e broncospasmo). Tutti questi eventi, che in alcuni casi hanno portato all'ospedalizzazione, si sono risolti senza sequele.

Tabella I – Numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse, dosi vendute e tasso di segnalazione per 100.000 dosi, per prodotto. Vaccini MPR, anno 2004.

	N. segnalazioni	N. dosi vendute	Tasso per 100.000 dosi
MORUPAR®	154	510.307	30,2
MMR II®	104	659.578	15,8
PRIORIX®	99	664.432	14,9
TOTALE	357	1.834.317	19,5

Nella tabella II vengono riportati i casi per tipo di reazioni segnalate nel 2004, e i relativi tassi per 100.000 dosi somministrate. Il tipo di reazione è codificato secondo MedDRA (Dizionario medico per le Attività di Regolamentazione).

In base ai dati di farmacovigilanza, la frequenza di reazioni compatibili con manifestazioni di tipo allergico segnalate dopo Morupar® è significativamente più elevata rispetto agli altri prodotti utilizzati in Italia, suggerendo una sua maggiore allergenicità.

Questo dato è confermato anche dalla revisione delle segnalazioni relative agli anni 2002-2003.

Nonostante il maggior tasso di segnalazione di sospette reazioni di tipo allergico successive a Morupar®, va sottolineato che si tratta comunque di reazioni rare³ e che la frequenza osservata delle reazioni gravi, in particolare delle anafilassi, rientra nel range di frequenza descritto in letteratura scientifica⁴ e previsto dall'OMS^{5,6}. Al momento non è stato possibile stabilire con certezza la causa

della maggiore frequenza di sospette reazioni allergiche riscontrata per Morupar®: tutti gli accertamenti finora eseguiti non sono stati risolutivi ed ulteriori indagini sono in corso per valutare l'eventuale ruolo causale di alcuni eccipienti.

Si è quindi ritenuto opportuno aggiornare gli stampati del prodotto e diffondere la presente comunicazione, per richiamare l'attenzione degli operatori sanitari sulle reazioni riscontrate, ricordando loro la necessità:

- di prevedere e disporre di immediate terapie per l'adeguato e tempestivo trattamento delle reazioni di ipersensibilità;
- di segnalare al responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza ogni sospetta reazione avversa osservata in seguito all'uso di ogni vaccino.

Le reazioni osservate con Morupar® sono previste per tipologia e frequenza, in quanto si tratta comunque di reazioni rare che non superano i valori attesi, pertanto

l'AIFA ritiene il profilo beneficio-rischio del Morupar® ancora positivo, e pertanto raccomanda la prosecuzione delle attuali campagne vaccinali, usando le accortezze precedentemente descritte. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Morupar® è in fase di aggiornamento ai paragrafi 4.4 "Speciali avvertenze e Precauzioni d'uso" e 4.8 "Effetti indesiderati". Una maggiore collaborazione con la classe medica nell'osservare i punti su menzionati può contribuire alla migliore valutazione delle sospette reazioni avverse (ed anche alla loro evitabilità), nonché al proseguimento della campagna vaccinale in corso, tenuto conto che l'eliminazione del morbillo in Italia rappresenta attualmente la principale priorità nel campo delle malattie prevenibili con vaccinazione.

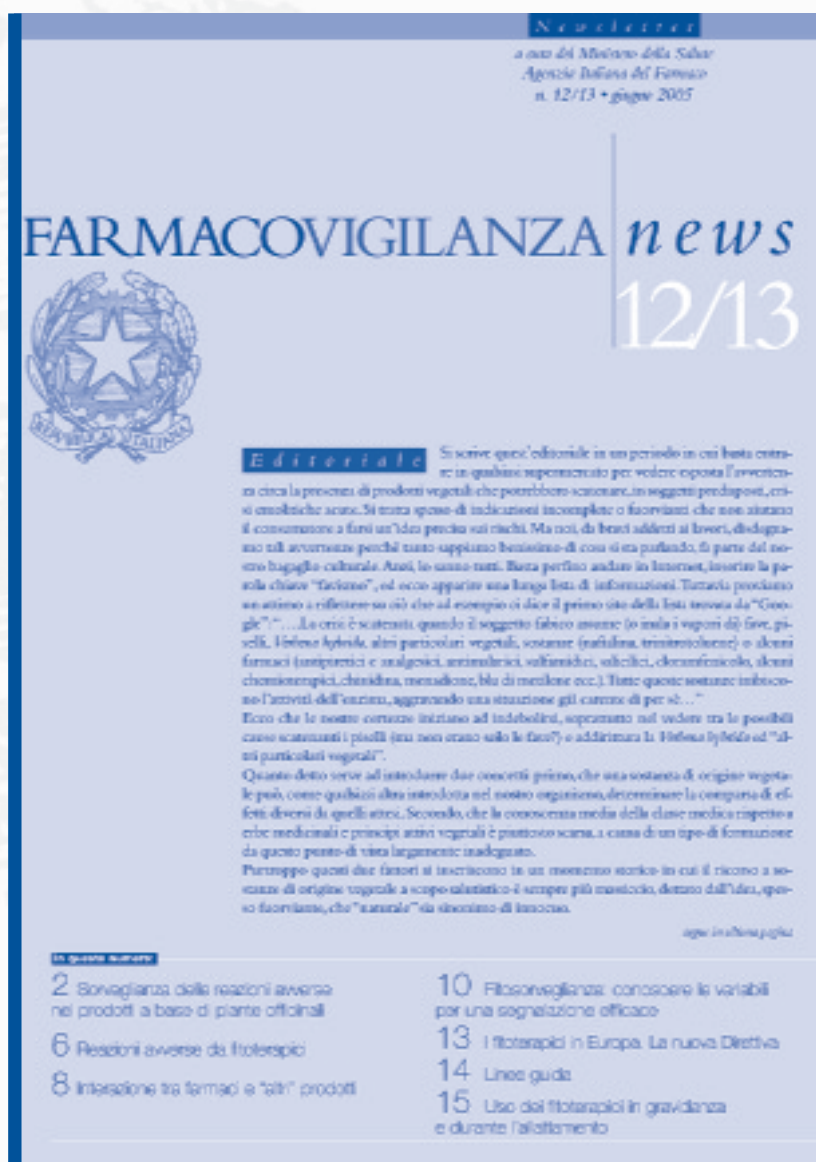
Bibliografia

1. Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano. Accordo sul Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. G.U. n. 297 del 23/12/2003 - Suppl. Ordinario n.195.
2. Ministero della Sanità. Decreto 12 dicembre 2003. Nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini. G.U. n. 36 del 13/2/2004.
3. Categorie standard di frequenza delle ADRs definite dal CIOMS (Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs Report from CIOMS Working Group III, Geneva 1995).
4. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. Pediatrics 2003; 112: 815-20.
5. www.who.int/immunization_safety/publications/aefi/en/immunization_safety_E.pdf
6. www.who.int/immunization_safety/publications/aefi/en/AEFI_WPRO.pdf

Tabella II – Numero e tasso per 100.000 dosi di alcune reazioni avverse selezionate, per prodotto nel 2004.

	MORUPAR®		MMR II®		PRIORIX®	
	N.	Tasso	N.	Tasso	N.	Tasso
IPERSENSIBILITÀ	2	0,4	1	0,2	2	0,3
ALTRO SHOCK ANAFILATTICO	1	0,2	0	0,0	1	0,2
REAZIONE ANAFILATTOIDE	0	0,0	0	0,0	0	0,0
REAZIONE ANAFILATTICA	2	0,4	0	0,0	0	0,0
ORTICARIA	26	5,1	7	1,1	7	1,1
BRONCOSPASMO	7	1,4	0	0,0	1	0,2
LARINGOSPASMO	2	0,4	0	0,0	0	0,0
EDEMA						
ANGIONEUROTICO	7	1,4	0	0,0	2	0,3
TOTALE	48	9,3	8	1,2	13	2,1

FARMACOVIGILANZA news



UN NUOVO
STRUMENTO NATO
NELL'AMBITO
DELL'INFORMAZIONE
SUI FARMACI,
UTILE PER GLI
OPERATORI DELLA
FARMACOVIGILANZA
E SPECIFICO PER GLI
AGGIORNAMENTI
RELATIVI AI RISCHI
LEGATI
ALL'UTILIZZO DEI
MEDICINALI.

Sei interessato a ricevere *FARMACOVIGILANZA news*?

**Fanne richiesta al tuo responsabile
locale di farmacovigilanza**

FARMACOUTILIZZAZIONE

Cosa accade quando entra in commercio un farmaco *me-too*?

Introduzione

Il termine *me-too* è ormai entrato nell'uso comune e, secondo una recente definizione, si riferisce ad un medicinale che è strutturalmente molto simile ad un altro già noto¹. Sebbene il termine *me-too* conferisca al farmaco una connotazione negativa, questi prodotti in genere innescano un variabile grado di competizione a livello di mercato tra i principi attivi della classe farmacologica in questione. Al riguardo non è raro che il consumo di un farmaco *me-too* (per esempio: ranitidina, amlodipina, atorvastatina) superi nel corso del tempo il capostipite della stessa classe farmacologica che l'ha generato².

D'altronde, l'eccessiva proliferazione di farmaci *me-too* che apportano solo minimi avanzamenti (o nessun avanzamento), in termini di innovazioni terapeutiche, potrebbe disorientare il medico stesso nella selezione della scelta terapeutica più adatta per il paziente. Le considerazioni relative al reale vantaggio per la collettività dell'introduzione di farmaci *me-too* sono comunque importanti. Inizialmente, infatti, si tratta di farmaci i cui vantaggi in termini di benefici clinici per il paziente o non sono noti, o sono simili a quelli ottenibili con molecole già da tempo disponibili, appartenenti alla medesima classe farmacologica. Inoltre, pur scegliendo di introdurre un nuovo farmaco *me-too*, non si può essere certi dell'assenza di potenziali reazioni avverse che, nei casi più eclatanti, a distanza di qualche anno dalla registrazione, possono determinare persino il ritiro dal commercio del farmaco (si veda il caso della cerivastatina).

Gli avanzamenti in termini di benefici per il paziente che vengono attribuiti al farmaco *me-too* riguardano in genere la potenza farmacologica e quindi la rapidità con cui viene raggiunto l'obiettivo terapeutico, con tutte le eventuali ripercussioni in termini di miglioramento dell'adesione al trattamento. Pertanto nell'ipotesi in cui il farmaco *me-too* rappresenti un reale avanzamento rispetto a farmaci già disponibili, cosa

accade quando entra in commercio? Come si modifica la farmacoutilizzazione delle molecole che fino a quel momento erano quelle più consumate? In altri termini, il consumo del nuovo farmaco *me-too* va a sostituire, pur parzialmente, quello della molecola più datata e conosciuta?

Per cercare di rispondere a questi quesiti sono stati presi in esame due casi-studio, relativi ai consumi registrati nel database dell'Osservatorio Nazionale del Consumo dei Medicinali (OsMed) dell'esomeprazolo e dell'escitalopram. La scelta di questi due casi deriva dal tentativo di porsi in una condizione quanto più conservativa e prudente nella definizione di farmaco *me-too*. Infatti, i farmaci in questione non derivano da una "modificazione strutturale" in senso stretto, bensì dalla semplice selezione dell'enantiomero farmacologicamente attivo dalla soluzione racemica. Semplificando, in una soluzione racemica è presente una quantità analoga di due enantiomeri (destrogiro e levogiro) che, analogamente alla mano destra e sinistra, pur essendo strutturalmente uguali, sono l'uno l'immagine speculare dell'altro. L'esomeprazolo è per il 100% costituito dall'enantiomero levogiro dell'omeprazolo (S-omeprazolo); mentre l'omeprazolo è una soluzione al 50% di S-omeprazolo e al 50% di R-omeprazolo; analogamente dicasi per l'escitalopram.

Nel caso dell'esomeprazolo, essendo l'S-omeprazolo metabolizzato più lentamente rispetto all'enantiomero destrogiro, la sua selezione dovrebbe determinare più alte concentrazioni plasmatiche e un prolungamento dell'inibizione cloridopeptica, ossia una presunta maggiore probabilità di raggiungere l'obiettivo terapeutico³.

Nel caso dell'escitalopram, la motivazione è leggermente diversa, sebbene il risultato finale sia il medesimo, ossia una maggiore presunta efficacia rispetto al citalopram. Infatti, l'azione farmacologica del citalopram è da attribuirsi all'enantiomero levogiro (per es. l'escitalopram), mentre l'enantiomero destrogiro sembrerebbe contrastare l'azione dell'enantiomero attivo⁴.

Metodologia dell'analisi

Al fine di valutare se l'inizio del consumo del nuovo farmaco *me-too* induce un effetto sul consumo del farmaco già disponibile è stato verificato se il mese di inizio del consumo di esomeprazolo ed escitalopram costituisce un punto di discontinuità nella serie storica del corrispondente consumo di omeprazolo e citalopram.

Per testare questa ipotesi è stato utilizzato un test non parametrico: il test del punto di cambiamento⁵. Sul piano operativo questo test calcola la probabilità che sia avvenuto un cambiamento nella serie storica dei consumi e se la variazione osservata eccede la fluttuazione prevedibilmente dovuta al caso (figura 1).

I dati di consumo per ognuno dei principi attivi sono stati estratti dal database OsMed come numero di dosi definite giornaliere (DDD) totale al mese.

Caso-studio esomeprazolo/omeprazolo

In questo caso-studio sono stati analizzati i consumi di esomeprazolo e omeprazolo registrati nel database OsMed a partire da gennaio del 2000

fino a dicembre del 2004. I consumi di esomeprazolo sono iniziati nel mese di aprile del 2002. Va precisato che, eccetto l'esomeprazolo, nell'intervallo temporale analizzato non è stato introdotto nessun altro inibitore di pompa protonica.

Prima dell'introduzione in commercio dell'esomeprazolo, il consumo di omeprazolo cresceva ad un ritmo di circa 420.000 DDD al mese (figura 2).

Il mese di inizio del consumo dell'esomeprazolo rappresenta un punto di discontinuità statisticamente significativo nella serie storica dell'omeprazolo ($z = 3,86$; $p < 0,001$; change point test a due code). In altri termini, aprile del 2002 è un mese a partire dal quale si assiste ad un significativo cambiamento nella serie storica dei consumi dell'omeprazolo (figura 3).

Benché il consumo dell'esomeprazolo cresca rapidamente dopo la sua introduzione, la contemporanea riduzione del consumo di omeprazolo non è però stata tale da aver determinato una sostituzione della molecola datata con quella più recente. Infatti il numero di DDD consumate ogni mese di omeprazolo rimane sempre superiore a quello dell'esomeprazolo.

Se l'esomeprazolo non fosse stato introdotto e il consumo di omeprazolo fosse continuato con

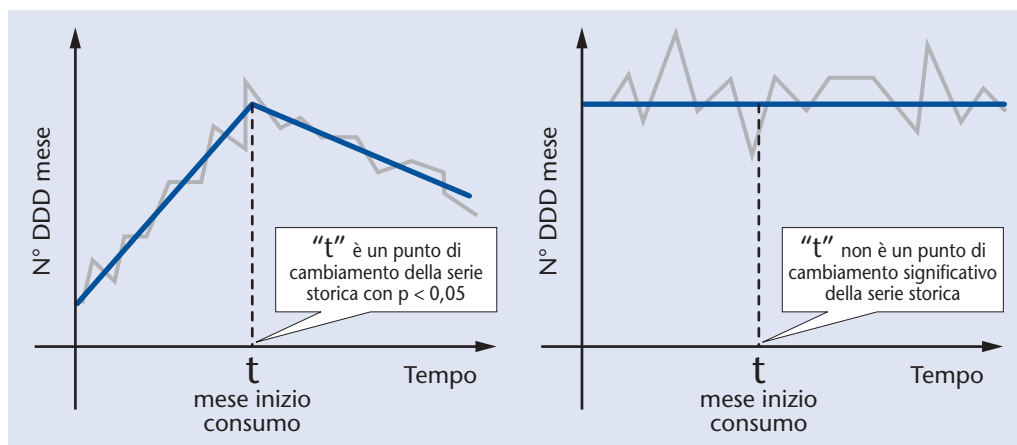


Figura 1 – Ipotesi del test del punto di cambiamento.

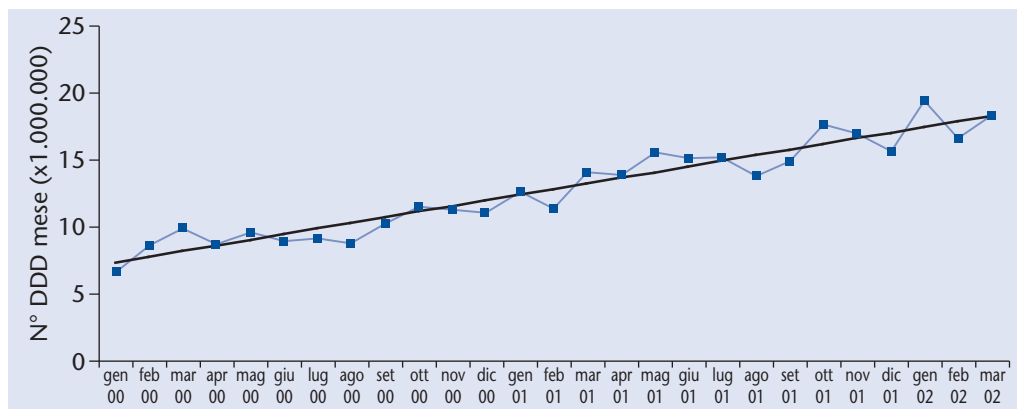


Figura 2 – Consumo dell'omeprazolo prima dell'introduzione dell'esomeprazolo.

un tasso di crescita analogo a quello presente prima dell'aprile del 2002, sarebbe stato stimabile un consumo complessivo di omeprazolo, tra aprile del 2002 e dicembre del 2004, pari a circa 302 mila DDD/mese. Nello stesso periodo di tempo (33 mesi), l'esomeprazolo è risultato associato ad un consumo di 338 mila DDD/mese; tale valore corrisponde ad un incremento dei consumi del 12%. La somma del consumo di omeprazolo più esomeprazolo è molto più alta del trend atteso di solo omeprazolo.

Caso-studio escitalopram/citalopram

In questo secondo caso-studio sono stati analizzati i consumi di escitalopram e citalopram registrati nel database OsMed a partire dal gennaio del 2002 al dicembre del 2004. I consumi di escitalopram sono iniziati nel mese di ottobre del 2003. Anche in questo caso, tra il 2002 e il 2004, non è stato introdotto alcun nuovo inibitore selettivo del recupero della serotonina, oltre l'escitalopram.

Prima dell'introduzione in commercio dell'escitalopram, il consumo di citalopram cresceva ad un ritmo di circa 161 mila DDD al mese (figura 4).

Il mese di inizio del consumo dell'escitalopram però rappresenta un punto di discontinuità nella serie storica del citalopram che non raggiunge la significatività statistica ($z = 1,41$; $p = 0,158$; change point test a due code). In altri termini, in corrispondenza di ottobre 2003, non si assiste ad una modificazione della fluttuazione della serie storica dei consumi del citalopram diversa da quella attribuibile al caso (figura 5).

Anche in questa circostanza, benché sia avvenuta una crescita progressiva del consumo dell'escitalopram dopo la sua introduzione, non è avvenuta una sostituzione della molecola datata con quella più recente. Il numero di DDD consumate ogni mese di citalopram rimane ampiamente superiore a quello dell'escitalopram.

Se l'escitalopram non fosse stato introdotto e il consumo di citalopram fosse continuato con un tasso di crescita analogo a quello presente prima di ottobre del 2003, sarebbe stato stimato un consumo medio di citalopram di 36.022.482 DDD, tra ottobre del 2002 e dicembre del 2004. Tuttavia il consumo di escitalopram è stato di 50.477.405 DDD nello stesso periodo di tempo (15 mesi), ossia un valore corrisponde ad un incremento dei consumi del 40%.

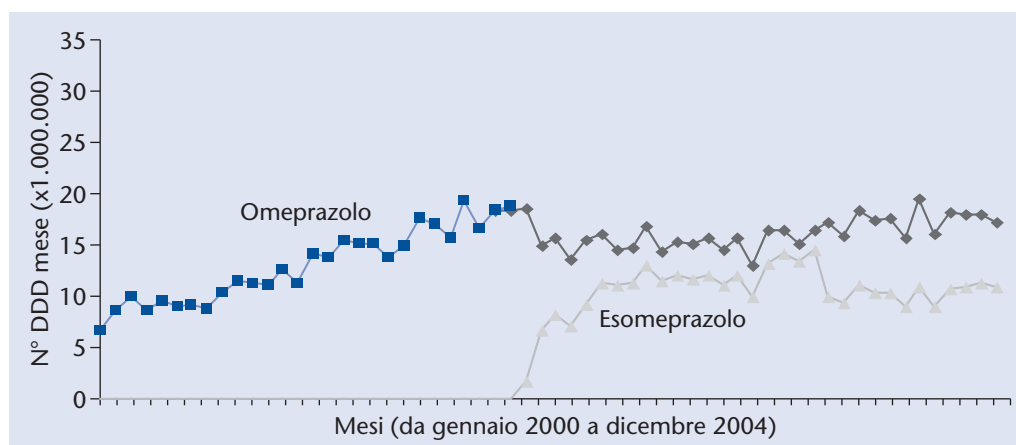


Figura 3 – Consumo mensile di omeprazolo ed esomeprazolo.

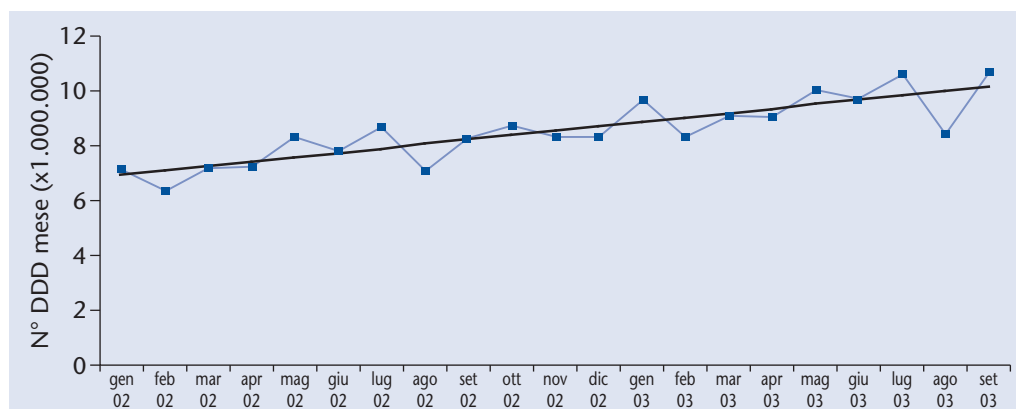


Figura 4 – Consumo del citalopram prima dell'introduzione dell'escitalopram.

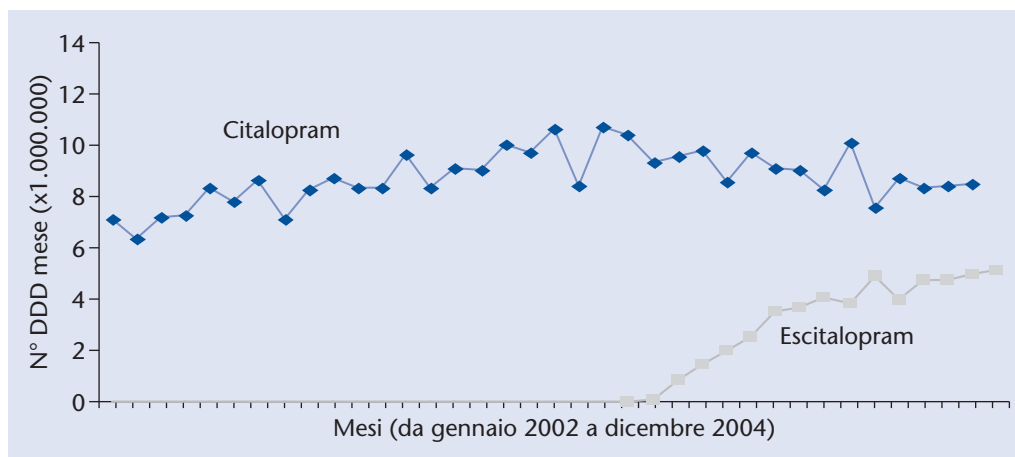


Figura 5 – Consumo mensile di citalopram ed escitalopram.

Discussione

I risultati di questa analisi evidenziano come l'introduzione di un farmaco *me-too* possa determinare una espansione dei consumi, nella maggior parte dei casi non giustificata dalla produzione di un reale valore aggiunto per il paziente. Tanto più nei casi analizzati, dove la semplice selezione dell'enantiomero attivo non equivale certo allo sviluppo di un farmaco in grado di agire su un nuovo target terapeutico di una malattia in precedenza scarsamente curabile.

La diversa modificazione della serie temporale del consumo di omeprazolo rispetto al citalopram, in seguito all'introduzione dei corrispondenti *me-too*, è probabilmente da attribuirsi alle diverse modalità di impiego delle due categorie di farmaci. Infatti, nel caso degli inibitori di pompa si tratta nella maggior parte dei casi di trattamenti ciclici o occasionali e, pertanto, l'introduzione di una nuova molecola dovrebbe essere in grado di generare ripercussioni più rapide sul volume dei consumi, rispetto ad un trattamento cronico. Invece, gli inibitori selettivi del recupero della serotonina, essendo impiegati nel trattamento di disturbi psichiatrici dall'evoluzione frequentemente cronica, sono oggetto di prescrizione ripetuta nello stesso paziente, prima di valutare la loro sospensione, sostituzione o eventuale associazione con altri trattamenti.

Un ultimo elemento che potrebbe aver contribuito a differenziare i risultati dei due casi-studio è dato dalla diversa durata del periodo di osservazione dopo l'introduzione del farmaco *me-too*, più breve nel caso dell'escitalopram (15 mesi per escitalopram e 33 mesi per esomeprazolo).

In conclusione, i risultati di questa analisi evidenziano che prendendo a riferimento due casi-studio emblematici dell'introduzione di farmaci *me-too* in contesti farmacoterapeutici relativamente consolidati sul piano delle alternative terapeutiche già disponibili, si verifica un incremento variabile dei consumi e un effetto di sostituzione della molecola datata con quella già disponibile di minima entità o addirittura assente. Questo fenomeno merita una certa attenzione, infatti una recente indagine ha evidenziato che circa l'80% dell'incremento della spesa per farmaci registrato in Canada tra il 1996 e il 2003 era dovuto all'introduzione di farmaci *me-too*⁶. Nella prospettiva di salvaguardare la sostenibilità economica del sistema sarebbe opportuno chiedersi se sia ragionevole utilizzare risorse per farmaci che non apportano avanzamenti tangibili per il paziente, invece di impiegarle a vantaggio di molecole concretamente innovative. **bif**

Bibliografia

1. Webster's New World™ Medical Dictionary 2nd Edition (versione on-line: www.medterms.com).
2. Schmid EF, Smith DA. Discovery, innovation and the cyclical nature of the pharmaceutical business. DDT 2002; 7: 563-8.
3. Kendall MJ. Review article: esomeprazole the first proton pump inhibitor to be developed as an isomer. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1-4.
4. Sanchez C, Bogeso KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the Renantiomer. Psychopharmacology 2004; 174: 163-76.
5. Siegel S, Castellan NJ. Statistica non parametrica. Milano: McGraw-Hill Libri Italia, 1992.
6. Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. "Breakthrough" drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. BMJ 2005; 331: 815-6.

L'uso dei farmaci in Italia. **Rapporto Nazionale OsMed** Gennaio-Settembre 2005

Introduzione

Il presente Rapporto, come negli anni precedenti, analizza l'andamento dei consumi farmaceutici territoriali con l'esclusione dei dati relativi ai farmaci somministrati all'interno delle strutture ospedaliere e a quelli erogati direttamente dalle Aziende sanitarie (duplice via di distribuzione, erogazione al momento della dimissione).

Andamento nazionale

Nei primi nove mesi del 2005 la spesa pubblica e privata dei farmaci erogati dalle farmacie aperte al pubblico è aumentata del 1%.

La spesa pubblica lorda ha avuto una diminuzione dell'1,8%, mentre quella privata globalmente ha registrato un incremento del 7,6%, con un aumento dell'acquisto privato di farmaci SSN del 40,5% (pari a circa 200 milioni di euro) (figura 1). Tale aumento è da attribuire per quasi il 50% ai farmaci cardiovascolari (95 milioni di euro), di cui 50 milioni sono stati spesi per l'acquisto di ipolipemizzanti e 45 milioni per farmaci utilizzati per la terapia dell'ipertensione arteriosa e/o per lo scompenso cardiaco.

L'aumento contenuto della spesa farmaceutica pubblica dal 2001 ad oggi è stato caratterizzato dall'alternarsi di incrementi e diminuzioni nel corso

degli anni. La spesa privata mostra annualmente un andamento speculare a quello della pubblica.

Negli ultimi cinque anni, a fronte di un aumento delle quantità di farmaci prescritte (+3,7%) e di una diminuzione dei prezzi (-3,6%), si registra un effetto-mix negativo (-1,8%), ossia una maggiore prescrizione di farmaci meno costosi (figura 2). Tale andamento presenta notevoli differenze per sottogruppo terapeutico e per regione.

La spesa a carico del SSN è diminuita del 3,8%, con un aumento dello sconto a carico delle farmacie e dell'industria del 33,2% e una diminuzione dell'11,6% delle compartecipazioni a carico dei cittadini, dovuta all'ampliamento delle esenzioni o all'abolizione del ticket in alcune regioni (tabella I).

Nel corso dell'anno 2005 è proseguita l'applicazione dello sconto del 6,8% sul margine di spettanza al produttore (pari al 4,12% sul prezzo al pubblico, IVA compresa), applicato sui prodotti rimborsabili dal SSN. La determinazione AIFA del 28/10/2005 (pubblicata sulla G.U. n. 257 del 04/11/2005) ha stabilito che, a partire dal 1° novembre 2005, cessa l'applicazione di tale sconto, in conseguenza del raggiungimento dell'obiettivo di ripiano per l'anno 2004 della quota pari al 60% dello sfondamento del tetto di spesa farmaceutica.

Il nuovo PFN è entrato in vigore il 1° gennaio 2005 e ha previsto una riduzione dei prezzi dei farmaci che avevano determinato un incremento dei consumi nel corso del 2004 superiore alla media del settore.

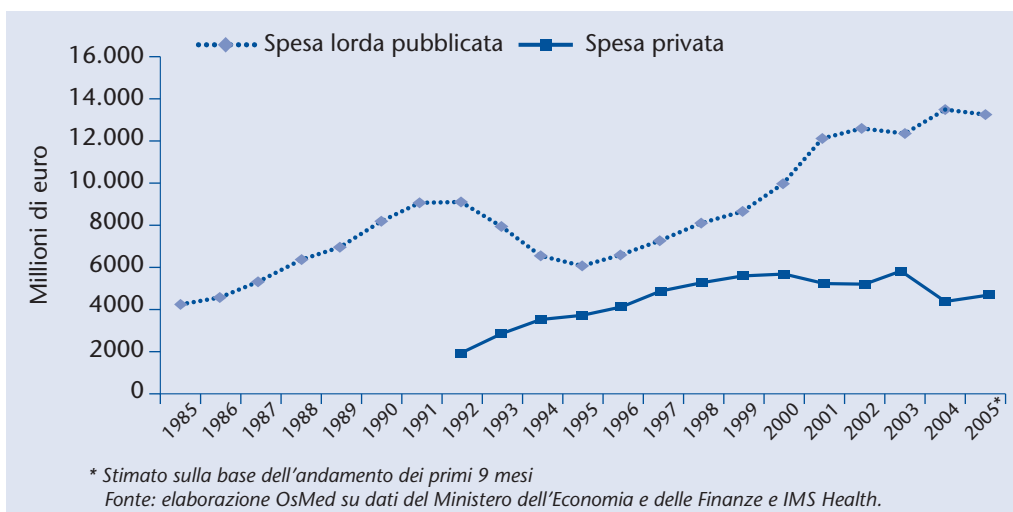


Figura 1 – Spesa farmaceutica territoriale in Italia nel periodo 1985-2005.

L'aggiornamento selettivo del PFN ha comportato la riduzione del prezzo di 296 specialità medicinali (pari al 6,6% del totale), coinvolgendo 53 principi attivi (7,3% del totale).

La spesa privata, dopo la diminuzione del 2004, ha registrato un aumento del 7,6%. Tale variazione è spiegata in larga parte dall'incremento dell'acquisto privato di farmaci SSN (+40,5%); i farmaci in classe C e quelli di automedicazione hanno mostrato entrambi un aumento di circa il 3%. Per questi ultimi tuttavia va segnalato che il dato è probabilmente sovrastimato, per la possibilità dal giugno 2005 di applicare uno sconto massimo del 20% da parte delle farmacie convenzionate. I farmaci del sistema cardiovascolare si mantengono al primo posto nella prescrizione, registrando tuttavia per la prima volta, negli ultimi cinque anni, una diminuzione della spesa (-2,7%).

L'incremento maggiore della spesa è a carico dei farmaci del sistema respiratorio (+9,2%). A livello nazionale il consumo di farmaci equi-

valenti è aumentato del 25% in termini di spesa netta (con un'incidenza sul totale della spesa che passa dal 10,1% del 2004 al 13,2% del 2005) e del 20% in termini di DDD (dal 21,7% del 2004 al 24% del 2005). Il principio attivo con la maggiore spesa è la nitroglicerina.

Le maggiori variazioni in termini di DDD prescritte si sono registrate per il ceftriaxone e la metformina, che hanno aumentato sia la prescrizione (rispettivamente del +35,6% e del +20,6%), sia la quota di farmaci *unbranded* (rispettivamente 35,1% e 20,3%). Per alcuni altri farmaci, invece, quali il gabapentin e il citalopram, a fronte di uno spostamento della prescrizione verso l'*unbranded* (rispettivamente dell'88,1% e del 13,6%) si osserva un calo della prescrizione (rispettivamente -6,1% e -7,1%).

Per quanto riguarda i farmaci con nota, si registra una diminuzione del 10% della spesa e una lieve diminuzione delle quantità prescritte (-0,8%). In particolare, per il sistema cardiovascolare è da se-

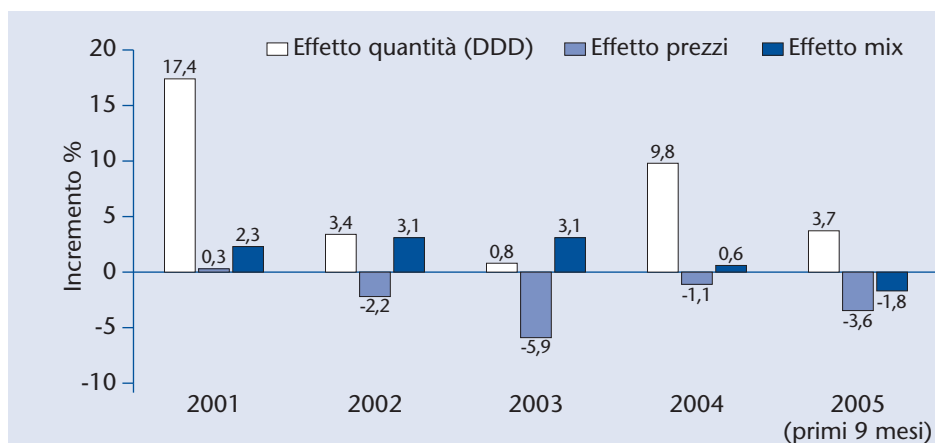


Figura 2 – Andamento annuale dell'incremento della spesa lorda SSN: effetto quantità, prezzi e mix.

Tabella I – Consumi farmaceutici territoriali SSN: confronto fra i primi 9 mesi del periodo 2000-2005.

	2000 (milioni)	2001 (milioni)	2002 (milioni)	2003 (milioni)	2004 (milioni)	2005 (milioni)	Δ% 02/01	Δ% 03/02	Δ% 04/03	Δ% 05/04
Spesa lorda	7.401	9.109	9.514	9.183	10.116	9.929	4,4	-3,5	10,2	-1,8
Ticket*	650	5	203	483	454	401	>100	>100	-6,2	-11,6
Sconto farmacie°	306	385	439	458	625	832	14,0	4,4	36,6	33,2
Spesa a carico del SSN	6.445	8.720	8.872	8.241	9.036	8.696	1,7	-7,1	9,6	-3,8
Numero ricette	261	313	341	327	350	355	8,9	-4,1	7,3	1,4
Numero confezioni	544	646	652	629	666	668	0,8	-3,5	6,0	0,2
DDD/1000 ab die	564,3	688,7	706,8	713,1	773,5	801,7	2,6	0,9	9,8	3,7

*Somma del ticket sui genericabili e dei ticket regionali.

°Comprende anche la quota di sconto del 4,12% sul margine di spettanza al produttore (DL 156/2004).

Fonte: elaborazione ASSR su dati Assessorati regionali.

gnalare un netto aumento di spesa e di prescrizione del clopidogrel (+35,7%) probabilmente legato ad una progressiva estensione delle indicazioni e alle recenti evidenze della letteratura.

Per quanto riguarda i farmaci per il controllo delle dislipidemie (nota 13) si osserva globalmente un netto calo della spesa (-9,7%) a fronte di una sostanziale stabilità della prescrizione. Tale andamento è da attribuire da un lato ad una diminuzione di spesa e di prescrizione per gli omega 3 e dall'altro alla sola riduzione di spesa per le statine. Per i farmaci delle note 1 e 48 si osserva un modesto calo della spesa, mentre continua l'aumento delle quantità prescritte (+3,4%), per lo spostamento della prescrizione verso l'esomeprazolo.

Andamenti regionali

Nei primi nove mesi del 2005 tutte le regioni hanno registrato un segno negativo della spesa netta, con una riduzione massima in Molise dell'11,1% e minima in Puglia dello 0,5%.

A fronte di una diminuzione generalizzata della spesa, le quantità prescritte aumentano in tutte le regioni, tranne che in Molise e nella Provincia Autonoma di Bolzano; il maggiore aumento delle quantità si osserva in Calabria (+6%). Presentano un effetto-mix positivo Piemonte, Umbria, Abruzzo e Puglia, mentre la Liguria ha l'effetto-mix più basso (-9,6%). Come sempre la lettura degli andamenti regionali deve tener conto dei diversi strumenti a disposizione delle regioni: le compartecipazioni, la distribuzione diretta e l'uso dei farmaci equivalenti.

Alcune regioni come la Liguria e la Lombardia, in seguito all'allargamento delle esenzioni, hanno diminuito le compartecipazioni in modo significativo; altre, come la Calabria, hanno abolito completamente le compartecipazioni nel corso del 2005. In Sicilia, invece, le esenzioni sono state ridotte. Per quanto riguarda la duplice via di distribuzione in quasi tutte le regioni si è assistito ad un suo incremento, con le principali variazioni in Basilicata (-66,8% rispetto ai primi nove mesi del 2004) e in Liguria (-60,9%).

Rimangono ancora ampi margini di utilizzo di questo strumento per Lazio, Puglia, Calabria e Sicilia, tutte al di sopra dei 30 € di spesa pro capite per questi farmaci. In tutte le regioni si è assistito ad un aumento della prescrizione di farmaci equivalenti ed in particolare in Liguria (+52% di spesa). La Toscana rimane la regione

con la prescrizione più elevata (con un'incidenza del 16,9% sulla spesa netta e del 25,9% sulle DDD), mentre quella con il dato più basso è la Provincia Autonoma di Bolzano (10,9% della spesa e 22,2% delle DDD).

Consumi per classe terapeutica

Nel 2005 i farmaci cardiovascolari hanno registrato un ulteriore aumento della prescrizione (+4,5% delle DDD con un effetto-mix del -1,3%) e il loro consumo si sta avvicinando alla soglia del 50% della prescrizione.

Tra i primi 30 principi attivi per spesa SSN, troviamo 15 farmaci cardiovascolari (rispetto ai 12 del 2004). Le statine, il sottogruppo con la spesa più alta, hanno fatto registrare un lieve incremento delle quantità prescritte (+4,1%), una diminuzione della spesa (-3,2%) e un effetto-mix negativo (-1,1%). Quanto osservato è dovuto essenzialmente all'applicazione della nuova nota 13 con l'introduzione delle carte del rischio italiane, all'aumento della prescrizione non a carico del SSN e all'incremento dell'uso di farmaci meno costosi (la rosuvastatina).

I maggiori incrementi nella prescrizione si sono registrati per sartani (+11,1% da soli e +25,3% in associazione con i diuretici), ACE-inibitori (+8,7%), diuretici dell'ansa (+8%) e beta-bloccanti (+7,4%). L'atorvastatina risulta il secondo farmaco SSN più venduto. Gli omega 3 hanno invece registrato una netta diminuzione delle quantità prescritte pari al 42,6%.

I farmaci cardiovascolari presentano un'ampia variabilità a livello regionale sia in termini di spesa pro capite (da 44,4 € della Provincia Autonoma di Bolzano a 70,7 € del Lazio), sia in termini di quantità prescritte (da 289,8 DDD della Provincia Autonoma di Bolzano a 452,8 del Lazio che rappresenta una differenza del 56%). Anche la prescrizione di farmaci gastrointestinali e del metabolismo aumenta, seppur in modo contenuto, rispetto ai primi 9 mesi del 2004 (+4% delle DDD, con un effetto-mix di +1,3%). Come negli anni precedenti, l'aumento della prescrizione è da attribuire agli inibitori di pompa protonica (+6% rispetto ai primi 9 mesi del 2004): quattro di essi rientrano nell'elenco dei primi trenta principi attivi a maggior spesa SSN.

La prescrizione degli anti-H₂ e di prostaglandine presenta un netto calo di prescrizione (rispettivamente -17,7% e -29,3% rispetto ai primi

9 mesi del 2004). Fra gli antidiabetici orali, continua il positivo aumento nella prescrizione della metformina (+22,8%); la prescrizione dei nuovi antidiabetici, quali glitazoni e insulina glargine, non è qui valutabile completamente perché questi farmaci sono erogati principalmente in regime di distribuzione diretta. La variabilità regionale in termini di spesa va dai 13,9 € pro capite della Provincia Autonoma di Bolzano ai 36,5 € della Sicilia. La prescrizione di antimicrobici per uso sistemico ha ripreso ad aumentare (+5,2% delle DDD con un effetto-mix di -1%).

In particolare è aumentata la prescrizione di cefalosporine di III e IV generazione (+18,1%) e di chinoloni (+10,6%); l'introduzione fra i farmaci equivalenti del ceftriaxone ha prodotto evidenti modificazioni nella spesa per le cefalosporine di III e IV generazione con un effetto-mix del -10,9%. Diminuisce invece la prescrizione di cefalosporine di II generazione (-18,5%), di antivirali (-10,5%) e di aminoglicosidi (-9%).

Il basso prezzo del ceftriaxone equivalente ha quindi indirizzato la prescrizione a livello territoriale di cefalosporine di tipico uso ospedaliero; in prospettiva ciò potrebbe incidere negativamente sul controllo delle resistenze agli antibiotici. La spesa regionale di questa categoria varia da 10,8 € della Provincia Autonoma di Bolzano ai 31 € della Campania, le quantità prescritte da 13,7 DDD della Provincia Autonoma di Bolzano alle 37,3 della Campania.

Nei primi 9 mesi del 2005 la prescrizione di farmaci del sistema nervoso centrale conferma la tendenza all'aumento mostrata negli ultimi anni (+6,4% delle DDD con un effetto-mix di -1,1%) con gli antidepressivi SSRI che continuano ad essere i farmaci più prescritti della classe. Gli antipsicotici atipici e gli antidepressivi triciclici sono categorie terapeutiche per cui si osserva una diminuzione delle quantità prescritte (rispettivamente -4,5% e -2,8%). Si segnala inoltre il netto aumento degli analgesici oppiacei (+120,5% delle DDD rispetto ai primi 9 mesi del 2004) da attribuire allo spostamento in fascia A di alcuni principi attivi quali il tramadolo, la codeina + paracetamolo e la buprenorfina che, considerando il complesso della spesa pubblica e privata, fanno registrare una lieve diminuzione. Anche per i farmaci neurologici si osserva un'ampia variabilità regionale: in questo caso la regione a minor prescrizione e spesa è la Basilicata, mentre quella a maggior consumo la Toscana.

Anche per i farmaci respiratori si osserva un incremento delle quantità prescritte (+5,4%) che in

questo caso si accompagna ad un aumento della spesa (+9,2%) e ad un effetto-mix positivo (+6,2%). L'aumento di prescrizione si osserva in particolare per i broncodilatatori anticolinergici (+23,3% con un effetto-mix del +169,6%) da attribuire completamente all'introduzione in commercio nel giugno del 2004 del tiotropio. Aumentano, anche se in misura minore, gli antistaminici (+17,8% delle DDD) e le associazioni (+6,5%) che continuano ad essere la categoria a maggior spesa. A livello regionale la minor prescrizione è della Provincia Autonoma di Bolzano (32,6 DDD) e la maggiore della Campania (68,2 DDD).

La prescrizione di farmaci antineoplastici ed immunomodulatori è in calo (-3,2% con un effetto-mix di -2,2); calano in particolare le prescrizioni di terapie endocrine, di interferoni e di antiestrogeni (rispettivamente -22,2%, -17,3% e -8,8%). Tale calo è principalmente da attribuire ad un ulteriore potenziamento della prescrizione diretta per tale classe di farmaci. I farmaci che incidono maggiormente nella spesa di questa classe sono comunque gli inibitori enzimatici e gli antiandrogeni. La prescrizione dei farmaci del sangue e degli organi emopoietici continua ad aumentare (+6,3% con un effetto-mix di -10,6%), in particolare, le variazioni più consistenti riguardano le eparine a basso peso molecolare (+8,9%) e gli antiaggreganti piastrinici (+8,9%). Cala invece la prescrizione di epoetine (-24,8%), fattori della coagulazione (-12,7%) e albumina (-16,5%).

Una spiegazione di ciò è probabilmente da ricercare in un potenziamento della distribuzione diretta di tali classi di farmaci. Per gli antiaggreganti piastrinici si evidenzia un effetto-mix positivo (+3,7%) dovuto allo spostamento della prescrizione verso il clopidogrel: tale farmaco è aumentato sia come acquisto SSN che come acquisto privato. I farmaci del sistema muscolo-scheletrico presentano una netta riduzione di prescrizione e di spesa (rispettivamente del -8,7% e del -22,7%) da attribuire al ritiro dal commercio di rofecoxib e valdecoxib.

Da segnalare nella classe il netto aumento di prescrizione dei bifosfonati (+27,4%) da attribuire quasi esclusivamente ad un aumento della spesa SSN. **bif**

La versione integrale del Rapporto OsMed Gennaio-Settembre 2005 è disponibile sul sito dell'AIFA all'indirizzo: www.agenziafarmaco.it/documenti/osmed_2005.pdf

Gruppo di lavoro del presente rapporto

A. Addis, V. Atella, C. Bassi, C. Bianchi, M. Bolli, M. Brunetti, M.C. Brutti, M. Bruzzzone, O. Capelli, R. Da Cas, N. Magrin, S. Maltoni, A.M. Marata, N. Martini, A. Menna, E. Neri, F. Nonino, R. Raschetti, F. Rocchi, P. Russo, C. Sorrentino, F. Tosolini, G. Traversa, N. Vanacore.

STRUMENTI DEL MESTIERE

La rubrica, dedicata alla comunicazione in ambito medico-scientifico, vuole offrire al lettore una serie di consigli e di strumenti utili a tale attività. In questo numero tratteremo la realizzazione del poster congressuale.

Il poster congressuale: come prepararlo, illustrarlo e renderlo efficace



Il poster scientifico è una presentazione statica che descrive ed illustra in sintesi un progetto di ricerca ed i suoi risultati. La differenza tra un poster ed una presentazione orale è che si lascia al poster il compito di “parlare”: il materiale presentato deve contenere l'essenza di ciò che si vuole comunicare. Infatti, sebbene sembri banale affermare che un poster non è un manoscritto, tra gli errori più comuni nel creare

un poster c'è quello di comunicare “troppo”, di dare troppe informazioni.

Un poster efficace è una buona combinazione di scienza ed arte, pertanto un layout accattivante può essere di enorme contributo nel comunicare dati scientifici.

Quali argomenti si prestano meglio ad essere riportati in un poster?

Un poster ben strutturato può presentare qualsiasi tipo di argomento, ma esprime meglio le sue potenzialità nell'esporre:

- tecniche di ricerca o di laboratorio
- resoconti di casi clinici
- report di effetti indesiderati nella terapia
- metodologie e tecniche diagnostiche
- strategie e protocolli terapeutici
- studi che non richiedano un ampio background conoscitivo
- risultati che non presuppongano il riferire una mole di dati troppo estesa
- procedure o esperienze che possano essere schematizzate con diagrammi.

Qualunque sia l'argomento del poster, le parole devono essere in ogni caso ridotte al minimo, in quanto il cuore stesso del poster sta nella grafica.

Cosa chiedersi prima della realizzazione

Quale tipo di informazione si vuole comunicare?

- Indicare in sintesi i punti di partenza e i punti di arrivo.
- Scegliere l'idea trainante che si vuole sia compresa e assimilata.

Box**VANTAGGI E SVANTAGGI DEL POSTER CONGRESSUALE****■ I vantaggi del poster****PERMETTE...**

- una lettura rapida
- di cogliere velocemente l'essenziale
- di favorire la discussione sugli argomenti considerati tra le persone che hanno svolto il lavoro ed altri colleghi potenzialmente interessati alla ricerca
- di sapere in poco tempo cosa c'è di nuovo: un poster offre più informazioni di un colloquio informale
- di valorizzare le immagini, quando di buona qualità.

■ I limiti del poster**UNA PRESENTAZIONE COSÌ SINTETICA PUÒ:**

- non riportare fedelmente i risultati dello studio
- riferire i dati in modo incompleto a causa dello spazio limitato
- forzare il linguaggio, distorcendolo
- dare eccessiva enfasi a grafici mal eseguiti o ridondanti di dati
- risultare di scomoda lettura, se affisso in una posizione disagiata
- rivelarsi più costosa della realizzazione di diapositive.

Attenzione: riferire in maniera superficiale i contenuti ed effettuare delle scelte grafiche infelici o scorrette possono pregiudicare l'efficacia della comunicazione attraverso il poster.

Abstract

Molte segreterie scientifiche di eventi congressuali autorizzano la presentazione di un poster previa presentazione di un abstract. Per un'approvazione più rapida è bene attenersi alle regole che vengono fornite dagli organizzatori del convegno.

Di solito, il progetto di ricerca deve essere riassunto in 200-300 parole – con molta cautela nella presentazione dei risultati, soprattutto laddove analisi ed interpretazioni debbano ancora essere ultimate.

Alla base di un buon poster c'è un buon abstract. Se un abstract è destinato ad una presentazione su poster è bene che sin dalla sua redazione rispetti determinate regole e vi si individui all'interno un topic che si presti bene ad essere presentato graficamente nel poster.

Contenuti

Un abstract suddiviso in sezioni chiaramente delineate renderà la creazione del poster più semplice e più efficace, guadagnando in chiarezza e godibilità per il lettore.

I contenuti saranno diretti ed espressi in modo sintetico, secondo uno standard costituito di quattro passaggi:

- Introduzione
- Materiali e metodi
- Risultati
- Discussione

[*Introduction, Methods, Results and Discussion - IMRAD*].

Le prime due fasi descrivono lo scopo dello studio ed il metodo utilizzato per lo svolgimento. La successiva – concisa, esaustiva ed eventualmente supportata da grafici – descrive i risultati. L'ultima fornisce le conclusioni.

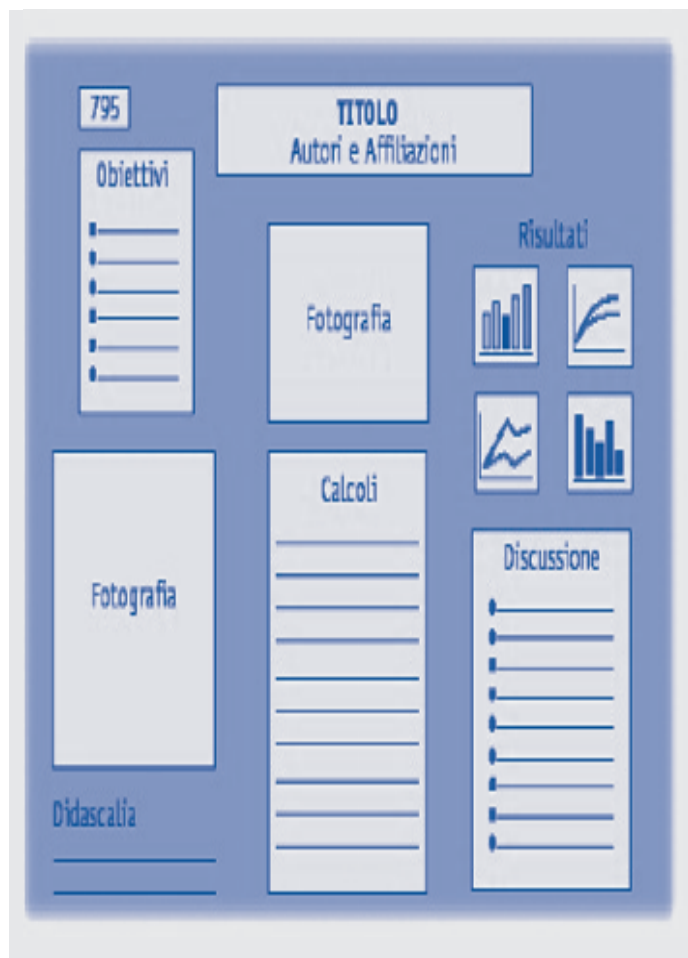
È stata proposta per la suddivisione in sezione dei contenuti di un abstract anche un'altra struttura*. Invece dell'IMRAD, il [B]OMRAC, ossia: *Background* (opzionale), *Objective, Methods, Results and Conclusions*.

Se si utilizza questa seconda struttura, è bene includere la sezione del *Background* solo se assolutamente necessario, nel qual caso è bene sfruttare questa sezione per contestualizzare i temi centrali del poster. Nel caso di poster scientifici, in particolare, è bene evitare di riportare ad esempio incidenza e prevalenza delle malattie. Ma ogni disciplina cui un poster appartiene ha, certamente, materiali e dati che non risultano essenziali ai fini della comprensione del lavoro: questi vanno esclusi dalla presentazione.

Introduzione

- È possibile sostituire l'introduzione con la descrizione degli obiettivi. Ricordate sempre che il pubblico sarà probabilmente costituito da esperti dell'argomento; quindi, i dettagli ridondanti risulterebbero una perdita di tempo.
- Se il poster è chiaro e ben strutturato, il messaggio arriva in modo diretto e veloce, senza

*Mitrany D. Creating effective poster presentations: the editor's role. Science Editor 2005; 28: 114-6.



bisogno di alcuna introduzione. Un titolo ben costruito può includere sia l'introduzione che l'abstract: mai indispensabile se non richiesto dagli organizzatori.

Materiali e metodi

In generale, i metodi devono essere succinti e descrivere, per brevi punti, come i dati sono stati prodotti, il protocollo di ricerca, i metodi di analisi dei dati.

- Questa sezione può essere sintetizzata in un grafico; molto utile può risultare una flow chart. Se una scelta di questo tipo non risultasse appropriata, meglio affidarsi ad una serie di frasi brevi piuttosto che ad ampi paragrafi.
- Se non riuscite a resistere alla tentazione del testo, siate brevi.
- Eccessivi approfondimenti non sono adatti ad un poster, ma possono essere destinati ad eventuali estratti da distribuire a mano.

Risultati

Gli autori vanno sempre incoraggiati ad eliminare il testo da questa sezione e a veicolare il contenuto dei risultati attraverso grafici e tabelle.

- I risultati sono la ragion d'essere del poster, quindi, devono attirare l'attenzione. Le frasi "proiettile" (brevi ed esaustive) sono facilmente comprensibili.
- I risultati si prestano bene ad una presentazione grafica a colori: diagrammi, illustrazioni di diverso tipo, ma non tabelle. Ricordare che se le tabelle contengono un numero sufficiente di dati da risultare utili non saranno mai visibili a distanza. Sono quindi comunque preferibili i grafici alle tabelle.
- Evitare di inserire troppi dettagli e dati negli estratti da distribuire, se è prevista una pubblicazione futura dello studio.
- Uno dei principali vantaggi delle sessioni poster è che non richiedono necessariamente una discussione post-presentazione: una conversazione a due è l'ideale per discuterne.

Conclusioni

La sezione delle conclusioni è una componente standard del poster, ed è bene evitare la semplice ripetizione dei risultati: presentare brevemente solo quelle conclusioni supportate dai dati contenuti nel poster.

Alcuni consigli a carattere generale

Se il titolo somiglia a quello che si utilizzerebbe per la pubblicazione di un articolo su una rivista, liberate la fantasia ed immaginate come sarebbe in caratteri giganteschi e molto marcati (come sono quelli di un poster): condensate e riducete all'essenziale!

Se il poster è tratto da un articolo scientifico già pubblicato o da un report riservato:

- cercare di semplificare i concetti e le frasi;
- sintetizzare i dati in grafici e diagrammi. Ricordate che affiggere in una bacheca un riassunto manoscritto, con i dati o le pagine di un articolo, non significa presentare un

poster. Se il poster è un lavoro originale va preparato rispettando alcuni passaggi obbligati;

- lasciare 10-15 cm all'estremità sinistra accanto al titolo: è lo spazio riservato al numero del poster che verrà assegnato dagli organizzatori della sessione;
- i nomi dei ricercatori, i titoli professionali e le affiliazioni vanno riportati nella parte alta del poster, sotto il titolo, in un carattere più piccolo;
- gli indirizzi possono essere forniti nell'estratto, oppure posti in calce al poster.

Impaginazione

Dipende dallo spazio (verticale ed orizzontale) a disposizione. È preferibile organizzare il poster in colonne verticali ed orizzontali in modo che i contenuti siano leggibili sia dall'alto verso il basso che da destra verso sinistra.

- La dimensione di un poster misura solitamente fino a 1,2 m di altezza, per una larghezza che varia tra 1,8 m e 2,4 m.
- Trattandosi della visualizzazione di un progetto di studio, lo spazio riservato agli elementi grafici dovrà essere sufficientemente ampio da risultare chiaro.
- È consigliabile utilizzare colori vivaci per attirare l'attenzione. Ricordare comunque di non utilizzare più di quattro colori all'interno del poster.
- Al testo sarà riservato uno spazio essenziale.
- Scegliete una grafica chiara, priva di fronzoli, che favorisca la comprensione anche da parte dei non esperti.
- Separate le parti del testo con spazi bianchi: un'impaginazione "a blocchetto" favorisce la lettura a distanza e la memorizzazione. Se il poster è di 1,3 m x 1,8 m si può dividere lo spazio in 3 colonne. Se di 1,2 m x 2,4 m è possibile inserire 4 colonne.

Carattere

- Utilizzare caratteri abbastanza grandi, tali da consentire di essere letti da lontano: il poster dovrà risultare leggibile anche da una distanza di 1-2 metri; quindi, tutti gli elementi dovranno essere di grandezza sufficiente. Considerare che il titolo dovrà essere letto anche da 5 metri di distanza.

TITOLO

Il titolo è preferibilmente maiuscolo, di almeno 72 punti e in grassetto.

Nomi degli Autori

I nomi degli autori e le affiliazioni sono miste (maiuscolo/minuscolo), di almeno 48-36 punti e in grassetto.

Sottotitoli

I sottotitoli (IMRAD) sono misti (maiuscolo/minuscolo), di almeno 28 punti e in grassetto.

Testo

Il testo è misto (maiuscolo/minuscolo), di almeno 24-26 punti e mai in grassetto.

I font *sans serif* sono i più indicati ed utilizzati nella realizzazione di un poster: i caratteri lineari sono i più facilmente distinguibili a distanza. La loro caratteristica principale è l'essere privi di fregi a chiudere le aste che risultano, in questo modo, lineari e piccole. Se il lavoro è impaginato da un grafico, avrà un'ampia scelta di font a disposizione. Se il testo è composto automaticamente è possibile scaricarli da Internet.

Tra i font delle famiglie *sans serif* vi sono:

- › Albertus
- › Arial
- › Lucida
- › Letter Gothic
- › Optima
- › Stone.

- Durante l'allestimento, lasciare dunque dello spazio vuoto tra le diverse sezioni del poster. Accertarsi che la grafica sia sufficientemente ariosa.
- Posizionare le varie sezioni in diversi modi per ottenere più layout di prova.
- Cimentarsi nelle prime indispensabili correzioni.

Già a questo punto sarà chiaro perché le frasi devono essere brevi incisi: i paragrafi lunghi sono poco accattivanti e non sarebbero mai letti per intero.

Un passo indietro: testo e grafici sono memo-

rizzati nel vostro PC? In alternativa, fare delle copie di tutto il materiale.

Quando sono disponibili diversi layout, correggeteli con eventuali collaboratori.

- Preparare una breve presentazione orale che descriva il poster ed i risultati dello studio.
- Visualizzare il testo su un background irregolare e colorato: attira l'attenzione e accresce l'interesse. L'uso di frecce colorate che indichino la sezione successiva, può facilitare il percorso di lettura. Il tutto, senza rendere troppo chiassosa la presentazione.

L'attenzione del lettore in genere scorre diagonalmente, procedendo da sinistra verso destra. Una buona strategia? Posizionare dei grafici interessanti al punto giusto, ad esempio di modo che, nel procedere verso destra, l'attenzione venga richiamata verso l'alto.

Come preparare le illustrazioni

Leggere le istruzioni inviate dagli organizzatori con molta cura e seguirle. Se mancano notizie sulle dimensioni, consultare la segreteria del congresso per informazioni sulle dimensioni previste per i supporti dei poster a disposizione: schermo, cavalletto, lavagna, supporto verticale, o *séparé*.

- Le lettere che indicano gli assi sui grafici possono essere a 24-26 punti. Gli altri segni (tratti, elementi nei campi dati) presenti nei grafici e nei diagrammi possono essere a 18 punti.
- Grafici e diagrammi devono essere grandi, ordinati e chiari, per evitare un effetto visivo di disordine. È molto importante che i dati vengano rappresentati correttamente attraverso le giuste scale e proporzioni.
- È preferibile creare più figure dove visualizzare in modo chiaro i risultati dello studio, piuttosto che includere tutti i dati in un'unica figura.
- Da evitare l'effetto 3D che può confondere.
- Nei diagrammi a colonne è preferibile usare diversi colori piuttosto che sovrapporre segni o linee monocromatiche.
- Se uno stesso dato compare in una serie di diagrammi a colonna, è bene differenziarlo in modo univoco con un colore.

- La presentazione di grafici, tabelle o diagrammi deve essere coerente: utilizzando sempre la stessa scala si avranno grandezze uniformi.
- Ciascun grafico deve essere contrassegnato da un numero, un titolo, una legenda ed una concisa descrizione che non duplichi il testo, ma aggiunga informazioni.
- Preparare una bozza grossolana di ogni grafico permette di valutarne in modo critico i vari elementi: spessore dei segni, lunghezza degli assi, numerazione, ecc.
- Evitare di utilizzare foto e disegni troppo piccoli che non siano distinguibili a distanza.

Alcune accortezze

- Portare con sé volantini o opuscoli da distribuire: fotocopie dell'abstract e sintesi del poster. Possono essere raccolte in buste di plastica (del tipo usato per i raccoglitori ad anelli) da appendere sotto il poster.
- Quando il poster anticipa e descrive i risultati di un articolo pubblicato, ricordarsi che alcune riviste considerano il materiale distribuito ricavato dal poster (estratti e opuscoli) come una "duplicate publication". Nell'estratto del poster, quindi, è opportuno limitarsi ad informazioni generali.
- Dichiarare tutti i finanziamenti ricevuti per lo studio ed eventuali conflitti di interesse. **bif**

Consigli di lettura

- De Castro P, Guida S, Sagone BM, eds. Diciamolo chiaramente. Testi, immagini, poster e powerpoint per una comunicazione medico-scientifica efficace. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2004.
- Davis M. Poster presentations. In: Scientific papers and presentations. San Diego: Academic Press, 1997: 107-21.
- Day RA. How to prepare a poster. In: How to write and publish a scientific paper. 5 ed. Phoenix: Oryx Press, 1998: 189-92.
- Mitrany D. Creating effective poster presentations: the editor's role. Science Editor 2005; 28: 114-6.
- Peterson SM, Eastwood S. Posters and poster sessions. Reston, Va: Council of Biology Editors, 1999.
- Tufte ER. The visual display of quantitative information. Cheshire, Conn: Graphics Press, 1983: 107-21.

LA GALLERIA

"[...] la fanciulla prese la mela e cominciò a mangiarla. Non appena ebbe dato un morso, sentì la testa girare vorticosamente, le gambe tremare e cadde a terra come morta! La regina scoppiò in una risata maligna e si allontanò soddisfatta. Verso sera i nani tornarono come sempre a casa. Quando videro Biancaneve priva di vita sul pavimento, si precipitarono attorno a lei, cercando disperatamente di risvegliarla".

Biancaneve e la mela contraffatta

Farmaci falsificati: chi se l'aspettava?



Come si fa ad insegnare ad una giovane mente che esiste l'inganno? Le favole spesso pongono i loro protagonisti di fronte alle trappole più bieche. Biancaneve avrebbe potuto intuire l'insidia nascosta dietro l'aspetto accattivante della mela rossa?

Ogni anno, lo stesso gesto si ripete milioni di volte: un paziente riceve un farmaco, da un farmacista, da un infermiere... nessuno sospetta, neanche lontanamente, che il farmaco... non è un farmaco!

Purtroppo, da qualche anno, capita che alcuni pazienti, pochissimi in Italia per fortuna, ricevano farmaci contraffatti: farmaci con la scatola che sembra quella giusta, la compressa o la fiala che sembra quella giusta, ma che non contengono quello che devono contenere per essere efficaci!

Quando appaiono effetti collaterali inattesi o quando i pazienti non rispondono al trattamento, nessuno pensa, tra le possibili ragioni, alla contraffazione dei farmaci.

Cosa sono i farmaci contraffatti?

La definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) può essere tradotta così: "un farmaco la cui etichettatura è stata deliberatamente e fraudolentemente preparata con informazioni ingannevoli circa il contenuto o l'origine del prodotto. La contraffazione colpisce tanto i farmaci di marca quanto quelli generici e un farmaco contraffatto può contenere le sostanze attese, sostanze diverse da quelle attese, nessuna sostanza attiva, quantità insufficienti di sostanza attiva o può essere contenuto in una confezione contraffatta"*.

Questa definizione, un po' "burocratica", richiede qualche spiegazione. In primo luogo perché si parli di contraffazione occorre che ci sia l'intenzione di ingannare chi viene a contatto col farmaco. Questa precisazione permette di operare una distinzione tra contraffazione e cattiva qualità risultante, per esempio, da incidenti nel ciclo di produzione, controllo o distribuzione.

Un secondo aspetto da sottolineare è che l'esperienza ha mostrato che non esiste un solo tipo di farmaco contraffatto. Purtroppo, la fantasia dei criminali che si dedicano a questa attività ha prodotto le più svariate contraffazioni, arrivando persino a non copiare altro che la semplice idea di 'farmaco' senza fare riferimento a una marca o fabbricante noto. È il caso, per esempio, di alcune compresse di cloramfenicolo vendute senza nome di fantasia, recanti un marchio di fabbrica inesistente e un indirizzo altrettanto inesistente.

*"A medicine, which is deliberately and fraudulently mislabelled with respect to identity and/or source. Counterfeiting can apply to both branded and generic products and counterfeit products may include products with the correct ingredients or with the wrong ingredients, without active ingredients, with insufficient active ingredients or with fake packaging".

Quali sono le conseguenze della contraffazione di farmaci?

Non è certo necessario sviluppare progetti di ricerca ambiziosi per comprendere quali possono essere, per un paziente, le conseguenze immediate dell'utilizzazione di un farmaco sbagliato, una dose sbagliata o un prodotto inerte quando non francamente tossico. Non è, infatti, casuale che molte contraffazioni siano state scoperte proprio investigando la mancanza di efficacia o gli effetti tossici osservati in alcuni sfortunati pazienti esposti, loro malgrado, a farmaci contraffatti.

Esistono però altre conseguenze che è necessario ricordare: la perdita di credibilità dell'intero sistema sanitario e, cosa forse ancora più grave, lo sgomento che si prova quando ci si rende conto che un gruppo di criminali riesce a mettere a rischio la vita di chi, come un malato, ha bisogno di aiuto e non può certo sospettare l'esistenza di un inganno così infernale come la contraffazione dei farmaci.

Dove si trovano i farmaci contraffatti?

Ovunque. La frequenza del fenomeno varia, anche molto, ma è certo che nessun paese del mondo può dire di non avere conosciuto questo problema.

Molti di noi, viaggiando in paesi lontani, hanno visto farmaci venduti nei mercati di strada, senza confezionamento, senza controllo. È certamente più facile smerciare farmaci contraffatti in queste situazioni che nei paesi industrializzati che dispongono di controlli più efficaci sui sistemi di produzione e distribuzione dei farmaci.

Nonostante i controlli, in Europa e negli Stati Uniti i casi di contraffazione di farmaci di cui si è a conoscenza sono ormai qualche decina all'anno, con una tendenza all'aumento in questi ultimi anni. Le contraffazioni hanno colpito farmaci di largo consumo, come l'atorvastatina, farmaci come sildenafil e tadalafil, e farmaci di uso molto più limitato come l'ormone della crescita, paclitaxel o filgrastim. Questo significa che i farmaci contraffatti possono apparire sia in farmacia sia in ospedale.

Nessuno conosce con certezza le dimensioni del problema dei farmaci contraffatti. Le contraffazioni sono difficili da scoprire, investigare e quantificare. Le stime, grossolane e basate prevalentemente su rapporti non pubblicati, indicano che circa il 10% dei farmaci circolanti nel mondo potrebbe essere co-

stituito da farmaci contraffatti. Questa stima riflette però variazioni molto ampie tra i diversi paesi. Nessun esperto considera realistico pensare che queste stime così elevate siano applicabili alla maggior parte dei paesi dell'Unione Europea e all'Italia in particolare.

Chi si dedica alla contraffazione dei farmaci?

La criminalità organizzata da anni ha esteso le sue attività illecite al settore dei farmaci, contraffazione compresa. Occorre però ricordare che queste attività richiedono la partecipazione attiva di persone che hanno esperienza professionale nella produzione e nella distribuzione dei farmaci. Questo fatto non deve certo portare a diffidare di un'intera categoria professionale, ma serve a prendere atto con sgomento, come ricordavamo poco fa, della crisi di valori che sta dietro questa attività criminale.

Non esiste solamente la criminalità organizzata, ci sono anche persone che agiscono in un ambito molto limitato. Il caso più emblematico è quello di un farmacista di Kansas City, Robert Courtney, che per quasi dieci anni ha diluito i farmaci che preparava per medici e pazienti che spesso conosceva personalmente. Al processo ha ammesso di aver lucrato circa 19 milioni di dollari. Nel 2003 un giudice americano lo ha condannato a trenta anni di carcere quando il massimo della pena previsto era di 22. La corte d'appello, nel 2004, ha mantenuto la stessa pena.

A parte questi personaggi isolati, resta il fatto che la contraffazione di farmaci richiede una certa capacità organizzativa e quindi la partecipazione di più persone. Ci sono alcune ragioni che spiegano l'interesse della criminalità nella contraffazione dei farmaci:

- è relativamente facile nascondere e contrabbandare farmaci: nessun paese al mondo può contare su un sistema di controllo doganale specializzato nella lotta alla contraffazione di farmaci. Inoltre, i controlli sul commercio di farmaci sono resi più blandi dalla tendenza generale alla liberalizzazione degli scambi commerciali e dal fatto che un numero crescente di 'prodotti naturali', 'supplementi nutrizionali' e altri prodotti non classificati come farmaci usano confezioni e forme sempre più simili a quelle dei farmaci;
- la 'domanda' di farmaci non rischia di scemare e i compratori e gli utilizzatori finali dei farmaci spesso non sono in grado di differenziare facilmente il 'falso dal vero';

- la fabbricazione di farmaci di cattiva qualità non richiede investimenti importanti e le attrezzature sono facilmente spostabili;
- in molti paesi i sistemi di controllo, specialmente sui circuiti di distribuzione, sono inefficaci e, in un numero ancor più grande di paesi, le pene sono insufficienti a scoraggiare i criminali (le pene sono spesso quelle di un semplice illecito commerciale).

Quali sono i fattori che rendono possibile la circolazione dei farmaci contraffatti?

L'esistenza della criminalità non spiega tutto. Esistono fattori socio-economici che favoriscono lo sviluppo del fenomeno della contraffazione e della circolazione di farmaci contraffatti. Ne menzioneremo alcuni.

Un primo fattore è la negazione dell'esistenza o della gravità del problema. Molti governi non sono disposti ad ammettere che il problema esiste, quindi non si prendono misure adeguate. Questo è alla base dei tre fattori politico-amministrativi che favoriscono la contraffazione di farmaci:

- disposizioni legali inadeguate e sanzioni penali inefficaci: le contraffazioni di farmaci non sono definite in modo chiaro e sono trattate alla stregua di qualsiasi altra contraffazione;
- disposizioni amministrative deboli e non orientate a lottare contro questo fenomeno;
- sistemi di controllo insufficienti su fabbricazione, importazione e distribuzione dei farmaci.

Un altro fattore, ubiquitario, è la corruzione. Non è certo specifico al tema della contraffazione di farmaci e nessun paese ne è immune.

Esiste poi una serie di elementi che rivestono importanza più o meno rilevante a seconda del paese o delle condizioni socio-economiche di un'area specifica all'interno di un paese:

- politiche farmaceutiche nazionali che privilegiano gli aspetti economici della produzione di farmaci a danno degli aspetti di salute pubblica: in queste situazioni si incoraggia l'esportazione a discapito del rispetto delle norme di buona fabbricazione;
- mancanza di coordinamento e collaborazione effettiva tra le diverse autorità coinvolte nelle operazioni di regolamentazione, controllo, in-

vestigazione e persecuzione: autorità sanitarie, polizia, dogane, giustizia;

- circuiti distributivi caratterizzati dall'esistenza di un numero eccessivo di passaggi tra diversi operatori: in questi casi si incrementa il numero di opportunità di infiltrazione di farmaci contraffatti nel circuito distributivo normale;
- esistenza di zone 'extraterritoriali' nelle quali non esistono controlli reali ed è possibile manipolare la documentazione di origine delle merci e le merci stesse;
- servizi sanitari inaccessibili, assenza di un sistema di copertura assicurativa per i farmaci, inadeguatezza dei sistemi di approvvigionamento di farmaci: questi problemi, tipici delle aree rurali di molti paesi in via di sviluppo, creano delle opportunità per 'operatori informali' che possono installarsi e cercare di soddisfare, a modo loro, i bisogni reali delle persone;
- differenze di prezzo molto elevate o prezzi molto elevati in paesi senza regolamentazione dei prezzi dei farmaci: in questi casi i pazienti che non godono di copertura assicurativa cercano prezzi migliori e questo avvia processi di concorrenza commerciale tra i venditori aprendo spazi per farmaci contraffatti che possono essere offerti a prezzi minori;
- analfabetismo e povertà estrema: in queste situazioni i pazienti non sono in grado di scegliere e nemmeno di conoscere e rivendicare i loro diritti;
- promozione eccessiva (diretta e indiretta) di certi farmaci che crea richieste superiori alle aspettative o la nascita di circuiti 'alternativi': l'esempio più ovvio è quello di farmaci come il sildenafil o gli anabolizzanti steroidei;
- commercio attraverso Internet: permette di celare facilmente l'origine reale dei farmaci;
- fabbricazione per conto terzi mal gestita. Si tratta di casi in cui si stabilisce un contratto tra un fabbricante A titolare di un prodotto e un fabbricante B che produce lo stesso prodotto per conto di A usandone i marchi e i materiali di confezionamento: può accadere che B approfitti dell'accesso ai materiali di confezionamento e alla conoscenza di tecniche di produzione per produrre farmaci contraffatti direttamente o rivendere ad altri tali materiali e conoscenze.

Come ci si protegge?

La lotta contro i farmaci contraffatti richiede la collaborazione di molte istituzioni e della società civile. Ognuno ha un ruolo da giocare, ma è ovviamente necessario che alla base di tutto ci sia la libera circolazione dell'informazione e la discussione franca dei problemi.

Occorre prima di tutto sensibilizzare coloro che devono prendere decisioni al livello più alto affinché si approvino misure legislative adeguate e in particolare:

- che la contraffazione di farmaci sia definita e riconosciuta come un crimine diverso e più grave della contraffazione di qualsiasi altro tipo di merce, perché i suoi effetti vanno al di là della sfera economica e colpiscono, anche in modo estremo e drammatico, quella della salute;
- che si pongano in essere meccanismi efficaci di coordinamento tra le differenti istituzioni che permettano di intervenire in modo concertato, rapido ed efficace, sotto la guida di un'unica unità responsabile per tale coordinamento, al fine di evitare che problemi di 'competenza' o difficoltà burocratiche non necessarie creino, oggettivamente, opportunità per le azioni criminali;
- che si realizzino misure efficaci di controllo dell'esportazione e dei circuiti distributivi, partendo dal presupposto che i farmaci non sono una merce come tutte le altre e che, per questa ragione, la protezione della salute pubblica deve avere precedenza sul libero commercio.

Per poter sensibilizzare coloro che devono prendere decisioni a livello istituzionale sono auspicabili iniziative che coinvolgano tanto le istituzioni quanto la società civile attraverso organizzazioni di tutte le figure professionali in ambito sanitario, organizzazioni di consumatori e pazienti e, certamente, i professionisti dell'informazione.

Questa è una delle ragioni per le quali l'AIFA e l'OMS realizzeranno a Roma dal 16 al 18 febbraio 2006 una conferenza internazionale sul tema della contraffazione dei farmaci (vedi box a pag 252 e visita il sito www.pictures.it/who).

Occorre però tener conto anche della dimensione internazionale del problema. Infatti la liberalizzazione del commercio a livello globale offre maggiori opportunità a chi cerca di far transitare farmaci di dubbia provenienza e, tra questi, i farmaci contraffatti. Appare quindi necessario che le autorità na-

zionali sviluppino meccanismi di collaborazione reciproca e di scambio di informazioni. È in questo contesto che si manifesta in modo centrale il ruolo di organismi internazionali come l'Organizzazione Internazionale delle Dogane, l'OMS o l'Interpol, per citarne solo alcuni.

Un ruolo molto importante nella scoperta di contraffazioni è quello dell'industria farmaceutica. Nel passato l'industria ha in generale mantenuto il silenzio su questi casi, in genere per timore di ricadute commerciali negative. Recentemente, questo atteggiamento sta cambiando e settori sempre più ampi dell'industria sono pronti a riconoscere che le ricadute commerciali sarebbero ancora più negative se l'opinione pubblica scoprisse che, per un semplice calcolo commerciale, una società farmaceutica ha lasciato che dei pazienti corressero il rischio di esporsi all'uso di farmaci contraffatti.

Tutte le professioni sanitarie hanno un ruolo da giocare: infermieri e farmacisti perché sono a contatto quotidiano con i farmaci e possono quindi osservare differenze anche minime in grado di allertare, e i medici che devono cominciare a includere la contraffazione di farmaci tra le possibili cause della reazione anomala di un paziente a un farmaco ben conosciuto.

...E cosa può fare la povera Biancaneve? Deve avere paura di tutte le mele che vede? No, i farmaci contraffatti non stanno in agguato in tutte le farmacie e in tutti gli ospedali. Biancaneve deve imparare a tornare dal proprio medico o dal farmacista quando sente che il farmaco di sempre non funziona, quando un farmaco nuovo non produce l'effetto atteso e tutte le volte che ha un effetto collaterale. Nella grande maggioranza dei casi non ci si troverà davanti a un farmaco contraffatto, ma è importante che si sappia agire quando invece si è effettivamente di fronte a una mela avvelenata, senza aspettare il bacio di un principe azzurro che, come sappiamo, esiste solo nelle fiabe. 

Valerio Reggi

*Department of Medicines Policy and Standards
World Health Organization - Ginevra*

Alcuni siti per saperne di più

- www.who.int/medicines/services/counterfeit/en/index.html
- www.safemedicines.org/
- www.fda.gov/oc/initiatives/counterfeit/qa.html
- <http://fraud.org/fakedrugs/>
- www.dangerousdoses.com/index.html
- http://213.206.88.26/www2/uploads/database_file.php?id=164&table_id=

Spedire al fax numero
06 85084185

Scheda variazione dati anagrafici

COGNOME / NOME

ALBO PROFESSIONALE ☐ Farmacista ☐ Medico

DELLA PROVINCIA DI NUM. ISCRIZIONE ALL'ALBO

INDIRIZZO ATTUALE

VIA/PIAZZA

CAP LOCALITÀ PROV.

TEL FAX COD. FISCALE/P.IVA

E-MAIL

INDIRIZZO PRECEDENTE

VIA/PIAZZA

CAP LOCALITÀ PROV.

Medico Specializzato in:

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

Luogo e data

Firma



PAROLE IN CROCE

Vi sono delle parole che continuano a rimbalzare all'interno dell'area farmaci o della pratica clinica, diventando alle volte dei veri e propri tormentoni. Sono termini usati talmente spesso per cui è difficile trovare poi una definizione ufficiale e condivisa. Questa rubrica cercherà di ragionare sul significato di queste parole date troppo spesso per scontate, incrociandole – per quanto possibile – con il corretto uso dei medicinali.

Compliance

Si definisce compliance “l'aderenza di un paziente alle prescrizioni mediche, farmacologiche o non farmacologiche (dietetiche, di regime di vita, di esami periodici di monitoraggio)”.

In caso di compliance assente o incompleta gli aspetti da considerare sono: la frequenza, le conseguenze, i motivi e le possibilità di prevenzione.

La compliance per le prescrizioni non farmacologiche riguardanti lo stile di vita è bassa: circa il 30% degli individui rispetta i consigli dietetici, e circa il 10% dei fumatori che non hanno patologie degli organi-bersaglio del fumo smette di fumare dietro consiglio del medico¹. La compliance per le prescrizioni farmacologiche è attorno al 75% per i trattamenti brevi (per es.: antibiotici in una tonsillite), abbassandosi però a meno del 25% alla fine di un ciclo prescritto per 10 giorni¹. È generalmente stimata attorno al 50% per i trattamenti cronici¹⁻⁴, ma non è uguale per tutti i trattamenti, e inoltre anche nei pazienti che rimangono in trattamento esistono discontinuità e irregolarità di assunzione dei farmaci; cioè la compliance può essere incompleta, comunque anche in questo caso presumibilmente compromette gli effetti del trattamento⁵⁻⁸.

La mancata assunzione, sospensione o riduzione di dosaggio dei trattamenti, quindi le conseguenze di una compliance assente o incompleta, possono avere esiti sfavorevoli, e in taluni casi di malattie gravi e con trattamenti cronici salvavita, addirittura fatali. Ad esempio l'insufficiente aderenza ai trattamenti antipertensivi potrebbe essere responsabile del 50% dei casi di insufficiente risposta terapeutica⁹, oppure l'abbandono delle statine in prevenzione secondaria aumenterebbe l'incidenza di eventi coronarici¹⁰.

Nelle patologie croniche, un indicatore indiretto di compliance è la frequenza con cui i pazienti rispettano gli appuntamenti di followup.

In relazione a questo aspetto va sottolineata l'importanza del rapporto paziente-medico e dell'informazione e motivazione dei pazienti. Altri fattori di non compliance sono la frequenza delle dosi (più frequenti le dosi/die, minore la compliance), le posologie complesse (più farmaci in ore diverse), la mancata spiegazione da parte del medico dell'utilità e della necessità dei farmaci⁸. Nei pazienti con pluripatologie si stabilisce nei confronti delle medicine un atteggiamento ambivalente¹¹: da una parte, il paziente li considera una schiavitù; dall'altra, ha coscienza che esse sono necessarie e dunque le accetta come inevitabili. 

Bibliografia

1. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. 2nd Edition. Boston, Little, Brown & Co. 1991: 251-81.
2. Jones G. Prescribing and taking medicines. BMJ 2003; 327: 819.
3. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment. Clinical applications. JAMA 2002; 288: 2880-3.
4. Benson J, Britten N. Patients' decisions about whether or not to take antihypertensive drugs: qualitative study. BMJ 2002; 325: 873-6.
5. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. JAMA 2002; 288: 455-61.
6. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. JAMA 2002; 288: 462-7.
7. Aderenza ai trattamenti cardiovascolari cronici. Bollettino d'informazione sui farmaci 2005; 12: 36-9.
8. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353: 487-97.
9. Stephenson J. Non compliance may cause half of antihypertensive drug “failure”. JAMA 1999; 282: 313-7.
10. Heesch C, Hamm CW, Laufs S, et al. on behalf of the PRISM Investigators. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2002; 105: 1446-52.
11. Townsend A, Hunt K, Wyke S. Managing multiple morbidity in mid-life: a qualitative study of attitudes to drug use. BMJ 2003; 327: 837-40.



Pietro Dri

ORIZZONTALI

- 1 La sua forma levogira si usa per il Parkinson
 5 Frutto dell'*A. sativus*
 10 Uno dei battiti dell'orologio
 13 Dose in italiano arcaico
 15 Enzima di origine epatica
 16 Fu incoronata da... Monteverdi
 20 Le poesie di solito ne hanno molte
 22 Acronimo del reumatismo articolare acuto nella tassonomia internazionale
 23 Fine d'oltremarica
 24 Pena o feudo
 26 Trento
 27 Neppure
 29 Lo sono i composti che non reagiscono
 30 Pazzie
 31 Lo fu Pietro il grande
 33 La prima metà di un bipede
 34 Può essere "alter"
 35 Due di Cicerone
 36 In situ

- 38 A volte è positivo
 39 Lesione da arma bianca
 41 Agrigento
 43 Una forma di tinea
 45 International Trade Center
 46 Il marito di Proserpina
 47 Atomo con carica elettrica
 48 Se c'è aumentano le creatinichinasi
 50 Bisogno non procrastinabile
 53 Particella pronominale
 54 **L'aderenza alla terapia da cui dipende l'esito del trattamento**
 55 Avversativo monosillabico
 56 Se non la si vede si è in attesa
 57 Quella dei farmaci deve essere valutata negli studi controllati
 59 I suoi sali si usano nella depressione (simbolo)
 60 Prima di... Ferretti sul soglio pontificio
 61 Per la fatica sudò dodici volte

- 63 Unendosi a oftalmo dà il nome a una condizione che impedisce la corretta chiusura delle palpebre
 65 Maschio della capra, ossia becco
 67 Interiezione che esprime malcontento
 68 Gonfia le giunture (acronimo)
 69 Nella bussola come nella siringa
 70 Lo è la sequenza dei battiti cardiaci in un cuore normale
 72 Quello esofageo è formato dalle fibre del diaframma
 74 Terni
 75 Possono ingombrare gli stomaci
 76 Li fanno canguri e cavallette
 77 Il figlio di Zeus re dei Mirmidoni
 78 Può essere medio
 80 Le luci degli occhi di manzoniana memoria
 81 Fornisce immagini senza bisogno di mezzo di contrasto
 82 L'anno del Signore
 84 Sondrio
 85 Composto che si ottiene per condensazione di un acido con un alcol
 87 Si confonde con la ciliegia
 92 Presenza di calcoli nelle vie urinarie (due parole)
 97 Ipotetico inglese
 98 È noto quel... de' tali
 99 Osso del cranio

VERTICALI

- 2 Oppure
 3 Deve essere corretta
 4 Una delle due transaminasi
 6 Il fattore di crescita di Rita Levi Montalcini
 7 L'ente regolatorio italiano per i farmaci (tre parole)
 8 Ente in centro
 9 Soldato turco a cavallo

- 10 Trapani
 11 Settentrionale
 12 I pediatri usano quelli di crescita
 14 Creata ad arte
 17 Pianta che dà la manna
 18 Raccolta di grasso
 19 Sono la faccia negativa dei farmaci (due parole)
 21 Un inglese
 25 Tecnica di rilassamento orientale
 28 Extra arterioso
 32 Prefisso reiterativo
 37 La più nota rivista di scienza d'oltreoceano
 38 Molestare, infastidire
 40 Latina
 42 Trasformare un colloide in gel
 44 Tagliare con la falce o volgarmente russare
 46 Vien mangiando
 49 Equivalenza a 10.000 grammi
 51 Emme senza capo né coda
 52 Lamenti
 55 Le curano i medici
 58 Pronome personale
 60 Adesso dialettale
 62 Attori di gesta
 64 Il "vai" di Blair
 66 Tende il timpano
 70 Sovrano
 71 Istituto zooprofilattico (sigla)
 73 È un'apertura
 75 Azienda agricola con stalla centralizzata
 79 Bocca latina
 83 Quello promosso da Roosevelt era... "New"
 84 Veste da monaco
 86 Sovente si appaiano a quali
 88 Attributo (abbreviazione)
 89 Non significativo
 90 Le radici della UE (sigla)
 91 Filamenti fungini
 93 Reggio Calabria
 94 Il simbolo del nichel
 95 Anatomia patologica
 96 Età senza fine
 97 Articolo maschile

La soluzione del cruciverba verrà pubblicata sul prossimo numero del BIF.



Pietro Dri

Soluzione del cruciverba pubblicato sul BIF 4/2005.



L'Agenzia Italiana del Farmaco e l'Organizzazione Mondiale della Sanità realizzeranno a Roma il 16, 17 e 18 febbraio 2006 una conferenza internazionale sul tema dei farmaci contraffatti.

Per maggiori informazioni è possibile consultare il sito www.pictures.it/who

Scheda unica di segnalazione di sospetta **reazione avversa**

(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)

1	INIZIALI DEL PAZIENTE	2	DATA DI NASCITA	3	SESSO	4	DATA D'INSORGENZA DELLA REAZIONE	5	ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
6	DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI*							7 GRAVITÀ DELLA REAZIONE:		
* se il segnalatore è un medico								GRAVE ☐ DECESSO ☐ OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. ☐ INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE ☐ HA MESSO IN PERICOLO DI VITA ☐ ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO NON GRAVE		
8	EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti							9 ESITO:		
								RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/__ RISOLUZIONE CON POSTUMI MIGLIORAMENTO REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA DECESSO IL __/__/__ ☐ dovuto alla reazione avversa ☐ il farmaco può avere contribuito ☐ non dovuto al farmaco ☐ causa sconosciuta		
10	AZIONI INTRAPRESE (specificare):							NON DISPONIBILE		
In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19										
INFORMAZIONI SUL FARMACO										
11	FARMACO (I) SOSPETTO (I) nome della specialità medicinale*									
A) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____ B) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____ C) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____										
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione										
16. IL FARMACO È STATO SOSPESO? A: ☐ sì ☐ no B: ☐ sì ☐ no C: ☐ sì ☐ no 17. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? A: ☐ sì ☐ no B: ☐ sì ☐ no C: ☐ sì ☐ no 18. IL FARMACO È STATO RIPRESO? A: ☐ sì ☐ no B: ☐ sì ☐ no C: ☐ sì ☐ no 19. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? A: ☐ sì ☐ no B: ☐ sì ☐ no C: ☐ sì ☐ no										
20	INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO:									
A: B: C:										
21	FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO									
22	USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):									
23	CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISponentI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)									
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE										
24	QUALIFICA DEL SEGNALATORE					25 DATI DEL SEGNALATORE				
☐ MEDICO DI MEDICINA GENERALE ☐ MEDICO OSPEDALIERO ☐ SPECIALISTA					☐ PEDIATRA DI LIBERA SCELTA ☐ FARMACISTA ☐ ALTRO					
					☐ NOME E COGNOME ☐ INDIRIZZO ☐ TELE FAX ☐ E-MAIL					
26	DATA DI COMPILAZIONE					27 FIRMA DEL SEGNALATORE				
28	CODICE ASL					29 FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA				



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 congruità 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 relazione 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 consentono 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. Di seguito 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 disease).

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>

Suggerimenti relativi alla descrizione di sospetta **reazione avversa a vaccino**

Locale, nel punto di inoculo	Generale
☐ reazione locale estesa ☐ ascesso sterile ☐ ascesso settico ☐ necrosi/ulcerazione ☐ anestesia/parestesia ☐ altro _____	☐ adenopatia ☐ artralgia ☐ artrite cronica ☐ anestesia/parestesia ☐ convulsioni afebrili ☐ convulsioni febbrili ☐ encefalopatia ☐ iperpiressia $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ ☐ ipersensibilità immediata: specificare _____ ☐ altre manifestazioni ipersensibilità specificare _____
	☐ ipotonia - iporesponsività ☐ meningite/encefalite ☐ neurite brachiale ☐ pianto persistente ☐ paralisi flaccida acuta ☐ porpora trombocitopenica ☐ shock anafilattico ☐ S. di Guillain Barré/ poliradicoloneurite ☐ vomito e/o diarrea gravi ☐ altro _____

DEFINIZIONI DI CASO

Anestesia/parestesia: vanno segnalate le condizioni che perdurino per più di 24 ore.

Artrite cronica: può essere presa in considerazione in un soggetto senza storia di artropatia nei 3 anni precedenti la vaccinazione sulla base di: comparsa di segni di artrite acuta (gonfiore articolare) che sia insorta tra i 7 e i 42 giorni seguenti la vaccinazione antirosolia; persistenza di segni obiettivi di artrite intermittente o continua per più di 6 mesi dopo la vaccinazione; risposta anticorpale al virus della rosolia. L'artralgia o rigidità articolare senza gonfiore non è considerata artrite cronica.

Convulsioni: attacchi di spasmi tonico-clonici, o di altri attacchi epilettici dell'infanzia (es: spasmi infantili, tic di saalam) con durata variabile da alcuni minuti a più di 15 minuti, in assenza di lesioni neurologiche preesistenti. A seconda della temperatura corporea, le convulsioni vanno distinte in: **febbrili** (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) o **afebbrili**.

Encefalite: quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1-4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvano entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione cerebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

Encefalopatia: quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 72 ore dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da due o più dei seguenti sintomi: (I) convulsioni, (II) alterazione dello stato di coscienza e/o cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, (III) segni neurologici focali che non si risolvano entro 24 ore.

Ipotonia-iporesponsività: nei **bambini di età inferiore a 24 mesi**, episodi che si manifestano con diminuzione o perdita acuta del tono muscolare, perdurante per almeno 10 minuti, accompagnata da cianosi o pallore, o da mancata risposta agli stimoli ambientali, o da torpore prolungato, o da arresto respiratorio, **in un periodo di tempo compreso tra 0 e 24 ore dalla vaccinazione**. Da non confondere con lipotimia o con stato post-convulsivo.

Manifestazioni ipersensibilità immediata: orticaria, rinite, asma, broncospasmo, edema della glottide, angioedema, che si manifestino entro pochi minuti dalla somministrazione del vaccino, in assenza di stato di shock.

Meningite/Encefalite: quadro clinico di meningite, con insorgenza entro 15 gg dalla somministrazione del vaccino; la sintomatologia può essere sfumata e subdola, oppure molto simile a quella dell'encefalite: quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1-4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvano entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione cerebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

Neurite brachiale: quadro clinico con insorgenza entro 2-28 giorni dalla somministrazione di vaccini tossoide tetanico caratterizzato da disfunzione limitata all'estremità superiore del plesso brachiale (tronco, dermatomeri) senza coinvolgimento di altre strutture del sistema nervoso periferico (radice nervosa o singolo nervo periferico) o centrale (midollo spinale). Un dolore profondo, continuo, spesso severo alla spalla e alla radice del braccio annuncia di solito la comparsa della condizione. Il dolore è seguito, a distanza di giorni o di settimane, da debolezza o atrofia dei gruppi muscolari dell'estremità prossimale. La perdita di sensibilità può accompagnare il deficit motorio, mentre la debolezza è un dato necessario perché sia fatta la diagnosi. La neurite può essere presente sia dallo stesso lato sia dal lato opposto rispetto al punto in cui è stata eseguita l'iniezione; talvolta è bilaterale, colpendo entrambe le radici degli arti superiori.

Paralisi flaccida acuta: paralisi flaccida ad inizio improvviso che si manifesti in un periodo di tempo compreso tra 4 e 30 giorni dalla somministrazione di OPV nel soggetto vaccinato e tra 4 e 75 giorni in un contatto persistente anche dopo 60 giorni dal suo manifestarsi.

Pianto persistente: pianto inconsolabile che si prolunghi **ininterrottamente per un periodo superiore alle 3 ore, durante il quale il bambino non si alimenta e non dorme**, oppure pianto o grido di alta o inconsueta tonalità.

Porpora trombocitopenica: quadro clinico con insorgenza entro 2 mesi dalla somministrazione di vaccini contenenti il virus morbilloso caratterizzato da una conta piastrinica sierica inferiore a 50.000/ml. La porpora trombocitopenica non include casi di trombocitopenia associate ad altre cause come ipersplenismo, disordini autoimmunitari (compresi alloanticorpi da pregresse trasfusioni), mielodisplasie, malattie linfoproliferative, trombocitopenia congenita o sindrome emolitico-uremica; non include casi di porpora trombocitopenica immune mediata, per esempio, da infezioni virali o fungine, da tossine o da farmaci né casi di trombocitopenia associati a coagulazione intravasale disseminata come si osservano nelle infezioni batteriche o virali.

Reazione locale estesa: area di arrossamento, indurimento, tumefazione con diametro superiore a 5 cm, estesa fino alla radice dell'arto.

Shock anafilattico: reazione allergica con stato di shock (insufficienza circolatoria, ipotensione arteriosa, polsi periferici deboli o assenti, alterazione del livello di coscienza, sudorazione) con o senza broncospasmo e/o laringospasmo o edema della glottide, che si manifesti **immediatamente dopo l'inoculazione del vaccino**.

Sindrome di Guillain-Barré/poliradicoloneurite: paralisi flaccida ad inizio acuto, simmetrica, ascendente, rapidamente progressiva, con perdita di sensibilità periferica, in assenza di iperpiressia. L'esame del liquor evidenzia dissociazione albumino-citologica. L'associazione a vaccino è ritenuta certa o probabile in caso di Sindrome di Guillain-Barré insorta entro 60 giorni dalla somministrazione del vaccino.

