

bollettino d'informazione sui farmaci

ANNO XIII - N. 2 2006

BIMESTRALE DELL'AIFA - MINISTERO DELLA SALUTE

EDITORIALE

- 49 Il monitoraggio dell'uso di nuovi farmaci antineoplastici

PANORAMI E PERCORSI

- 51 On line il Registro dei farmaci oncologici
- 57 Al traguardo il primo bando dell'AIFA per la ricerca
- 66 Disposizioni in materia di stupefacenti

AGGIORNAMENTI

- 70 Monitoraggio dell'uso di Xigris® nelle Terapie Intensive italiane
Risultati della seconda fase di raccolta dati

FARMACOVIGILANZA

- 76 Ritiro del vaccino Morupar®: il ruolo della segnalazione spontanea

- 79 Analisi dei segnali: i bifosfonati

- 82 *Dear Doctor Letter*

- *Informazioni sul vaccino Morupar®*
- *Protopic® (tacrolimus). Segnalazioni di linfomi, tumori cutanei e altre neoplasie maligne*
- *Elidel® (pimecrolimus). Casi di linfoma, neoplasie cutanee e altri tumori maligni*
- *Zyvoxid® (linezolid). Rischi associati ad un trattamento a lungo termine*

LA GALLERIA

- 86 La ricerca di una nuova percezione

FARMACOUTILIZZAZIONE

- 89 Farmacoutilizzazione e spesa dei COXIB: dati italiani ed europei

PAROLE IN CROCE

- 94 Informazione indipendente





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

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 aprile 2006.

**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@agenziafarmaco.it
www.agenziafarmaco.it

A questo numero, oltre ai componenti del comitato scientifico e della redazione, hanno contribuito:
C. Bassi, G. Bertolini, C. Brutti, A. Cirilli, L. Covino, R. Cuscito, L. De Fiore, L. De Nigro, E. Donnarumma, G. Longobardi, C. Macchiarulo, L. Masiero, E. Matarangolo, I. Pagano, F. Perrone, D. Petriccione, C. Rossi, P. Russo, L. Saggiocca, L. Sottosanti, C. Tomino, G. Traversa, M. Venegoni.

www.agenziafarmaco.it

Le comunicazioni relative a variazioni di indirizzo dovranno essere inoltrate utilizzando l'apposita scheda di variazione dei dati anagrafici allegata alla rivista

Il monitoraggio dell'uso di nuovi farmaci antineoplastici

Negli ultimi anni la terapia medica dei tumori solidi ha permesso di ottenere risultati significativi e impensabili fino a poco tempo fa, pur in presenza di un substrato biologico caratterizzato da migliaia di alterazioni genetiche e dei sistemi di controllo della crescita cellulare. Oltre ai risultati ottenuti con la chemioterapia e le terapie ormonali in malattie tumorali sensibili a tali trattamenti (ad esempio carcinomi del testicolo, dell'ovaio, della mammella, della prostata, del polmone a piccole cellule, del rinofaringe), anche altre forme di tumore resistenti a tali trattamenti, per così dire tradizionali (ad esempio carcinoma del colon e del polmone non a piccole cellule, sarcomi dell'apparato gastrointestinale, tumori del rene), si sono dimostrate in grado di regredire, almeno parzialmente, attraverso l'utilizzo di innovativi farmaci antitumorali. In un numero non irrilevante di pazienti, con tumore in stadio avanzato, i nuovi farmaci, da soli o in combinazione con i classici farmaci citotossici, riescono a mantenere il controllo della malattia con miglioramento della qualità di vita. Spesso tali effetti si ottengono anche quando i farmaci inducono solo piccoli vantaggi di sopravvivenza. Inoltre, per ora limitatamente al farmaco trastuzumab nel tumore della mammella¹, l'uso di farmaci innovativi si sta dimostrando vincente anche nel trattamento adiuvante, dopo il trattamento locoregionale, allo scopo di ridurre il rischio di recidive e metastasi a distanza di tempo.

Registrazione, processi valutativi e costi: il perché di un registro informatico

La disponibilità di nuovi farmaci efficaci si accompagna, d'altra parte, ad alcuni macrofenomeni che inducono rilevanti ricadute non solo sulla pratica clinica dell'oncologia ma anche sugli aspetti regolatori ed economici.

1. Il primo di questi macrofenomeni consiste nel fatto che recentemente, in modo più chiaro rispetto al passato, la registrazione dei farmaci antineoplastici avviene con una precisa indicazione della patologia e della fase di trattamento per la quale il farmaco è indicato, e degli eventuali altri farmaci con cui il nuovo farmaco deve o può essere accoppiato. Tali indicazioni derivano dalle

caratteristiche (tipologia di pazienti, schema di trattamento) degli studi registrativi. L'esistenza di indicazioni chiare, e immediatamente riferibili agli studi clinici i cui risultati hanno condotto alla registrazione del farmaco, costituisce una necessaria premessa per garantire una reale appropriatezza delle prescrizioni; d'altra parte, la precisione (e in qualche caso la parcellarità) delle indicazioni richiede da parte degli oncologi una maggiore e più dettagliata consapevolezza della registrazione dei farmaci di quanto fosse necessario in passato. Come per qualsiasi processo di apprendimento, le procedure che, nei mesi successivi alla introduzione di un nuovo farmaco, fungono allo stesso tempo da tutoraggio per gli operatori e strumento di osservazione per gli enti regolatori e le aziende farmaceutiche, potrebbero risultare utili nel creare tale necessaria consapevolezza.

2. Il secondo macrofenomeno consiste nel fatto che sempre più frequentemente le registrazioni dei nuovi farmaci vengono fatte dalla FDA per gli Stati Uniti² e dall'EMA per l'Europa³ sulla base di processi di valutazione accelerati o di studi basati su indicatori di efficacia surrogati, quale ad esempio la riduzione della massa tumorale invece che la riduzione della mortalità. Questo fenomeno

racchiude in sé elementi positivi e negativi. È sicuramente un elemento positivo, soprattutto quando le innovazioni riguardano tipologie di cancro contro le quali non esistono trattamenti efficaci o ne esistono pochi, la possibilità di registrare farmaci anche per patologie poco frequenti (per le quali è difficile condurre ampi studi randomizzati) e rendere

“ L'esistenza di indicazioni chiare... costituisce una necessaria premessa per garantire una reale appropriatezza delle prescrizioni ”

disponibili in tempi brevi le innovazioni terapeutiche⁴. D'altra parte, però, costituisce un elemento problematico la necessità di confermare nel tempo se l'effetto sugli indicatori surrogati si traduce in forme più sostanziali di beneficio per i pazienti⁵. Purtroppo raramente le aziende farmaceutiche che ottengono una registrazione accelerata di un nuovo farmaco hanno poi interesse a supportare adeguatamente studi che confermino l'efficacia del farmaco registrato⁶. Ne consegue che la dimostrazione dell'efficacia di questi farmaci può solo essere cercata attraverso sperimentazioni post-registrative promosse dai ricercatori o attraverso la valutazione prospettica del loro impatto nella pratica clinica. Inoltre, le registrazioni accelerate comportano la necessità di un attento monitoraggio a medio e lungo termine degli effetti collaterali, che potrebbero non essere stati sufficientemente evidenziati durante gli studi registrativi.

3. L'ultimo aspetto da considerare, estremamente rilevante per un sistema sanitario pubblico che aspira a garantire ai cittadini la migliore assistenza possibile indipendentemente dal reddito, è quello del costo estremamente elevato dei trattamenti innovativi⁷. Se da una parte è auspicabile che il progresso tecnologico consenta di contenere in futuro il costo di produzione dei farmaci innovativi, tale prospettiva non può esimersi dall'identificare dei meccanismi per rendere sostenibili, nel breve tempo, i notevoli costi aggiuntivi derivanti dalle più recenti innovazioni terapeutiche. La strategia più idonea è senz'altro quella di identificare metodi efficaci per selezionare i pazienti da trattare, sulla base di caratteristiche basali predittive o di indicatori precoci di attività dei trattamenti, che consentano di ottimizzare il rapporto tra costo ed efficacia del trattamento. Tuttavia la realizzazione in pratica di tale strategia non è sempre possibile, a causa della impossibilità, in molti casi, di identificare attendibili fattori predittivi dell'efficacia dei trattamenti, o della impossibilità di identificare indicatori precoci dell'attività del trattamento nel singolo paziente; quest'ultimo caso si verifica, ad esempio, con quei trattamenti medici precauzionali che hanno lo scopo di prevenire la recidiva della malattia dopo un intervento chirurgico radicale, e il cui effetto può essere giudicato solo nel tempo. In queste condizioni appare chiaro che, a breve termine, garantire l'appropriatezza, in modo da consentire che la programmazione economica venga rispettata nella pra-

tica clinica, risulta assolutamente necessario, soprattutto con i nuovi farmaci dai costi estremamente elevati.

I fenomeni sopra descritti hanno costituito larga parte delle motivazioni che ha condotto alla creazione di un registro informatico dei farmaci oncologici da sottoporre a monitoraggio intensivo da parte dell'AIFA, di cui si presentano le caratteristiche in questo numero del BIF. Il registro nasce come strumento di lavoro condiviso da oncologi, farmacisti, aziende farmaceutiche ed ente regolatorio, con l'obiettivo primario di fornire supporto e tutoraggio per garantire l'uso appropriato dei farmaci innovativi. In prospettiva futura, la disponibilità di uno strumento che consente il monitoraggio in tempo reale del consumo dei nuovi farmaci sull'intero territorio nazionale, ma con disponibilità delle informazioni per singolo paziente, potrà fungere da volano per altre applicazioni, sia di tipo conoscitivo sia di tipo amministrativo.

Il registro informatizzato costituisce il più recente frutto della collaborazione tra l'AIFA e l'oncologia. Tale collaborazione si estrinseca inoltre nelle attività del Tavolo di Consultazione Oncologica istituito nel marzo 2005, che ha portato, tra l'altro, all'approvazione dell'uso di trastuzumab nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario prima della registrazione EMEA, grazie all'applicazione della legge 648/96. **bif**

Bibliografia

1. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Sci M, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
2. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. www.fda.gov/cder/guidance/6592dft.htm (ultimo accesso verificato il 17 aprile 2006).
3. Guidance on the evaluation of anticancer medicinal products in man. www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/020595en.pdf (ultimo accesso verificato il 17 aprile 2006).
4. Dagher R, Johnson J, Williams G, Keegan P, Pazdur R. Accelerated approval of oncology products: a decade of experience. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1500-9.
5. Schilsky RL. Hurry up and wait: is accelerated approval of new cancer drugs in the best interests of cancer patients? *J Clin Oncol* 2003; 21: 3718-20.
6. Mitka M. Accelerated approval scrutinized: confirmatory phase 4 studies on new drugs languish. *JAMA* 2003; 289: 3227-9.
7. Uyl-de Groot CA, Giaccone G. Health economics: can we afford an unrestricted use of new biological agents in gastrointestinal oncology? *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 392-6.

On line il Registro dei farmaci oncologici

Introduzione

Nell'intento di favorire quanto più possibile la comunicazione tra pubbliche amministrazioni, istituzioni e cittadini, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) si sta impegnando nella realizzazione di una serie di strumenti informatici che da un lato rendono sempre più efficiente ed efficace il lavoro stesso dell'Agenzia, dall'altro mettono gli operatori sanitari in condizione sia di ottenere velocemente le informazioni di cui necessitano, sia di sveltire il proprio lavoro attraverso una semplificazione reale della burocrazia e dei processi di richiesta, autorizzazione o dispensazione dei farmaci.

In particolare, il nuovo Registro dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio intensivo, disponibile on line¹, è stato predisposto con l'intento di costituire un ideale circolo virtuoso tra autorità regolatoria, aziende farmaceutiche e ospedaliere, operatori sanitari, pazienti.

A tal fine, decisivo si è rivelato l'apporto in termini di sostegno, consulenza e partecipazione attiva al Tavolo di Consultazione sulla Terapia Oncologica, promosso dall'AIFA², dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica³ (AIOM), della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera⁴ (SIFO) e del CINECA⁵ partner tecnologico dell'AIFA in molti progetti innovativi.

Nello specifico, lo scopo dichiarato del Registro dei farmaci oncologici è quello di porsi come strumento di gestione informatizzata di tutto il processo relativo alla richiesta, alla dispensazione e all'analisi dei dati di consumo di una classe di farmaci oncologici per i quali l'AIFA ha previsto, tramite una serie di apposite determinazioni, la registrazione di schede-pazienti e la verifica dell'appropriatezza d'uso e dell'efficacia degli stessi.

Le specialità medicinali attualmente inserite nel Registro sono: Zevalin[®], Erbitux[®], Faslodex[®], Emend[®], Avastin[®], Foscan[®], Eloxatin[®], Gliadel[®] (vedi "I farmaci inseriti nel Registro"), cui presto verrà aggiunto anche Tarceva[®] con specifica determinazione in corso di definizione. È presente nel sito anche un collegamento al Registro separato, e già attivo da tempo, dedicato al farmaco Herceptin[®], antitumorale indicato per il car-

cinoma mammario "early stage", per il quale sono temporaneamente applicabili i benefici della Legge 648/96 (vedi "Il Registro Herceptin[®]").

In sintesi, il meccanismo di funzionamento del Registro può essere così riassunto: il sistema, totalmente *web-based*, consente al medico oncologo ospedaliero di formulare una richiesta elettronica, per una precisa dose di medicinale, per un paziente la cui diagnosi corrisponde ai parametri dell'indicazione terapeutica del farmaco, come risulta dai termini dell'AIC. Tale richiesta elettronica, valevole per una singola somministrazione, viene inviata in modo automatico al farmacista ospedaliero, il quale procede a 'chiudere' la scheda dispensando formalmente, e praticamente, il farmaco richiesto. A ogni richiesta di ulteriore dispensazione il sistema propone la compilazione di alcuni moduli relativi a tossicità dei farmaci nei cicli precedenti, eventuali reazioni allergiche, oppure informazioni supplementari pertinenti al farmaco selezionato.

Una procedura così fortemente informatizzata e centralizzata, pur con la confidenzialità e la protezione fornite dai diversi profili di accesso al sistema, permette incisivi miglioramenti quali la velocizzazione delle richieste di farmaco e di tutti i processi interni relativi agli istituti di cura e la possibilità di tracciare/monitorare l'uso e il consumo di tali farmaci da parte dell'autorità ospedaliera e dell'autorità nazionale competente.

Alcuni aspetti pratici per la registrazione degli utenti e l'immissione delle schede

Il Registro dei farmaci oncologici si presenta, e come tale deve essere utilizzato, come uno strumento di lavoro quotidiano e di informazione in tempo reale. Per la natura stessa del progetto, esso sarà in continua evoluzione in quanto seguirà l'andamento delle normative e della pratica clinica. È molto importante, per questo motivo, controllare nel corso del tempo l'aggiunta, la modifica o l'eliminazione di elementi che coincideranno con la pubblicazione delle determinazioni AIFA in Gazzetta Ufficiale.

Al fine di poter usufruire del meccanismo di tra-

sferimento delle informazioni tra medico e farmacista, entrambi dovranno essere preventivamente registrati nel sistema; in casi straordinari può essere previsto, tuttavia, l'inserimento delle schede direttamente da parte del farmacista per conto del reparto richiedente.

Il Registro è strutturato per accogliere anche le schede dei pazienti che al momento della pubblicazione del Registro stesso hanno già completato la terapia.

All'interno del sito sono presenti le nuove schede informatizzate per la rilevazione dei dati, che sostituiscono tutte le precedenti cartacee, e una serie di informazioni preliminari di carattere tecnico necessaria al corretto espletamento di tutte le procedure; nel corso del tempo sarà sviluppata anche una sezione dedicata alle 'domande più frequenti' (FAQ, *Frequently Asked Questions*) rivolte dagli utenti allo staff tecnico.

Un primo approccio al sito

Collegandosi all'indirizzo <http://aifa-onco.agenziafarmaco.it> si visualizzerà la home page (figure 1 e 2), da cui è possibile ac-

cedere sia alle sezioni informative del sito sia direttamente al "Registro dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio" e al progetto "Herceptin - legge 648/96".

Per effettuare l'inserimento di un paziente, dopo la registrazione dell'utente, farmacista ospedaliero e medico oncologo, è necessario fornire una serie di dati anagrafici e diagnostici del paziente. In accordo alla normativa sulla privacy (D.Lgs. 196/93), nel database globale il paziente è identificato dal codice assegnato automaticamente dal sistema. Nel database ad uso locale il paziente è identificato tramite cognome, nome o iniziali.

Le schede di 'Diagnosi' (figura 3) sono diversificate a seconda del farmaco. Si è cercato di limitare la richiesta di informazioni a quelle strettamente pertinenti per la verifica della effettiva idoneità al trattamento. I campi che concorrono a determinare l'eleggibilità del paziente sono contrassegnati da (E); il sistema richiede la compilazione di tutte le domande contrassegnate da asterisco.

La compilazione della prima scheda di 'Richiesta farmaco' (figura 4) influenzerà la gestione delle schede per il paziente in oggetto. Nel caso

The image shows the home page of the AIFA Oncology Register. At the top, there is a navigation bar with links for 'REGISTRATI', 'NORMATIVA', 'FAQ', and 'INFORMAZIONI'. Below this, a list of drugs is displayed: Zovatin, Eribitux, Fastodex, Emond, Avastin, Foscan, Eloxatin, Gliadel, and Herceptin - legge 648/96. The page also features a section titled 'Con specifiche Determinazioni dell'AIFA...' and a footer with logos for AIFA, CINECA, and the Ministry of Health, along with the resolution number 1024 x 768.

Annotations on the page include:

- Il link "Normativa" rimanda alle singole determinazioni dei farmaci, e alle schede tecniche.** (pointing to the 'NORMATIVA' link)
- Il link "Informazioni" rimanda ad una sezione in cui vengono forniti chiarimenti generali sull'utilizzo dei due sistemi.** (pointing to the 'INFORMAZIONI' link)
- La sezione "Registrati" permette di effettuare la richiesta di registrazione per i due sistemi, tra loro indipendenti. È pertanto necessario effettuare una richiesta di accesso per ognuno dei due sistemi** (pointing to the 'REGISTRATI' link)

Figura 1 – Home page del Registro dei farmaci oncologici.

in cui si tratti della prima richiesta di farmaco, il sistema attribuirà alla richiesta il numero progressivo 1. Se si riporta che sono state effettuate precedenti somministrazioni, il sistema metterà a disposizione il numero corrispondente di schede da compilare.

Nel caso in cui si indichi che si è verificata tossicità nel ciclo precedente, sarà automaticamente

aperta una sezione specifica per l'inserimento dei dati relativi alla tossicità (le categorie riportate nella tabella "tossicità" varieranno in funzione del farmaco).

All'inserimento della scheda, il sistema automaticamente invierà una mail alla farmacia di riferimento del reparto per segnalare la nuova richiesta di dispensazione farmaco: un link

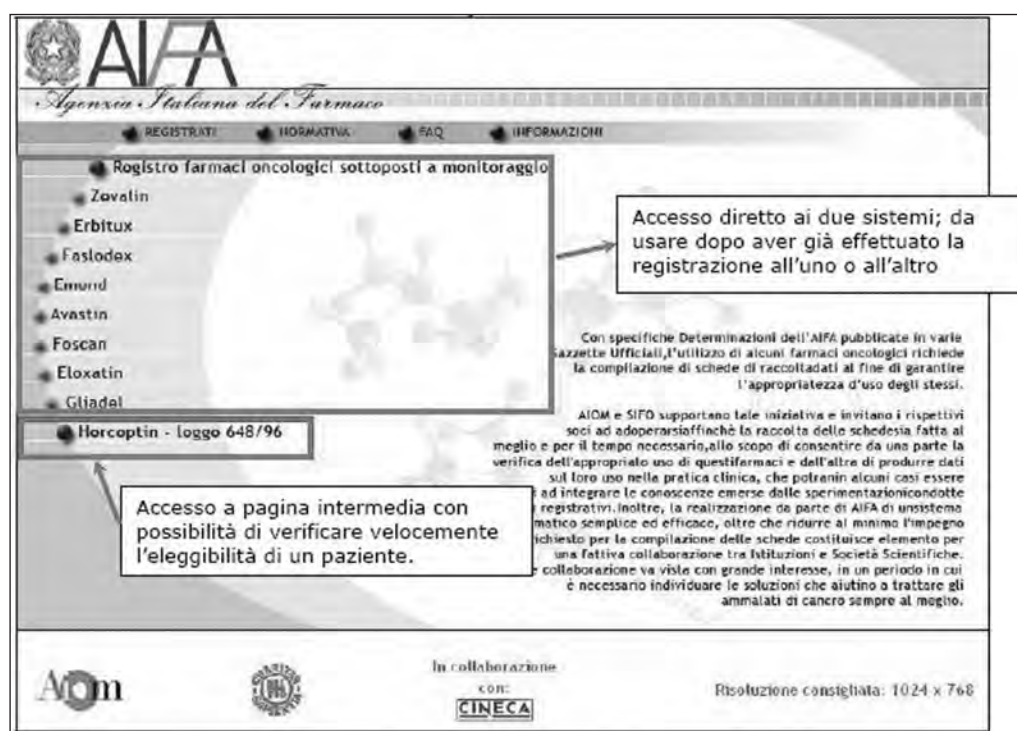


Figura 2 – I due sistemi: il Registro dei farmaci oncologici e il Registro Herceptin®.

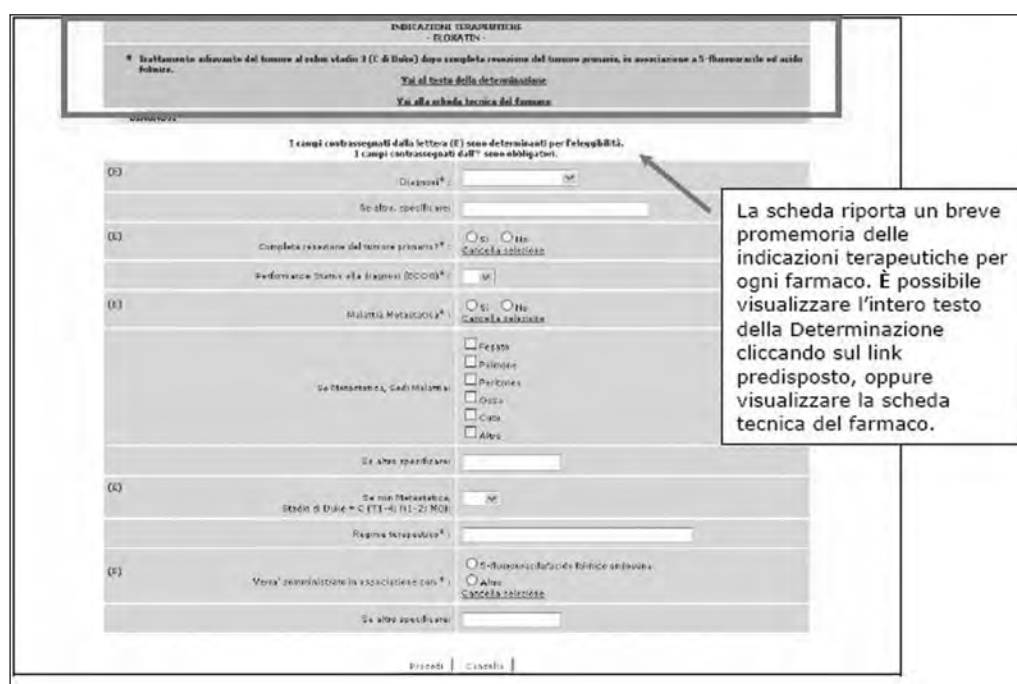


Figura 3 – La scheda di "diagnosi".

Figura 4 – La scheda di “richiesta”.

Figura 5 – La scheda di “dispensazione”.

consentirà al farmacista di accedere direttamente alla scheda relativa (figura 5).

La scheda di ‘Dispensazione’ è suddivisa in due sezioni: a sinistra sono riportati i dati di richiesta farmaco inseriti dal medico, mentre la sezione di destra riporta i dati di dispensazione e dovrà essere compilata dal farmacista. La doppia visione permette al farmacista di avere un quadro più completo sui dati inseriti dal medico. Una volta compilata la scheda, il farmacista dovrà inviarla al sistema e procedere quindi con la dispensazione del farmaco.

Per il completamento del flusso informativo è prevista poi la compilazione di schede di ‘Rivalutazione dello stato di malattia’ e, infine, di schede di ‘Fine trattamento’, necessarie per una corretta valutazione globale della pratica clinica in monitoraggio.

Per effettuare modifiche ai dati inseriti nel Re-

gistro è stata attivata anche una specifica funzione di ‘e-query’, ovvero moduli elettronici di richiesta di correzioni. Tramite le ‘e-query’, effettuare correzioni sui dati del Registro sarà rapido, efficace e soprattutto sicuro, sia per il richiedente sia per l’autorità che gestisce la banca dati.

I farmaci inseriti nel Registro

Le singole determinazioni AIFA, insieme alle schede tecniche dei farmaci, sono disponibili sul sito nella sezione ‘Normativa’. Tale sezione viene aggiornata in funzione dell’inserimento di ogni nuovo farmaco nel Registro o della modifica delle normative già licenziate.

Nella sezione ‘Schede cartacee’ del sito è possibile scaricare i vari moduli in formato cartaceo delle schede elettroniche, utilizzabili, solo ed

esclusivamente, per la eventuale comunicazione interna delle informazioni tra reparti e farmacie ospedaliere. In ogni caso, i modelli predisposti sul sito sostituiscono gli equivalenti modelli cartacei presenti nelle determinazioni.

Zevalin® (ibritumomab tiuxetano), **confezione:** 1,6 mg/ml kit per preparazione radiofarmaceutica per infusione 1 flaconcino 2 ml uso endovenoso.

Indicazione terapeutica: trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+, ricaduti o refrattari a rituximab.

Determinazione AIFA: N. 35/2005. AIC: N. 036311013/E.

Erbitux® (cetuximab), **confezione:** 1 flaconcino di soluzione per infusione da 50 ml.

Indicazione terapeutica: Erbitux® in combinazione con Irinotecan è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esprime il recettore per l'*epidermal growth factor* (EGFR) dopo fallimento di terapia citotossica contenente Irinotecan.

Determinazione AIFA: N. 36/2005. AIC: N. 036584011/E.

Faslodex® (fulvestrant), **confezione:** 250 mg/5 ml soluzione iniettabile 1 siringa pre-riempita 5 ml + ago uso intramuscolare.

Indicazione terapeutica: trattamento di donne in postmenopausa affette da carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori per gli estrogeni positivi in ricaduta di malattia durante o dopo terapia antiestrogenica adiuvante o progressione di malattia durante terapia con un anti estrogeno.

Determinazione AIFA: N. 37/2005. AIC: N. 036387013/E.

Emend® (aprepitant), **confezione:** 25 mg + 80 mg 1 capsula rigida (125 mg) + 2 capsule rigide (80 mg) in blister uso orale.

Indicazione terapeutica: prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi associati alla chemioterapia altamente emetica in ambito oncologico a base di Cisplatino (CINV). Emend® viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione.

Determinazione AIFA: N. 38/2005. AIC: N. 036167068/E.

Avastin® (bevacizumab), **confezioni:** 1 flaconcino da 400 mg concentrato per soluzione per infusione oppure 1 flaconcino da 100 mg concentrato per soluzione per infusione.

Indicazione terapeutica: Avastin® in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico endovena o 5-fluorouracile/acido folinico/Irinotecan endovena è indicato per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma del colon e del retto metastatico.

Determinazione AIFA: N. 63/2005. AIC: N. 036680015/E e N. 036680027/E.

Foscan® (temoporfin), **confezione:** 4 mg/ml soluzione iniettabile 1 fiala da 5 ml uso endovenoso.

Indicazione terapeutica: Foscan® è indicato per il trattamento palliativo di pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo in fase avanzata che hanno fallito precedenti terapie e non sono adatti ad un trattamento di radioterapia, chirurgia o chemioterapia sistemica.

Determinazione AIFA: N. 64/2005. AIC: N. 036433023/E.

Eloxatin® (oxaliplatino), **confezione:** 1 flaconcino 50 mg polvere per infusione endovenosa e 1 flaconcino 100 mg polvere per infusione endovenosa.

Indicazione terapeutica: trattamento adiuvante del tumore al colon stadio 3 (C di Duke) dopo completa resezione del tumore primario, in associazione a 5-fluorouracile ed acido folinico (*emendata rispetto all'indicazione terapeutica in determinazione e oggetto di prossima ri-determinazione*).

Determinazione AIFA: N. 89/2005. AIC: N. 034411013/M e N. 034411025/M.

Gliadel® (carmustin), **confezione:** 7,7 mg 8 impianti.

Indicazione terapeutica: Gliadel® impianto è indicato nei pazienti con recente diagnosi di glioma ad alto grado di malignità in aggiunta all'intervento chirurgico e alla radioterapia. Gliadel® impianto è indicato come aggiunta all'intervento chirurgico nei pazienti affetti da glioblastoma multiforme con recidive comprovate da esami istologici, per i quali è indicata la resezione chirurgica.

Determinazione AIFA: N. 141/2005. AIC: N. 034709016/M.

Il Registro Herceptin®

L'AIFA, dopo attenta analisi dei risultati dello studio internazionale Hera, ha approvato l'impiego a carico del SSN del medicinale trastuzumab (Herceptin®) come terapia adiuvante "early stage" nel trattamento del tumore della mammella HER2 positivo. Ciò è stato possibile, anche in assenza di un'autorizzazione EMEA per tale indicazione (prevista per agosto 2006 e dopo la quale cesserà la funzione del registro Herceptin/648), grazie all'inserimento del farmaco nell'elenco previsto dalla legge 648/96 per i medicinali con indicazioni non ancora approvate, ma che rappresentano un vantaggio rilevante per il paziente in assenza di una valida alternativa terapeutica.

I risultati dello studio internazionale Hera evidenziano la capacità del trastuzumab di aumentare significativamente (+8,4%) la sopravvivenza "disease-free" e di ridurre di oltre il 40% il rischio di recidive nelle pazienti operate.

Al Registro Herceptin/648 (attivo già dal mese di dicembre 2005) hanno accesso, tramite password, e in aree personalizzate, i centri clinici coinvolti, l'azienda che eroga il farmaco e l'AIFA.

Ogni centro clinico interessato, registrato in banca dati, ha la facoltà di accedere al sistema per la registrazione delle richieste di farmaco. Per ogni paziente è prevista la compilazione di una scheda 'Diagnosi' i cui campi, più o meno codificati, sono soggetti a una serie di controlli incrociati basati rigidamente sui criteri di inclusione/esclusione indicati nel protocollo di trattamento.

“Ogni centro clinico interessato, registrato in banca dati, ha la facoltà di accedere al sistema per la registrazione delle richieste di farmaco”

Al fine di semplificare il processo di richiesta è stato predisposto in home page un modulo di verifica on line dell'eleggibilità di una paziente ancora prima di registrarsi nel sistema.

Una volta avviato il trattamento farmacologico dovranno essere compilate apposite Schede 'Trattamento, Tossicità e Follow-Up primario' in cui devono essere dichiarate le eventuali reazioni avverse occorse durante il trattamento e la valutazione della tossicità dello stesso.

Alla fine del periodo previsto, oppure se il trattamento viene sospeso, il flusso trimestrale di compilazione di queste schede viene interrotto e il sistema passa automaticamente alla registrazione delle Schede di 'Follow-Up dopo il trattamento'.

La registrazione del follow-up dopo il trattamento è prevista, secondo il protocollo, per cinque anni complessivi (con cadenza semestrale).

L'azienda che eroga il farmaco in regime legge n. 648/96 ha la facoltà di visualizzare, in una specifica area, i dati statistici complessivi delle richieste, organizzati in rapporti predefiniti e concordati con l'AIFA. 

Bibliografia

1. Registro farmaci oncologici: <http://aifa-onco.agenziafarmaco.it>
2. Agenzia Italiana del Farmaco: www.agenziafarmaco.it
3. Associazione Italiana di Oncologia Medica: www.aiom.it
4. Società Italiana di Farmacia Ospedaliera: www.sifoweb.it
5. CINECA, Consorzio Interuniversitario per il Calcolo Automatico dell'Italia Nord Orientale: www.cineca.it

L'ultimo accesso ai siti sopra citati è stato verificato il 15 maggio 2006.

a proposito di...

Infliximab e progetto Psocare

L'infliximab, già presente nella fascia H del Prontuario Farmaceutico Nazionale per la cura dell'artrite reumatoide, della malattia di Crohn, della spondilite anchilosante, dell'artrite psoriasica, ha ottenuto l'estensione dell'indicazione terapeutica alla psoriasi cronica a placche¹ e, pertanto, limitatamente a quest'ultima indicazione, verrà inserito nel progetto Psocare.

1. Determinazione 13/03/2006 in G.U. n. 68 del 22/03/2006.

Al traguardo il primo bando dell'AIFA per la ricerca

La ricerca indipendente dell'AIFA

Il primo bando di concorso per la ricerca indipendente, promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per l'anno 2005^{1,2}, si è concluso con l'approvazione di 54 protocolli di studio, che rappresentano il 13% delle lettere di intenti inizialmente presentate e il 53% dei progetti che avevano superato la prima selezione (tabella I).

Questo bando è stato reso possibile dall'istituzione di un fondo alimentato dal contributo pari al 5% delle spese promozionali effettuate dalle aziende farmaceutiche³. Si è trattato di un'iniziativa innovativa che, seppure limitata rispetto al complesso degli investimenti nel campo della ricerca biomedica, rappresenta un investimento di rilievo nelle aree interessate dai bandi.

Per il 2005, l'ammontare complessivo delle risorse disponibili per il finanziamento dei progetti di ricerca è stato pari a 35 milioni di euro.

La caratteristica del bando è stata quella di promuovere ricerca clinica di rilevante interesse per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Coerentemente con tale indirizzo programmatico sono state individuate tre grandi aree di interesse prioritario: Area 1, delle malattie rare, che risponde soprattutto alla carenza di interesse di mercato; Area 2, degli studi comparativi tra farmaci e strategie farmacologiche, che risponde all'esigenza di verificare che per i trattamenti oggi rimborsati dal SSN siano garantiti la

maggiore efficacia per il paziente e la convenienza per il SSN; Area 3, degli studi di farmacovigilanza attiva e appropriatezza d'uso, che risponde a esigenze di sicurezza e miglioramento degli interventi culturali e organizzativi associati a una più efficiente allocazione delle risorse.

Il percorso di valutazione ha perseguito l'obiettivo di garantire il merito scientifico dei progetti e la trasparenza della procedura di selezione. Questo è stato ottenuto con l'utilizzo di criteri predefiniti e strumenti standardizzati, e attraverso due fasi di valutazione da parte, rispettivamente, della Commissione Ricerca e Sviluppo (CRS)⁴ e di tre study session composte da esperti italiani e stranieri (vedi "Le procedure di selezione").

L'iniziativa di avviare un bando per la ricerca indipendente sui farmaci è stata accolta molto positivamente, come è testimoniato dalla notevole partecipazione. Sono pervenute 407 lettere di intenti (5 proposte sono state accorpate per analogia di contenuti) presentate da 359 ricercatori operanti in 170 diverse istituzioni nazionali. Per la prima fase di selezione, il maggior numero di progetti è giunto dal Nord (tabella II), anche se, considerando il numero di ricercatori presenti nelle varie regioni, queste differenze si attenuano. In ogni caso, per effetto del processo di selezione, la proporzione di progetti ammessi alla study session e poi ritenuti finanziabili risulta omogenea tra le tre grandi aree geografiche.

Tabella I – Progetti presentati per area tematica.

	Lettere di intenti	Protocolli ammessi alla study session		Protocolli ammessi al finanziamento	
	N	N	%*	N	%*
Area 1	150	31	21	20	13
Area 2	80	25	31	13	16
Area 3	172	45	26	21	12
Totale	402*	101°	25	54	13

*Altre 5 lettere di intenti sono state accorpate con lettere di intenti di contenuto analogo.

°Altri 5 progetti dei 107 selezionati sono stati accorpate con progetti di analogo contenuto.

*Le percentuali sono calcolate sulle lettere di intenti pervenute.

La distribuzione dei progetti per categoria di istituzione mostra volumi simili di proposte tra SSN, Università e Fondazioni scientifiche, e probabilità di successo sostanzialmente sovrapponibile (tabella III, figura 1). Le regioni del Sud hanno mostrato una minore partecipazione rispetto alle altre aree geografiche, tuttavia con progetti che hanno ottenuto valutazioni mediamente superiori.

Le strutture del SSN hanno mostrato grande interesse per la ricerca clinico-epidemiologica, evidenziando le potenzialità del loro coinvolgimento in attività di ricerca clinica. D'altra parte la minore proporzione di successo per le proposte presentate dal SSN evidenzia la necessità di promuovere iniziative di formazione che coinvolgano ASL e

aziende ospedaliere al fine di migliorare la competitività delle proposte rispetto a quelle delle Università e delle Fondazioni scientifiche.

Il prossimo compito dell'AIFA sarà quello di fornire indicazioni alle strutture di ricerca circa le modalità di valutazione in itinere. L'obiettivo è quello di condividere un sistema di verifica e monitoraggio dei progetti finanziati che ne favorisca lo svolgimento e permetta di raggiungere i risultati attesi nei tempi previsti.

Per la individuazione delle aree prioritarie del prossimo bando (2006), l'AIFA ha avviato un'ampia consultazione con i principali soggetti istituzionali interessati. Per consentire anche ai singoli ricercatori di contribuire con idee e sug-

Tabella II – Progetti presentati per area geografica.

Area geografica	Lettere di intenti			Protocolli ammessi alla study session			Protocolli ammessi al finanziamento		
	N	%	ogni 1000 ricercatori*	N	%	ogni 1000 ricercatori*	N	%	ogni 1000 ricercatori*
Nord	187	47	5,6	46	45	1,4	26	48	0,8
Centro	154	38	4,3	30	30	0,8	13	24	0,4
Sud e Isole	61	15	2,4	25	25	1,0	15	28	0,6
Italia	402	100	4,3	101	100	1,1	54	100	0,6

*Personale addetto alla R&S per settore istituzionale e regione - Anno 2003 (Unità espresse in equivalenti tempo pieno). Relativo ad amministrazioni pubbliche (incluse le università). Da "Statistiche in breve. La Ricerca e Sviluppo in Italia nel periodo 2003-2005". ISTAT, 7 ottobre 2005.

Tabella III – Progetti presentati per istituzione del ricercatore proponente.

Aggregato Istituzionale	Lettere di intenti		Protocolli ammessi alla study session		Protocolli ammessi al finanziamento	
	N	%	N	%	N	%
SSN (ASL, Az. Osp., IRCCS, Regione, ISS-CNR)	152	38	32	32	17	31,5
Università (Pubblica)	139	34	40	40	20	37
Fondazioni-Associazioni (IRCCS privato, Fondazione, Società scientifiche, Associazione non-profit, Ospedale privato, Univ. private)	111	28	28	28	17	31,5
Totale	402	100	101	100	54	100

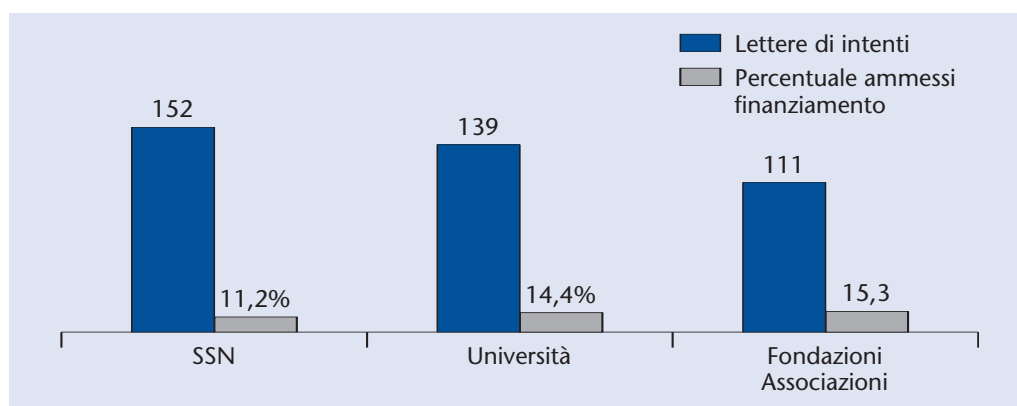


Figura 1 – Lettere di intenti e percentuale di successo per aggregato istituzionale.

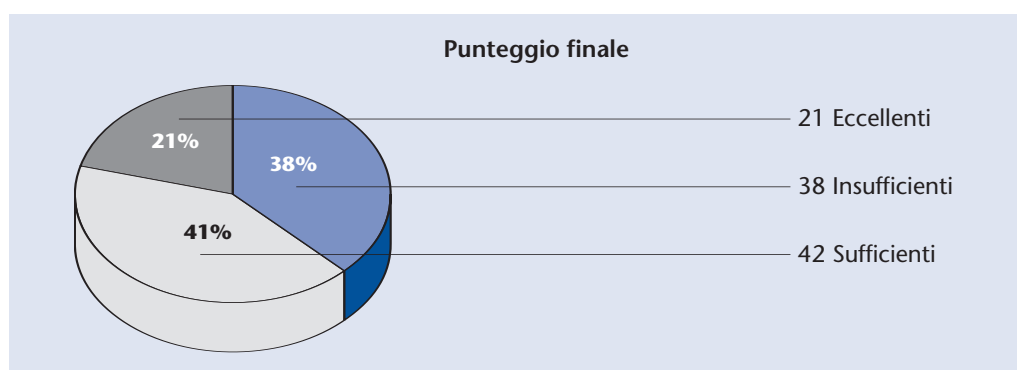


Figura 2 – Punteggi conseguiti dai 101 progetti valutati dalle study session.

gerimenti alla formulazione di nuove proposte di temi è stato predisposto uno spazio dedicato sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it).

La procedura di selezione

La procedura di selezione è stata suddivisa in due fasi, condotte da gruppi di esperti indipendenti. La prima fase ha previsto una valutazione delle lettere d'intenti da parte di almeno tre componenti della CRS⁴, in cieco, secondo criteri valutativi e punteggi predefiniti. La successiva discussione collegiale della CRS ha portato alla selezione dei progetti ammessi alla seconda fase di valutazione (study session).

Questa seconda fase ha coinvolto 20 esperti di fama internazionale (diversi dai componenti della CRS) all'interno di tre sessioni di studio – una per ciascuna delle tre aree – svoltesi interamente in lingua inglese. Per ogni protocollo di studio è stata prevista una presentazione sintetica dei commenti scritti da parte di due esperti indipendenti, l'intervento preordinato di un discussant e la discussione generale. La discussione collegiale all'interno delle sessioni di studio ha riguardato in particolare la rilevanza e il razionale

dello studio, la metodologia, l'esperienza dei proponenti, l'organizzazione della ricerca, e si è conclusa con una votazione. Il punteggio ottenuto da ciascuno studio è stato compreso tra 1,0 e 5,0: da 4,0 a 5,0 per i progetti eccellenti, da 3,0 a 3,9 per i progetti sufficienti, da 1,0 a 2,9 per i progetti insufficienti.

I risultati delle sessioni di studio (figura 2), presentati alla CRS, hanno consentito di stilare una graduatoria in base al punteggio. Questa graduatoria è stata successivamente acquisita dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, che a partire dai progetti con il punteggio più elevato ha approvato per il finanziamento i progetti fino all'esaurimento dello stanziamento previsto (vedi pagg. 60-63). **bif**

Bibliografia

1. La ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2005; 4: 147-51.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Bandi di assegnazione di finanziamento per la ricerca indipendente sui farmaci. G.U. N. 227 del 29/09/2005.
3. Legge 24/11/2003 n. 326 art. 48, commi 18, 19. S.O. G.U. n. 274 del 25/11/2003.
4. Decreto Ministero Salute 20/09/2004, n. 245, art. 21. G.U. n. 228 del 28/09/2004.

TITOLI DEI PROGETTI AMMESSI AL FINANZIAMENTO PER L'ANNO 2005

Area 1 - «Farmaci orfani e negletti»

1. Ricerche cliniche su farmaci orfani disponibili da parte del SSN per migliorarne le conoscenze di efficacia e sicurezza

- Efficacia e tollerabilità del trattamento con cabergolina nella sindrome di Cushing's.
- Studio multicentrico sull'efficacia e la tollerabilità della tetraidrobiopterina nella popolazione pediatrica affetta da fenilchetonuria.
- Studio in aperto randomizzato per valutare la sicurezza e l'efficacia del neridronato (Nerixia) nel trattamento dell'osteoporosi nei pazienti con talassemia grave e major.
- Valutazione dell'efficacia del trattamento con Ace-inibitori nel danno renale in pazienti affetti da malattia dell'immagazzinaggio del glicogeno (glicogenosi) di tipo 1a e 1b e delle vitamine, e sulla neutropenia in pazienti con malattia dell'immagazzinaggio del glicogeno di tipo 1b.
- Studio in doppio cieco controllato con placebo sull'uso dell'acetil-L carnitina per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica (Als).
- Chemioimmunoterapia intensiva come trattamento di prima linea nei pazienti adulti con linfoma periferico a cellule T (Ptcl).
- Terapia dell'iperomocisteinemia nei pazienti in emodialisi: effetti dell'acetilcisteina e dei folati.

2. Ricerche cliniche su farmaci orfani non ancora approvati e commercializzati per migliorarne le conoscenze di efficacia e sicurezza

- Efficacia e sicurezza del trattamento con N-butyl-deoxyojirimycin (NB-DNJ-miglustat) in pazienti affetti da malattia di Niemann-Pick di tipo C.
- Valutazione della tollerabilità e dell'efficacia della combinazione sildenafil/bosentan in pazienti con ipertensione polmonare severa.
- Trabectedina (ET743) nel liposarcoma mixoide a cellule tonde metastatico o localmente avanzato pretrattato con chemioterapia.

3. Studi di Fase II di farmaci già in commercio e al di fuori del relativo brevetto per cui si ipotizzano nuove indicazioni terapeutiche di primario interesse per il SSN

- Patologie rare con coinvolgimento microvascolare. Alto dosaggio intravenoso di N-acetilcisteina contro iloprost per la sclerosi sistemica diffusa progressiva (sclerodermia).
- Studio clinico randomizzato e controllato di Fase II d'efficacia sulla dermatomiosite giovanile iniziale: prednisone vs prednisone più ciclosporina a vs prednisone più metotrexato.
- Uso dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab) per la prevenzione e/o il trattamento della malattia linfoproliferativa Ebv-associata in riceventi cellule staminali ematopoietiche e trapianti di organi solidi o in pazienti con immunodeficienza primaria.
- Studio multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo sul trattamento a lungo termine con acido ascorbico nella malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 1a (Cmt Trial: CMT-Trial Italian with Ascorbic Acid Long term).
- Studio pilota randomizzato in doppio cieco vs placebo per valutare l'efficacia della doxiciclina per via orale in pazienti affetti da malattia di Creutzfeldt-Jakob.
- Studio clinico di Fase II sull'efficacia del pre-trattamento con gli inibitori di pompa protonica nei pazienti affetti da osteosarcoma avviati alla chemioterapia.
- Studio di Fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi classico in fase avanzata con l'inibitore dell'Hiv-proteasi indinavir in combinazione con chemioterapia a base di vinblastina/bleomicina.

segue

- Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato sull'efficacia del trattamento con gocce oculari di ciclosporina nella prevenzione delle ricadute di cheratocongiuntivite primaverile (Vkc) e nel trattamento della fase acuta.
- Ormone della crescita in pazienti con sclerosi laterale amiotrofica come terapia aggiunta al riluzolo.

4. Studi clinici di terapia genetica o cellulare di primario interesse per il SSN

- Studio sulla sicurezza e l'efficacia della terapia genica con cellule CD34 autologhe + cellule infettate con un vettore retrovirale che codifica il gene dell'adenosina deaminasi (Ada) (Emea/OD/053/05) per il trattamento dell'immunodeficienza combinata grave da carenza di Ada.

Area 2 - «Studi comparativi tra farmaci e strategie farmacologiche»

1. Studi comparativi randomizzati di confronto tra Ace-inibitori e inibitori dei recettori ATII in varie patologie cardiovascolari e renali con particolare riferimento all'impiego nella pratica di medicina generale e al rilevamento della reazioni avverse

- Phidias - Prevenzione dell'incidenza dell'ipertensione e del diabete. Strategie terapeutiche per la prevenzione del diabete e dell'ipertensione in soggetti con sindrome metabolica e pressione arteriosa "high-normal".
- Trial prospettico, randomizzato in doppio cieco per valutare se – a livelli pressori comparabili – la terapia combinata con un Ace-inibitore e un recettore dell'angiotensina II (Arb) riduce la progressione verso l'Esrd più efficacemente del singolo trattamento (Ace-inibitore da solo; terapia Arb da sola) nei pazienti ad alto rischio con diabete di tipo II e nefropatia evidente.
- Effetti cardio-renali dell'inibizione del sistema renina-angiotensina nei pazienti a rischio cardio-renale: studio comparativo randomizzato sugli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, dei recettori dell'angiotensina o della loro combinazione in pazienti con uno o più problemi cardiovascolari.

2. Studi comparativi randomizzati sull'efficacia e tossicità fra inibitori delle aromatasi per il trattamento del tumore alla mammella positivo dopo terapia con tamoxifene

- Fata - Primo trial sul trattamento adiuvante con gli inibitori delle aromatasi nel cancro iniziale del seno. Studio di Fase III di confronto tra anastrozolo, letrozolo ed exemestane, upfront (per 5 anni) o in sequenza (per 3 anni dopo 2 anni di tamoxifene), come trattamento adiuvante delle pazienti in post-menopausa con cancro al seno endocrino-sensibile.

3. Studi comparativi randomizzati sull'efficacia e tossicità di farmaci antitumorali "target-oriented" utilizzati in combinazione rispetto a trattamenti chemioterapici specifici su tumori solidi

- Studio randomizzato sulla durata del regime Folfox-4 (3 o 6 mesi) e bevacizumab come terapia adiuvante per i pazienti con cancro al colon di stadio II/III.
- Top trial: studio randomizzato per l'ottimizzazione del trattamento con trastuzumab (Herceptin®) in pazienti con il cancro al seno localmente avanzato e/o metastatico con alti livelli di HER2 dopo chemioterapia di prima linea con trastuzumab.
- Studio in aperto, multicentrico, randomizzato di Fase III su chemioterapia di seconda linea con o senza bevacizumab in pazienti con cancro coloretale metastatico trattati con chemioterapia di prima linea più bevacizumab.

4. Studi sull'efficacia e la tossicità dei farmaci utilizzati nella prevenzione delle fratture osteoporotiche nelle donne in post-menopausa

- Nessuno studio ammesso al finanziamento.

5. Studi comparativi randomizzati sull'efficacia e tossicità di trattamenti per la sclerosi multipla alternativi all'interferone

- Studio multicentrico randomizzato di confronto tra azatioprina e interferone beta nella sclerosi multipla relapsing-remitting.

segue

6. Studi comparativi randomizzati tra terapie complesse nel paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva (Bpco)

- Confronto tra un trattamento siero-guidato a base di procalcitonina (Pro-Ct) e il trattamento a base di antibiotici raccomandato dalle linee guida standard nei pazienti ospedalizzati con diagnosi di accentuazione di Copd.

7. Studi comparativi randomizzati tra diverse strategie terapeutiche nei pazienti con diabete di tipo 2 con riferimento all'impatto sulle complicazioni cardiovascolari e renali, sui disturbi della vista e lo sviluppo di neuropatia

- Studio randomizzato controllato con placebo sull'efficacia dell'aspirina a basso dosaggio nella prevenzione degli eventi cardiovascolari in soggetti con diabete mellito trattati con statine (Accept-D: trial sulla combinazione di aspirina e simvastatina per la prevenzione di eventi cardiovascolari nei diabetici).
- Trial prospettico, randomizzato, in doppio cieco per valutare se – a livelli pressori comparabili – la terapia combinata con un Ace inibitore e un recettore dell'angiotensina II (Arb) riduce l'incidenza della microalbuminuria più efficacemente della singola terapia (solo Ace-inibitore; solo Arb) in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e albuminuria alto-normale.

8. Studi comparativi randomizzati sull'efficacia e tossicità di strategie immunodepressive per ottenere trattamenti ottimali nella prevenzione del rigetto dopo trapianto d'organo

- Trial prospettico, randomizzato, multicentrico per confrontare gli effetti sulla nefropatia cronica di mofetil micofenolato vs azatioprina come unica terapia immunosoppressiva per i pazienti sottoposti a trapianto di rene.

9. Studi comparativi sulla efficacia e la sicurezza di trattamenti farmacologici in gravidanza con attenzione a terapie specifiche della gravidanza e/o per patologie croniche

- Trial randomizzato, controllato per valutare l'efficacia dell'eparina a basso peso molecolare sull'esito della gravidanza in donne con complicanze pregresse in gravidanza.

Area 3 - «Farmacovigilanza attiva e studi di valutazione e trasferibilità dei trattamenti farmacologici»**1. Valutazione e confronto della sicurezza nell'utilizzo dei nuovi farmaci anti-TNF**

- Profilo rischio-beneficio degli agenti biologici nella pratica reumatologica e dermatologica.
- Realizzazione di un network europeo di sorveglianza per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine degli agenti biologici, i.e., fattori alfa antagonisti (Tnf-alfa) della necrosi tumorale e molecole che hanno come bersaglio le cellule T, nel trattamento della psoriasi con particolare attenzione al rischio di eventi rari.

2. Valutazione dell'appropriatezza e degli esiti delle terapie con interferone e/o altri farmaci antivirali nell'epatite C con particolare riferimento all'impiego nella pratica clinica corrente

- Studio osservazionale multicentrico per valutare i fattori che influenzano l'efficacia, la tollerabilità e la compliance del trattamento antivirale con interferone e ribavirina nei pazienti affetti da epatite cronica C nella pratica clinica quotidiana.
- Studio sull'uso dell'interferone pegilato per il trattamento dell'epatite cronica C nella pratica clinica di routine in Italia.

3. Valutazione dell'impiego "off-label" dei farmaci antitumorali e dell'appropriatezza d'uso di nuovi farmaci con riferimento al monitoraggio degli effetti a lungo termine

- Effetti a lungo termine della somministrazione di imatinib nei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (Cml).

4. Studi di farmacovigilanza attiva sull'impiego del metilfenidato e di altri trattamenti farmacologici per la terapia della sindrome da iperattività con deficit di attenzione (Adhd) nel bambino

- Sicurezza a lungo termine dei farmaci utilizzati nel trattamento dei bambini in età scolare con disordine da iperattività per deficit di attenzione (Adhd) ed epidemiologia della patologia nella popolazione italiana.

segue

5. *Trattamento farmacologico dell'epilessia con particolare riferimento ai casi di resistenza*

- Studio prospettico sull'outcome a lungo termine e sulla potenziale utilità di un intervento diretto alla riduzione degli effetti avversi nei pazienti con epilessia refrattaria.

6. *Sorveglianza epidemiologica per l'ottimizzazione di terapie farmacologiche in psichiatria riguardo a trattamenti antidepressivi e antipsicotici*

- Studio italiano Isdb sulla depressione (Isd).
- Sicurezza ed efficacia dei trattamenti antidepressivi nella medicina generale: studio osservazionale prospettico del network Pharmasearch, con un sub studio farmacogenetico sui casi di fallimento della terapia e sulle reazioni avverse.
- Valutazione sui trend prescrittivi e sul profilo di sicurezza di antidepressivi e antipsicotici nella pratica medica italiana.
- Uso dei farmaci per i disturbi dell'umore in Italia.

7. *Valutazione di trasferibilità e di esito dell'utilizzo delle carte di rischio cardiovascolare in medicina generale*

- Rischio assoluto cardiovascolare - epidemiologia (Riace).

8. *Valutazione di efficacia e di impatto di interventi di miglioramento della pratica prescrittiva basata su esplicite strategie di governo clinico in aree terapeutiche con forte bisogno di continuità assistenziale*

- Prescrizione di profilassi con eparina a basso peso molecolare nella chirurgia ortopedica: impatto delle linee guida regionali.
- Trial controllati randomizzati per cluster e singoli medici al fine di valutare l'impatto di nuovi format informativi sulla conoscenza e sulle abitudini prescrittive dei medici di medicina generale in tre regioni italiane.
- Studio di farmacovigilanza attiva e farmacogenetica sul miglioramento della persistenza e dell'aderenza al trattamento diuretico come prima scelta per l'ipertensione.

9. *Valutazione di impatto di strategie educative/informative sull'uso di farmaci rivolte a specifiche categorie di pazienti*

- Valutazione di un intervento multimodale condotto sulla popolazione orientato a migliorare la qualità del trattamento analgesico del dolore nei pazienti affetti da cancro.
- Miglioramento dell'aderenza alla terapia orale per il trattamento dell'osteoporosi post menopausale e senile con interventi mirati: confronto tra metodo standard della prescrizione medica e due metodi caratterizzati da coinvolgimento crescente del paziente.
- Valutazione dell'impatto di esercizi scritti ed interventi educazionali sulla qualità della vita, utilizzo delle risorse sanitarie e aderenza al trattamento in pazienti affetti da psoriasi.
- Trial controllato randomizzato per cluster sull'efficienza di memo automatici computerizzati per migliorare la prescrizione farmacologica nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare in medicina generale.
- Studio controllato randomizzato per valutare una strategia educativa/informativa sull'uso dei farmaci nella popolazione anziana con patologie cronico-degenerative in diversi scenari assistenziali.

10. *Valutazione della corrispondenza tra conoscenze scientifiche e utilizzo nella pratica clinica dei trattamenti per le allergopatie respiratorie*

- Patologie respiratorie allergiche: studio di monitoraggio delle linee guida Gina e Aria (Arga).

Abbiamo chiesto ad alcuni referee che hanno preso parte alle sessioni di valutazione dei progetti finanziati dall'Agenzia Italiana del Farmaco cosa pensassero di tale iniziativa.

Pubblichiamo di seguito i commenti pervenuti da Ségolène Aymé, epidemiologa e direttrice di Orphanet France, centro francese di coordinamento dei dati europei sulle malattie rare e i farmaci orfani, che ha presieduto la sessione di valutazione dei progetti dell'area 1 (Farmaci orfani e negletti), e da Jean-Pierre Boissel, esperto di farmacologia clinica e professore presso l'Università Claude Bernard di Lione, chairman della sessione di valutazione dei progetti dell'area 2 (Studi comparativi tra farmaci e strategie farmacologiche).

I due referee sono rimasti ben impressionati dalla promozione di questa iniziativa e dalla professionalità con cui è stato organizzato il processo di valutazione. Tuttavia, entrambi ritengono che questa prima esperienza debba servire anche a capire quali aspetti del processo dovranno essere ottimizzati in futuro.

The various clinical research projects in the area of rare and neglected diseases were assigned to one of the topics open for funding. The first group of 14 projects aimed at improving the knowledge of the efficacy and safety of orphan drugs.

The second group of 7 projects concerned orphan drugs not yet authorised or marketed for which the study sought to improve knowledge of their efficacy and safety.

The third group of 9 projects was composed of phase II trials on marketed drugs whose patent has already expired and for which new therapeutic indications are assumed. For the last group, only one project was received in the area of genetic and cellular therapy. Overall, the projects matched the call very well and, in most cases, large networks were set up to ensure an optimal approach to the problem being tackled. The evaluators were favourably impressed by the dynamism of the clinical community in this area.

“ Il panel di esperti, chiamato per valutare i progetti di ricerca finanziati dall'AIFA, è rimasto ben impressionato da questa iniziativa italiana che, nel suo genere, può essere definita unica in Europa ”

The evaluation took into account the severity of the disease(s) and the absence of an effective treatment, as well as the economic burden for the national health system, but the first criterion was the consistency of the proposed protocol with the scientific question and the likelihood that the project would deliver the expected answers. Some projects got lower marks as they were judged as too risky for patients, did not take into account already published studies, or were unable to gather the necessary number of patients.

The assessment of the requested size of the sample was judged weak in most applications. It is recommended that proposers be advised by epidemiologists prior to submitting their final applications as most of the investigators are new to the field of clinical trials. Although there are specificities in the clinical design of trials for rare diseases, there exists the same need for scientific quality as for any other clinical trial. A second recommendation is to establish national networks of expert centres in order to maximise the number of possible inclusions and share expertise.

Overall, the panel was very impressed by this initiative, which is almost unique in Europe, except for a similar call for proposals from the French ministry of health which funds clinical trials for rare diseases at almost the same level. The international composition of the panel was also judged as a plus in ensuring the equitable evaluation of the projects. Finally, the panel very much appreciated the professionalism of the AIFA staff in supporting the evaluation process without interfering with the scientific debates. Many national agencies could learn from AIFA. **bif**

Ségolène Aymé
INSERM SC11
Hopital Broussals
Paris, France

The review process was based on a mix of clinical, methodological and statistical expertise with Italian and foreigner reviewers. It was a two step review. First, each reviewer had to report on two dozens of proposals and read all the other of his/her session at home, helped by a friendly Internet-based software. Reported and read proposals were marked with a comprehensive scoring system. Then during an open final discussion all the reports have been read and discussed with all the reviewers. Finally, the scores were reviewed and harmonised to end-up with a single mark for each proposal. This process was both fully comparative (across proposals) and based on current methodological standards and state of the art in each proposal domain. For each proposal, a short note summarised the review and the main features – pros and cons – that the discussion has raised. The note was agreed upon by the group of reviewers.

The process was well designed and operated. One could really say that the final judgement was fair. However, a few improvements might be considered.

With the current grid, items contributing equally to the total score results in a rather narrow range of actual values. This makes impossible for an otherwise good project to be scored very high and for an overall “bad” project to be at the bottom of the possible range because there is always at least a few items which will not be appropriately managed in the former case and the reverse in the later. Of course, the final scoring process during the final review session mitigates somewhat this limitation since it is not the result of an algebraic sum.

However, it might be more relevant to turn to a mixed algorithm with only a few quantitative marks that will be added to give the score, and for each mark

“Il processo di valutazione è stato ben organizzato. Il mio giudizio finale è senz'altro positivo, ma ritengo che alcuni aspetti potrebbero essere migliorati”

a short series of qualitative notation. E.g. a grid with only six variables (instead of 15) of equal weight would be more discriminant.

There are more and more complex health problems either in terms of therapeutics or epidemiology. Also, not all contexts represent the same health burden. On the other hand, for quite respectable reasons, investigators are stuck to the questions they use to see at their door. These questions might well not be the top ones in the hierarchy of health (or even science) issues.

In total, there is a need to channel investigators' forces and limited public funding towards research to solving the most relevant questions. This requires for the funding bodies to identify these questions. In order to achieve the list of important questions in a given context,

a preliminary deep analysis of the available knowledge and practices regarding this context is needed. Thus, for complex settings, such as the prevention of transplant rejection, the AIFA and its scientific committee could well convey properly prepared workshops aimed at establishing a list of relevant prioritized questions.

There are a few steps in the funding process that deserve a rather deep contact between the funding body and the investigators: between the letter of intend and the final proposal steps (mostly to raise design issues); after the final proposal has been rated high enough by the review process, and accepted provided changes in the protocol and revision of the budget; during the course of the study, to monitor its progress; at the end, to envisage with the investigators the best way to translate the study findings in practice (publication is often just a piece in the optimal use of the findings). **bif**

Jean-Pierre Boissel

Clinical Pharmacology Department
University Claude Bernard
Lyon, France

Disposizioni in materia di stupefacenti

Il provvedimento normativo¹ entrato in vigore il 28 febbraio 2006 ha portato sostanziali modificazioni al testo unico in materia di stupefacenti, DPR 309/90.

Con la nuova legge gli stupefacenti sono stati raggruppati in due tabelle: I e II. Nella tabella I sono comprese tutte le sostanze stupefacenti o psicotrope suscettibili di abuso, mentre nella

Tavola – Modalità di prescrizione e dispensazione degli stupefacenti.
(Tavola condivisa con l'Ufficio Centrale Stupefacenti del Ministero della Salute).

	Ricetta	Limiti prescrittivi	Validità ricetta
Sezione A	RMR ² : - 1 copia trattenuta dal farmacista; - 1 copia al SSN (medicinali rimborsati) - 1 copia al paziente	- 1 solo medicinale - se Flunitrazepam : 1 sola confezione per non più di 60 mg per ricetta ^a - se Metadone o Buprenorfina nel trattamento di disassuefazione dagli stati di tossicodipendenza: piano terapeutico di una struttura sanitaria pubblica o privata autorizzata	30 gg. escluso quello di emissione
Sezione A Allegato III bis	RMR ² : - 1 copia trattenuta dal farmacista - 1 copia al SSN (medicinali rimborsati) - 1 copia al paziente	- 2 medicinali diversi tra loro o uno stesso medicinale in due diverse forme farmaceutiche o in due dosaggi diversi tra loro - se approvvigionamento del medico per uso professionale urgente ^b	30 gg. escluso quello di emissione
Sezione B	RNR per preparazioni magistrali ^e	nessun limite	30 gg. escluso quello di emissione
Sezione C	RNR	nessun limite	30 gg. escluso quello di emissione
Sezione D	RNR	nessun limite	30 gg. escluso quello di emissione
	RMR ² : per i medicinali compresi in tab. II, sez. D contenenti codeina e diidrocodeina quando destinati alla terapia del dolore, in corso di patologia neoplastica degenerativa. I pazienti non devono conservare copia della prescrizione	2 medicinali diversi tra loro o uno stesso medicinale in due diverse forme farmaceutiche o in due dosaggi diversi	30 gg. escluso quello di emissione
Sezione E	RR	5 confezioni (se il medico non indica un numero di confezioni superiori all'unità)	30 gg. escluso quello di emissione

a, b, c, d, e: vedi note a pag. 69

tabella II sono riportati i principi attivi dei medicinali suddivisi in 5 sezioni a seconda della capacità di indurre dipendenza.

La legge prevede anche la sostituzione dei ricettari per la prescrizione degli stupefacenti con un nuovo "ricettario a ricalco", approvato con specifico decreto del Ministro della Salute².

Al fine di facilitare la prescrizione e la dispen-

sazione al pubblico di medicinali contenenti sostanze stupefacenti, viene riportata qui di seguito una tavola esplicativa.

- Il ricettario approvato con D.M. 10 marzo 2006 diventa il ricettario unico per la prescrizione dei farmaci compresi nella tabella II, sezione A e dell'allegato III-bis. Gli analgesici oppiacei sono

Durata terapia	Adempimenti del medico	Adempimenti del farmacista
max 30 gg.	<ul style="list-style-type: none"> - cognome e nome del paziente (o proprietario dell'animale) - dose, posologia e modo di somministrazione - indirizzo e numero telefonico professionali del medico - data, timbro e firma del medico - consegna al paziente della ricetta in tre copie 	<p>Ricetta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - verifica della correttezza - estremi di un documento di riconoscimento di chi ritira i medicinali - timbro della farmacia e data di spedizione e prezzo praticato - consegna della terza copia della ricetta "copia assistito/prescrittore"^c - conservazione della ricetta per due anni^d <p>Registro:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trascrizione dell'operazione sul registro di entrata/uscita - conservazione per 5 anni, dalla data dell'ultima registrazione
nessun limite	<ul style="list-style-type: none"> - cognome e nome del paziente - data e firma del medico 	<p>Ricetta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - verifica della correttezza - timbro della farmacia, data di spedizione e prezzo praticato - conservazione della ricetta per due anni^d <p>Registro:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trascrizione dell'operazione sul registro di entrata/uscita - conservazione per 5 anni, dalla data dell'ultima registrazione
nessun limite	<ul style="list-style-type: none"> - cognome e nome del paziente - data e firma del medico 	<p>Ricetta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - verifica della correttezza - timbro della farmacia, data di spedizione e prezzo praticato - conservazione della ricetta per due anni^d <p>Registro:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trascrizione dell'operazione sul registro di entrata/uscita - conservazione per 5 anni, dalla data dell'ultima registrazione
nessun limite	<ul style="list-style-type: none"> - cognome e nome del paziente - data e firma del medico 	<ul style="list-style-type: none"> - verifica della correttezza della ricetta - timbro della farmacia, data di spedizione e prezzo praticato - conservazione della ricetta per sei mesi (se non consegnata all'ASL per il rimborso)
max 30 gg.	<ul style="list-style-type: none"> - cognome e nome del paziente - dose, posologia e modo di somministrazione - indirizzo e numero telefonico professionali del medico - timbro e firma del medico - data di compilazione 	<ul style="list-style-type: none"> - verifica della correttezza della ricetta - timbro della farmacia, data di spedizione e prezzo praticato - conservazione della ricetta per sei mesi (se non consegnata all'ASL per il rimborso)
nessun limite	<ul style="list-style-type: none"> - data di prescrizione - data e firma del medico 	<ul style="list-style-type: none"> - verifica della correttezza della ricetta - timbro della farmacia e data di spedizione - prezzo praticato

prescritti sempre con la stessa ricetta, indipendentemente dall'origine del dolore (patologie croniche o degenerative o dolore acuto).

- Il registro di entrata e di uscita è numerato e firmato in ogni pagina dal responsabile dell'azienda unità sanitaria locale o da un suo delegato.

I registri già in uso e firmati dall'autorità sanitaria competente possono essere utilizzati fino alla naturale scadenza.

- I ricettari in triplice copia autocopiante già approvati con D.M. 24 maggio 2001 e con D.M. 4 aprile 2003, in uso nel territorio nazionale, sono utilizzati sino ad esaurimento delle scorte, rispettando le modalità di prescrizione indicate nelle norme d'uso del ricettario approvato con D.M. 10 marzo 2006. La copia della ricetta da consegnare all'assistito è quella che porta la dicitura "copia prescrittore".
- La ricetta speciale ministeriale dal 15 aprile 2006 non è più valida: i medici e i veterinari che ne sono in possesso devono restituire il ricettario (anche parzialmente utilizzato) ai rispettivi ordini professionali. Successivamente gli ordini provvederanno ad inviarli al Ministero della Salute.

Principi attivi riportati nelle sezioni della tabella II della legge

Sezione A:

Acetildiidrocodeina, alfentanil, amobarbital, **buprenorfina**, ciclobarbitale, **codeina**, destromoramide, difenossilato, difenossina, **diidrocodeina**, dipipanone, eptabarbitale, etilmorfina, **fentanil**, flunitrazepam, folcodeina, glutetimide, **idrocodone**, **idromorfone**, ketamina, levorfanolo, metaqualone, **metadone**, metilfenidato, **morfina**, nicocodina, nicodicodina, norcodeina, **ossicodone**, **ossimorfone**, pentobarbital, petidina, propiram, remifentanil, secobarbital, sulfentanil, tebaina, tiofentanil, zipeprolo.

I medicinali in grassetto sono quelli compresi nell'allegato III-bis.

Sezione B:

Acido gamma-idrossibutirrico (GHB), acido 5-etil-5-crotilbarbiturico, alazepam, allobarbitale, alossazolam, alprazolam, amfepramone, amineptina, aprobarbital, barbexaclone, barbitale, benzfetamina, brallobarbitale, bromazepam, bro-

tizolam, butalbital, butallilone, butobarbitale, butorfanolo, camazepam, clobazam, clonazepam, clorazepato, clordiazepossido, clossazolam, clotiazepam, delorazepam, destropropossifene, diazepam, estazolam, etil loflazepato, etinamato, etizolam, fencamfamina, fendimetrazina, fenobarbital, fenproporex, fentermina, fludiazepam, flurazepam, ketazolam, lefetamina, loprazolam, lorazepam, normetazepam, mazindolo, medazepam, mefenorex, meprobamato, metarbitale, metilfenobarbitale, metiprilone, midazolam, mizolam, nitrazepam, nordazepam, ossazepam, ossazolam, pentazocina, pinazepam, pipradolo, pirovalerone, prazepam, propilesedrina, quazepam, secbutabarbitale, temazepam, tetrabamato (associazione molecolare di fenobarbital, febarbamato, diferbamato), tetrazepam, tramadolo, triazolam, vinilbital, zaleplon, zolpidem, zopiclone.

Sezione C:

Composizioni medicinali contenenti: barbexaclone, destropropossifene, fenobarbital, pentazocina.

Sezione D:

- Composizioni ad uso diverso da quello parenterale, le quali, in associazione con altri principi attivi o in quantità totale per confezione non superiore alla dose massima delle 24 H (FU tabella n.8), contengono acetildiidrocodeina, codeina, diidrocodeina, etilmorfina, folcodina, nicocodina, nicodicodina, norcodeina e loro sali per un quantitativo complessivo delle suddette sostanze, espresso come base anidra, compreso tra l'1% e il 2,5% inclusi o per le composizioni monodose una quantità superiore a 0,010 g per unità di somministrazione per via orale o a 0,020 per unità di somministrazione rettale, fino ad un massimo di 0,100 g per unità di somministrazione o comunque in quantità totale, per ciascuna confezione, non superiore a 0,500 g delle suddette sostanze; le suddette composizioni debbono essere tali da impedire praticamente il recupero dello stupefacente con facili ed estemporanei procedimenti estrattivi.
- Composizioni ad uso diverso da quello parenterale, le quali, in associazione con altri principi attivi non stupefacenti, contengono alcaloidi totali dell'oppio con equivalente ponderale in morfina, espresso come base anidra, non superiore allo 0,05%; le suddette composizioni debbono essere tali da impedire praticamente il

recupero dello stupefacente con facili ed estemporanei procedimenti estrattivi.

- Composizioni di difenossilato contenenti, per unità di dosaggio, come massimo 2,5 mg di difenossilato calcolato come base anidra e come minimo una quantità di solfato di atropina pari all'1% della quantità di difenossilato.
- Composizioni di difenossina contenenti, per unità di dosaggio, come massimo 0,5 mg di difenossina e come minimo una quantità di atropina pari al 5% della quantità di difenossina.
- Composizioni che contengono, per unità di somministrazione, non più di 0,1 di propiram mescolati ad una quantità almeno uguale di metilcellulosa.
- Composizioni per uso diverso da quello iniettabile, le quali contengono destropropossifene con altri principi attivi.
- Composizioni contenenti tramadolo.
- Composizioni per uso parenterale contenenti: clordemetildiazepam (delorazepam), diazepam, lorazepam, midazolam.

Sezione E:

- Composizioni ad uso diverso da quello parenterale, le quali, in associazione con altri principi attivi o in quantità totale per confezione non superiore alla dose massima delle 24 H (FU tabella n.8), contengono acetildiidrocodeina,

codeina, diidrocodeina, etilmorfina, folcodina, nicodina, norcodeina e loro sali per un quantitativo complessivo delle suddette sostanze, espresso come base anidra, non superiore all'1% per le composizioni multidose, o per le composizioni monodose una quantità non superiore a 0,010 g per unità di somministrazione per via orale o a 0,020 g per unità di somministrazione per via rettale, e comunque in quantità totale, per ciascuna confezione, non superiore a 0,250 g delle suddette sostanze; le suddette composizioni debbono essere tali da impedire praticamente il recupero dello stupefacente con facili ed estemporanei procedimenti estrattivi.

- Composizioni le quali, in associazione con altri principi attivi, contengono i barbiturici od altre sostanze ad azione ipnotico-sedativa comprese nelle tabelle II sezione A e sezione B.
- Composizioni ad uso diverso da quello parenterale contenenti: alazepam, alprazolam, bromazepam, brotizolam, clobazam, clonazepam, clorazepato, clordiazepossido, clotiazepam, delorazepam, diazepam, estazolam, etizolam, flurazepam, ketazolam, lorazepam, lormetazepam, medazepam, meprobamato, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, ossazepam, ossazolam, pinazepam, prazepam, quazepam, temazepam, tetrazepam, triazolam, zaleplon, zolpidem, zopiclone. **bif**

Riferimenti normativi

1. Legge 49/06 pubblicata su G.U. n. 48 del 27/02/2006.
2. Ricettario a ricalco in triplice copia. D.M. 10 marzo 2006 pubblicato su G.U. n. 6 del 31/03/2006.

Note

- a) Tale limitazione trova applicazione non solo nella dispensazione di specialità medicinali ma anche di preparati galenici. In tal caso il quantitativo massimo di principio attivo che il farmacista può utilizzare non deve superare i 60 mg per ricetta.
- b) I medici e i veterinari sono autorizzati ad approvvigionarsi, attraverso autorizzazione, a trasportare e a detenere i medicinali compresi nell'allegato III-bis per uso professionale urgente, utilizzando la ricetta a ricalco. Si precisa che:
 - non ci sono limiti quali-quantitativi
 - il medico o veterinario deve tenere un registro (di modello non ministeriale, non vidimato e non numerato) delle prestazioni effettuate sul quale annotare il carico e lo scarico dei medicinali
 - il medico o veterinario deve conservare la terza copia della ricetta "copia assistito/prescrittore".
- c) La terza copia del ricettario attualmente in uso porta la dicitura "copia prescrittore".
- d) A far data dall'ultima registrazione nel registro di entrata e uscita.
- e) La dispensazione da parte del farmacista di preparazioni magistrali a base di farmaci compresi in tabella II sezione B da soli o in associazione, indipendentemente dal dosaggio, avviene dietro presentazione di ricetta da rinnovarsi volta per volta (RNR), con obbligo di annotazione nel registro entrata/uscita.

Monitoraggio dell'uso di Xigris® nelle Terapie Intensive italiane Risultati della seconda fase di raccolta dati

Riassunto

Introduzione. Xigris® Drotrecogin alpha (attivato) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sepsi severa associata a disfunzioni d'organo acute. Il monitoraggio del farmaco, assegnato al GiViTI (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva), impone a tutte le Terapie Intensive (TI) italiane la segnalazione dei dati di trattamento dei pazienti. Dopo i due anni di monitoraggio il GiViTI ha ritenuto opportuno modificare la scheda di raccolta dati per investigare problematiche specifiche emerse durante la prima fase dello studio.

Materiali e metodi. Nel giugno del 2005 sono stati distribuiti i due nuovi strumenti informatici per la raccolta dei dati: il 'Petalò Xigris', un software dedicato annesso al programma 'Margherita Due', ed un modulo accessibile via Web. Una nuova attenta verifica dei dati di vendita del prodotto, eseguita in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco, ha permesso di identificare, e quindi sollecitare, i centri potenzialmente non collaboranti.

Risultati. 351 segnalazioni di trattamento provenienti da 93 differenti ospedali sono pervenute al GiViTI a partire dal 16/06/2005 sino al 22/03/2006. Parallelamente al passaggio alla nuova scheda, si è registrato un notevole aumento delle segnalazioni. Rilevante, nella casistica trattata, la percentuale di pazienti chirurgici (47,3%). Il 67,6% dei trattamenti con Xigris® è stato completato senza interruzioni rilevanti. 29 pazienti (9,0%) hanno manifestato un sanguinamento durante l'infusione, 40 pazienti sono deceduti durante il trattamento. Molto rilevante appare la quota di pazienti in cui Drotrecogin alpha (attivato) è stato utilizzato in assenza delle attuali indicazioni d'uso (40,1%). La mortalità dei pazienti in TI è stata del 47,2%.

Discussione. Il trattamento con Xigris® sembra destinato, nelle TI italiane, ad una casistica particolarmente complessa. Il confronto con i dati internazionali (ENHANCE, PROWESS) mostra una percentuale sensibilmente minore di sanguinamenti occorsi durante il trattamento ed una mortalità maggiore, dif-

ficilmente imputabile alla diversa severità dei pazienti. Questo risultato, unitamente ai molti utilizzi off-label, suggerisce un'attenta valutazione dell'efficacia nella pratica del farmaco.

Abstract

Objective. Xigris® is indicated for the treatment of adult patients with severe sepsis with multiple organ failure. According to the monitoring project, run by GiViTI (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva), all Italian Intensive Care Units (ICUs) have to transmit data on treated patients. After two years, the case report form (CRF) was modified to investigate specific problems raised during the first period of the study.

Materials e methods. The new CRF was released in June 2006. Starting from the single hospital data on drug purchase, provided by Agenzia Italiana del Farmaco, we were able to identify possible non collaborative centers. Countermeasures were taken in order to reach a complete participation.

Results. 351 treatments with Xigris® were reported by 93 hospitals from June 2005 to March 2006. We observed an increased recruitment rate compared with the previous period. 47.3% of the patients were surgical. Treatment was completed without interruptions in 67.6% of the cases. 29 patients (9.0%) observed a bleeding during infusion and 40 patients died during treatment. Off-label use of Xigris® was reported in 40.1% of cases. Mortality in ICUs was 47.2%.

Discussion. Xigris®, in Italian ICUs, seems addressed to more severe patients. Comparison with ENHANCE and PROWESS results shows a lower percentage of bleeding during treatment and a higher mortality, hardly related to higher severity. It seems important to plan a careful analysis of Xigris® in terms of effectiveness.

Introduzione

Xigris® Drotrecogin alpha (attivato) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sepsi severa associata a disfunzioni d'organo acute¹.

L'utilizzo del farmaco è monitorato dal GiViTi (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva – Istituto Mario Negri) in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), secondo il Decreto Ministeriale del 30 maggio 2003². Tale Decreto impone a tutte le Terapie Intensive (TI) italiane che utilizzano il farmaco la segnalazione dei dati di trattamento dei pazienti al GiViTi tramite il 'Petalò Xigris', un software dedicato annesso al programma 'Margherita Due', o via Web, grazie ad un modulo compilabile on line (www.giviti.marionegri.it). Ad oggi sono pervenute oltre 700 segnalazioni di trattamenti con Xigris® da 138 TI differenti.

Dopo 2 anni di monitoraggio, il GiViTi ha ritenuto opportuno modificare la scheda di raccolta dati, integrando le informazioni richieste ai clinici per investigare attentamente problematiche specifiche emerse durante la prima fase dello studio³. Il presente rapporto descrive la casistica dei pazienti reclutati con la nuova scheda, segnalati da giugno 2005 a marzo 2006.

Materiali e metodi

Raccolta dati

Nel giugno del 2005 sono stati distribuiti i due nuovi strumenti informatici per la raccolta dei dati. La nuova scheda raccoglie, in aggiunta alle precedenti, informazioni relative alle eventuali chirurgie effettuate dal paziente, alla tempistica del trattamento e ai mg di farmaco consumati; permette una definizione più attenta dello stato settico del paziente, legando ogni singola disfunzione o insufficienza d'organo all'infezione, ed analizza in modo dettagliato tutti i possibili eventi avversi legati all'utilizzo del farmaco. In particolare sono state introdotte sia le informazioni utili alla classificazione di severità secondo i criteri internazionalmente riconosciuti⁴, sia l'attribuzione di nesso causale fra farmaco ed evento avverso così come giudicata dal medico di reparto. Per quanto riguarda in particolare il sanguinamento, abbiamo considerato anche l'utilizzo di almeno 3 sacche di globuli rossi trasfusi come criterio per definire l'evento serio.

Entrambi gli strumenti sono dotati di molteplici controlli di congruenza dei dati inseriti. I dati inviati sono stati rivisti dal Centro di Coordinamento GiViTi ed eventuali ulteriori problematiche sono state chiarite tramite l'invio di 'query' ai referenti dei singoli centri.

Partecipazione allo studio

Il database SIRIO (Sistema Rapporti Informativi On line) raccoglie con cadenza trimestrale i dati di vendita di tutte le specialità medicinali commercializzate in Italia⁵. Il GiViTi, ripetendo una rigorosa operazione di controllo già effettuata nel luglio del 2004³, ha sfruttato tali dati per identificare eventuali centri non aderenti al progetto, confrontando i dati di vendita degli ospedali con le segnalazioni di trattamento pervenute al GiViTi. I mg consumati dai pazienti (laddove non esplicitamente indicati) sono stati stimati in base al peso del paziente, ipotizzando una durata di somministrazione di 48 ore nei casi di trattamento interrotto. I mg consumati da ogni Centro sono stati sommati, arrotondati per eccesso (la confezione più piccola di Xigris® contiene 5 mg) e confrontati con il quantitativo totale acquistato. Discrepanze superiori a 510 mg (quantitativo medio necessario per il trattamento di 3 pazienti, compatibile con la presenza di piccole scorte in ciascun ospedale) hanno comportato la segnalazione dei centri come potenzialmente non collaboranti. Il 5 agosto 2005 i direttori generali e i responsabili delle TI di tali ospedali sono stati raggiunti da una lettera di sollecito da parte dell'AIFA.

Analisi dei dati

Un'analisi delle segnalazioni nel tempo con i due strumenti ha permesso di valutare la partecipazione allo studio identificando eventuali picchi nelle trasmissioni dei dati da parte dei centri.

La media e la deviazione standard (DS), la mediana e il range interquartile (Q1-Q3) sono stati utilizzati come indicatori descrittivi per le variabili quantitative, mentre la proporzione è stata utilizzata per le variabili qualitative o ordinali. Ove necessario, è stato calcolato il livello di significatività delle differenze osservate, attraverso il più appropriato test statistico.

Risultati

Raccolta dati

A partire dal 16/06/2005 sino al 22/03/2006 sono pervenute al GiViTi 351 segnalazioni di trattamento provenienti da 93 differenti ospedali. Di queste, 159 tramite il 'Petalò Xigris' e 192 via Web (36,7%). Molte di queste segnalazioni (40,4%) sono retrodatate, riferendosi a trattamenti effettuati negli anni 2003, 2004 e nei primi mesi del 2005.

Tabella I – Caratteristiche dei pazienti trattati.

Pazienti (N)	324		Sede infezione principale (N, %)		
TI (N)	93		Tratto respiratorio	148	45,7
Sesso (N, %)			Addome	110	34,0
Maschi	196	60,5	Catetere/sangue	29	9,0
Femmine	128	39,5	Cute o tessuti molli	28	8,6
Età (anni)			Urine	19	5,9
Media (SD)	59,4	(15,6)	SNC	11	3,4
Mediana	63		Altro	14	4,3
Q1-Q3	50,5-71		Non noto	16	4,9
Tipologia (N, %)			Acquisizione (N, %)		
Medico	171	52,8	Comunità	171	52,8
Chirurgico d'elezione	41	12,7	Ospedale	111	34,3
Chirurgico d'urgenza	112	34,5	Terapia Intensiva	42	13,0
Trauma (N, %)			Disfunzioni legate all'infezione (N, %)		
No	305	94,1	Nessuna	3	0,9
Sì	19	5,9	Singola	44	13,6
Primi 5 interventi chirurgici (N, %)			Multipla	276	85,4
Chirurgia tratto digerente	82	53,6	Dati non disponibili	1	
Altra chirurgia	12	7,8	Disfunzioni legate all'infezione (N,%)		
Cardiochirurgia valvolare	11	7,2	Cardiovascolare	253	78,3
Cardiochirurgia by-pass	8	5,2	Respiratoria	238	73,7
Chirurgia nefro/urologica	8	5,2	Renale	129	39,9
Stato settico (N, %)			Ematologica	86	26,6
Infezione	13	4,0	Metabolica	80	24,8
Sepsi severa	84	25,9	Neurologica	60	18,6
Shock settico	227	70,1	Epatica	55	17,0
			Dati non disponibili	1	
			SOFA		
			Media (SD)	11,7	(3,8)
			Mediana	12	
			Q1-Q3	9-14	
			Dati non disponibili	3	

TI = Terapia Intensiva; SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment.

Considerando che la raccolta dati con il 'Petalo Xigris' permette l'inserimento dei dati in tempo reale (per contro il modulo Web richiede l'inserimento dei dati una volta avvenuta la dimissione del paziente dalla TI), 27 delle 351 schede ricevute sono ancora incomplete e non verranno considerate nella seguente analisi.

Partecipazione allo studio

L'effetto della lettera inviata dall'AIFA ai 76 centri potenzialmente non collaboranti emerge chiaramente dai dati relativi alle segnalazioni. È infatti riconoscibile un picco nelle segnalazioni in corrispondenza del mese di settembre 2005.

Nella seconda metà dell'anno 2005, parallelamente al passaggio alla nuova scheda, si è regi-

Tabella II – Trattamento con Xigris®.

Trattamento con Xigris®	N	%
Completato (96 ore) senza interruzioni rilevanti	219	67,6
Completato (96 ore) con interruzioni	26	8,0
Interrotto con meno di 96 ore di trattamento	79	24,4

Interruzione**(N = 26 – trattamento completato)**

	N	%
Sanguinamento	7	26,9
Evento avverso diverso dal sanguinamento	0	0,0
Intervento chirurgico indifferibile	8	30,8
Procedure invasive indifferibili	11	42,3

Interruzione**(N = 79 – trattamento interrotto)**

	N	%
Sanguinamento	22	27,8
Evento avverso diverso dal sanguinamento	6	7,6
Intervento chirurgico indifferibile	1	1,3
Procedure invasive indifferibili	1	1,3
Decesso	40	50,6
Paziente dimesso vivo dalla TI	5	6,3
Desistenza terapeutica	2	2,5
Diagnosi di sepsi non confermata	2	2,5

strato comunque un notevole aumento delle segnalazioni. Il numero medio di pazienti registrati al giorno è infatti passato da 0,65 (novembre 2003-giugno 2005) a 1,47 (luglio 2005-febbraio 2006).

È possibile utilizzare i dati del sistema SIRIO per stimare con precisione la rappresentatività del campione sinora reclutato rispetto alla popolazione dei pazienti effettivamente trattati in Italia. Secondo gli ultimi dati di vendita, si può calcolare che se ipotizzassimo una scorta in ciascun

ospedale utile a trattare 2 pazienti, la nostra casistica di oltre 700 pazienti corrisponderebbe all'82% di tutti i trattati. Tale percentuale scenderebbe al 73% se ipotizzassimo una scorta di 1,5 trattamenti-paziente e salirebbe al 100% con una scorta di 2,8 trattamenti.

Analisi dei dati

La tabella I presenta le caratteristiche dei 324 pazienti trattati.

La tabella II mostra gli esiti del trattamento con Xigris®. Nel 36,9% dei casi il farmaco è stato somministrato entro 24 ore dall'insorgenza della disfunzione, nel 41,3% tra 24 e 48 ore e nel 21,9% oltre le 48 ore.

Complessivamente si è osservato un sanguinamento (il principale evento avverso imputato al farmaco) in 29 pazienti (9,0%). Le principali sedi di sanguinamento sono state: intratoracico (25,9%); gastrointestinale (22,2%); cute/tessuti molli (22,2%); intracranico (11,1%).

Nel 51,7% dei casi la relazione fra sanguinamento e farmaco è stata giudicata probabile, nel 44,8% possibile. I sanguinamenti sono stati giudicati seri nel 54,2% dei casi. L'evento ha verosimilmente comportato il decesso del paziente in soli due casi (relazione con il farmaco giudicata possibile).

Da segnalare, tra gli eventi avversi diversi da sanguinamento, 5 casi di marcata e repentina piastrinopenia, privi di conseguenze degne di nota.

Le tabelle III e IV presentano le statistiche di utilizzo off-label del farmaco e i principali indicatori di esito.

Discussione

Il progetto di sorveglianza dell'utilizzo del farmaco Xigris® nelle TI italiane sta per compiere il suo terzo anno di vita. I risultati conseguiti in termini di partecipazione al progetto sono stati superiori alla maggior parte di studi analoghi di farmaco-epidemiologia.

Sforzi importanti sono stati compiuti per pubblicizzare il progetto, per condividere i risultati e per accertare e stimolare l'effettiva partecipazione di tutti gli ospedali sul territorio nazionale. La collaborazione con l'AIFA, cruciale in tal senso, continua a consentire un controllo rapido e rigoroso delle adesioni.

Un confronto con i risultati degli studi ENHANCE⁶ e PROWESS⁷ permette di evidenziare

Tabella III – Utilizzo del farmaco.

Utilizzo	N	%
Secondo indicazioni approvate	85	26,2
Off-label certo	130	40,1
Età < 18 anni	3	2,3
Stato settico: infezione	13	10,0
Insuff. legate all'infezione: nessuna, singola disfunzione, singola insuff.	44	33,3
Conta piastrinica ($\times 1000/\text{mm}^3$) < 30	16	12,3
Tempo intercorso tra disfunzione e inizio trattamento: > 48 ore	70	53,8
Off-label border-line	109	33,6
Chirurgia effettuata lo stesso giorno del trattamento	12	11,0
Tempo intercorso tra disfunzione e inizio trattamento: 24-48 ore	102	93,6

Tabella IV – Indicatori di esito.

Decesso in TI (N, %)		
No	171	52,8
Sì	153	47,2
Durata della degenza (giorni)		
Media (SD)	27,6	(41,2)
Mediana	17	
Q1-Q3	10-31	
Dati non disponibili	1	

alcune differenze nella casistica trattata in Italia. Si nota, in particolare, una maggiore percentuale di pazienti chirurgici (47,3% vs ENHANCE: 41,0%, $p = 0,03$; PROWESS: 30,4, $p < 0,0001$). Questa categoria di pazienti è quella su cui è stata prestata maggiore attenzione da parte delle autorità regolatorie. In seguito ai risultati dello studio ADDRESS⁸ e ad alcune nuove analisi condotte sul campione di pazienti dello studio PROWESS⁷, è, infatti, emerso un eccesso di mortalità legato all'uso di Xigris[®] nei pazienti chirurgici con singola insufficienza d'organo. Ciò ha indotto da un lato la Food and Drug Administration (FDA) a modificare le indicazioni del farmaco e a produrre una relativa Dear Doctor Letter⁹ e dall'altro la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) ad aggiungere una nuova avvertenza nella scheda tecnica¹. L'impiego fre-

quente del farmaco nei pazienti chirurgici richiede pertanto un'attenta valutazione.

L'addome risulta sede dell'infezione principale nel 34,0% dei casi, contro il 24,7% ed il 20,0% rilevato dagli studi ENHANCE e PROWESS. Il punteggio SOFA dei pazienti risulta mediamente maggiore (11,7 vs 9,7 e 9,0), così come la percentuale di pazienti con disfunzioni multiple (85,4% vs 84,4 e 74,6). Per contro la percentuale di pazienti con shock settico coincide (70,1% vs PROWESS: 70,4%). Questi dati indicano che in Italia i pazienti cui viene somministrato il farmaco sono mediamente più gravi di quelli trattati negli studi pubblicati. La maggiore gravità della casistica è confermata da una quota maggiore di pazienti sottoposti a ventilazione meccanica (96,9% vs ENHANCE: 82,0%; PROWESS: 73,3%) e di pazienti trattati con farmaci vasoattivi (86,7% vs ENHANCE: 73,7%; PROWESS: 60,7%).

Il trattamento con Xigris[®] risulta completato nel 67,6% dei pazienti. La principale causa di interruzione del trattamento è il decesso, incorso nel 38,1% dei casi. Il confronto con i dati del trial PROWESS¹⁰ mostra una significativa diminuzione della percentuale di sanguinamenti occorsi durante l'infusione del farmaco (9,0% vs 18,8%, $p < 0,0001$). Al contrario, la percentuale di sanguinamenti seri risulta maggiore, sebbene non significativamente (4,0% vs ENHANCE: 3,6%, $p = 0,61$; PROWESS: 2,4%, $p = 0,12$). Una possibile interpretazione di tali dati fa riferimento alla maggiore gravità dei pazienti trattati. Una più attenta selezione dei pazienti può aver infatti contenuto il rischio di sanguinamento complessivo. Per contro,

quando un sanguinamento si presenta in questi pazienti, la sua severità risulta maggiore, proprio a causa della gravità delle condizioni sottostanti.

Molto rilevante appare la quota di pazienti in cui Xigris® è stato utilizzato in assenza delle attuali indicazioni d'uso. Le ragioni principali dell'utilizzo off-label del farmaco sono da ricercarsi nella tempistica del trattamento, nella mancanza di una disfunzione multipla d'organo e, in misura minore, nella presenza di una marcata piastrinopenia. I primi due motivi fanno riferimento a condizioni in cui l'efficacia del farmaco è ridotta o assente e quindi chiamano in causa uno spreco di risorse; il terzo motivo si riferisce invece ad un aumentato rischio di eventi avversi potenzialmente gravi. Vi è inoltre un gruppo di pazienti in cui l'indicazione al trattamento è stata definita *border-line* in quanto l'inizio della somministrazione è iniziato dopo 24 ore (ma entro 48) dalla comparsa della prima insufficienza, oppure è iniziata lo stesso giorno di un intervento chirurgico. Come è noto, infatti, la scheda tecnica raccomanda l'utilizzo del farmaco entro 24 ore dalla prima insufficienza legata al-

l'infezione e lo controindica prima di 12 ore dall'effettuazione di un intervento chirurgico. Per la loro rilevanza numerica, clinica e gestionale, sia l'utilizzo off-label sia quello *border-line* meritano un'azione formativa mirata.

Il confronto con gli studi sopra citati mostra una mortalità dei pazienti trattati significati-

vamente maggiore (47,2% vs ENHANCE: 25,3%, $p < 0,0001$; PROWESS: 24,7%, $p < 0,0001$) difficilmente imputabile *in toto* alla maggiore gravità della casistica. Sono, infatti, poste a confronto la mortalità in reparto con la mortalità a 28 giorni dei due studi, e tale differenza risulterebbe ulteriormente amplificata a 28 giorni. Questo risultato suggerisce una rivalutazione dell'efficacia nella pratica del farmaco, che può essere condotta solo avendo a disposizione un gruppo di controllo. **bif**

Bibliografia

1. EMEA. Xigris - Product information. www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xigris/Xigris.htm (ultimo accesso verificato aprile 2006).
2. Ministero della Salute. Decreto 30/5/2003. G.U. N. 168, 22/7/2003.
3. Monitoraggio dell'uso del farmaco Drotrecogin alfa (attivato) - XIGRIS® nelle Terapie Intensive italiane. Bollettino d'informazione sui farmaci 2005; 1: 7-12.
4. EMEA. Clinical Safety Data Management: definitions and standards for expedited reporting. www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/037795en.pdf (ultimo accesso verificato aprile 2006).
5. Ministero della Salute. Decreto Dirigenziale 24/5/2002. G.U. N. 132 7/6/2002.
6. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005; 33: 2266-77.
7. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
8. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353: 1332-41.
9. US Food and Drug Administration. 2005 Safety Alert: Xigris [drotrecogin alfa (activated)]. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/xigris_DHCP.htm (ultimo accesso verificato gennaio 2006).
10. Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, et al. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med* 2003; 29: 894-903.

“ Molto rilevante appare la quota di pazienti in cui Xigris® è stato utilizzato in assenza delle attuali indicazioni d'uso ”

Ritiro del vaccino Morupar®: il ruolo della segnalazione spontanea

Il 16 marzo 2006, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha disposto il divieto di vendita e il ritiro dal mercato del Morupar® a causa della segnalazione di reazioni allergiche insorte a breve distanza dalla somministrazione. Il Morupar® è un vaccino vivo attenuato contro il morbillo, la rosolia e la parotite (MPR), che è stato autorizzato al commercio in Italia nel maggio del 1990 ed è distribuito anche in 23 nazioni extraeuropee.

Le tappe del ritiro

Il monitoraggio della sicurezza dei medicinali è un'attività costantemente svolta dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Per quanto riguarda il Morupar®, già alla fine del 2004, dal monitoraggio delle segnalazioni internazionali, erano emersi dei segnali che ne facevano sospettare una maggiore allergenicità rispetto ai prodotti analoghi disponibili in commercio.

Per valutare se la somministrazione di questo vaccino fosse realmente associata ad una maggiore frequenza di reazioni allergiche, nel 2005 è stata svolta una prima revisione delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza negli anni 2001-2004.

I dati hanno evidenziato che la frequenza di reazioni allergiche segnalate associate al Morupar® era circa cinque volte più elevata rispetto agli altri due vaccini in commercio in Italia, sia per reazioni gravi sia per quelle meno importanti ma più frequenti. In particolare, nel 2004, la frequenza di reazioni allergiche gravi era risultata 6-12 volte più elevata di quanto osservato con gli altri prodotti. Tra le ipotesi avanzate per spiegare questa maggiore allergenicità vi era quella che attribuiva la responsabilità al destrano, un conservante assente negli altri due vaccini che è riportato in letteratura come possibile causa di reazioni allergiche^{1,2}. Tutti gli accertamenti eseguiti non hanno, però, fornito elementi conclusivi circa la possibile causa di queste reazioni allergiche, né le ispezioni hanno evidenziato punti critici nella produzione. Alla

conclusione di questa fase di revisione, l'AIFA ha diffuso una Nota Informativa Importante³ per aggiornare gli operatori sanitari riguardo il rischio di insorgenza di reazioni allergiche, e ha apportato delle modifiche al foglio illustrativo e al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del Morupar®. Per quanto riguarda la valutazione del ruolo del destrano, e una sua possibile eliminazione, era stato richiesto alla ditta titolare di continuare ad indagare sulle cause di allergenicità e preparare un progetto per l'eliminazione di questo conservante. Il progetto di studio richiesto non è stato però mai effettuato e dopo i primi due mesi del 2006, in seguito a 5 nuove segnalazioni di gravi reazioni allergiche (risolte comunque senza nessuna conseguenza), l'AIFA ha deciso di vietare il commercio di Morupar®. L'adozione di questo provvedimento, a fronte di reazioni comunque considerate rare e previste dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è stato possibile

grazie alla disponibilità di altri vaccini, con un maggiore profilo di tollerabilità, in grado di non far interrompere i programmi di immunizzazione in atto.

Il ritiro è stato condotto attraverso una stretta collaborazione e la condivisione delle decisioni tra AIFA, Ministero della Salute ed Istituto Superiore di Sanità. Oltre alla gestione degli aspetti regolatori, è stato impostato un piano di comunicazione mirato ad offrire una informazione chiara e tempestiva ad operatori del settore e cittadini.

Le regioni sono state allertate in tempo utile per organizzare la sostituzione del Morupar® senza interruzioni di rilievo dei programmi vaccinali in corso, e attraverso la Rete

“...la frequenza di reazioni allergiche segnalate associate al Morupar® era circa cinque volte più elevata rispetto agli altri due vaccini in commercio in Italia”

Nazionale di Farmacovigilanza sono stati informati in modo capillare tutti i responsabili di farmacovigilanza territoriali (Asl, Ospedali e IRCCS). È stato instaurato anche un flusso di comunicazione con gli organismi internazionali quali l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'OMS; quest'ultima, in particolare, ha provveduto a sua volta ad informare i paesi extraeuropei che utilizzavano il vaccino in modo da poter consentire l'eventuale adozione di scelte alternative.

È stato inoltre rafforzato il servizio del numero verde Farmaci-line per far fronte alle numerose richieste provenienti sia dalle strutture sanitarie sia dai cittadini (box).

L'importanza delle segnalazioni spontanee

Il ritiro del Morupar® nasce esclusivamente dall'attività di monitoraggio costante delle segnalazioni di sospette reazioni avverse e quindi dal senso di responsabilità di coloro che, avendo osservato la reazione, hanno effettuato la segnalazione. I dati di farmacovigilanza e la piena funzionalità della Rete Nazionale informatizzata hanno fornito, poi, la possibilità di monitorare continuamente la frequenza di questi eventi in modo da sorvegliare l'andamento delle segnalazioni e confrontare i profili di sicurezza dei diversi prodotti sovrapponibili a Morupar®. In effetti, nessuno studio clinico avrebbe potuto mettere in evidenza

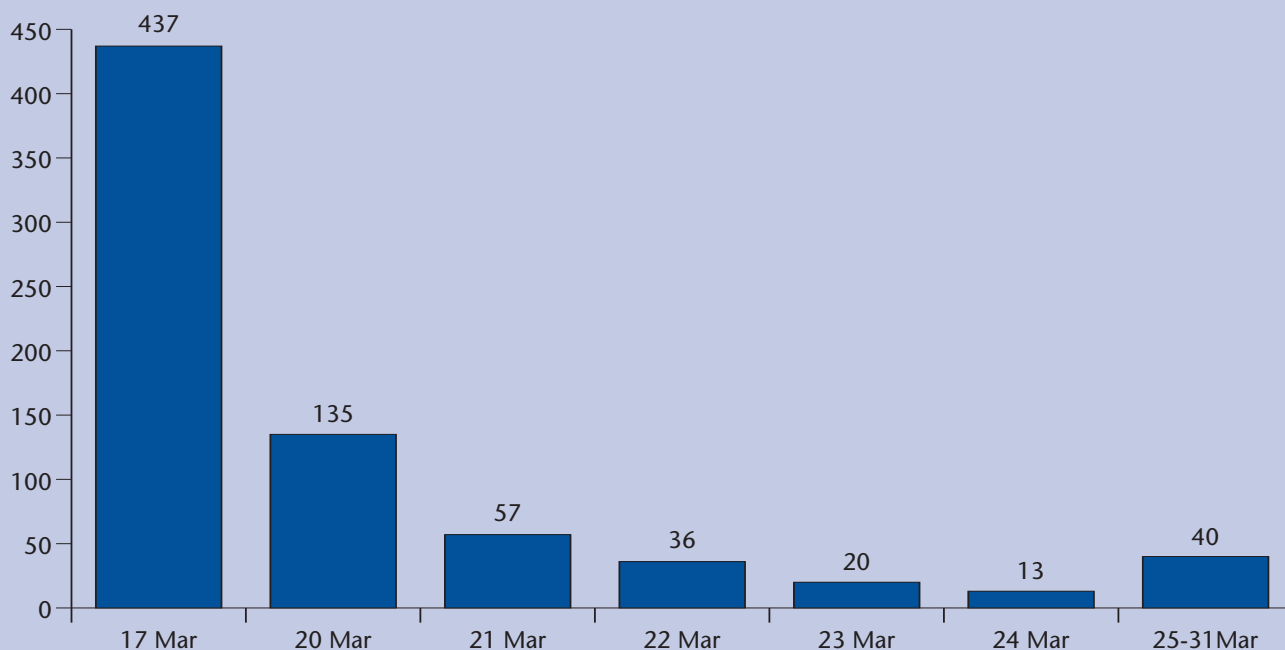
Box

MORUPAR®: LE CHIAMATE A FARMACI-LINE

■ Il Servizio Farmaci-line ha gestito l'emergenza informativa relativa alla sospensione dell'immissione in commercio del vaccino trivalente Morupar® raccogliendo 738 quesiti nel periodo compreso tra il 17 e il 31 marzo 2006. Le informazioni sul Morupar® sono state richieste soprattutto da cittadini e, in prevalenza, da donne. Le regioni da cui è pervenuto il maggior numero di quesiti sono state il Lazio, la Lombardia, il Piemonte e la Campania.

Le richieste hanno riguardato:

- motivazione della sospensione;
- alternative terapeutiche commercializzate in Italia;
- effetti collaterali delle alternative terapeutiche;
- effetti avversi a lungo termine del vaccino;
- raccomandazioni per i bambini da vaccinare o che hanno ricevuto la prima dose di vaccino.



Emergenza Morupar. Distribuzione delle richieste. Totale quesiti 738

“La vicenda del Morupar® sottolinea ancora una volta quanto, per proteggere adeguatamente la salute pubblica, sia importante la partecipazione e la collaborazione di tutti gli addetti ai lavori”

ficare se esiste un nesso di causalità o se si tratta di pura coincidenza; in questo modo è possibile identificare, oltre alle reazioni proprie da vaccino, anche i *cluster* derivanti da problemi di qualità (produzione) o errori nel programma di immunizzazione. Nel caso dei vaccini, infatti, il monitoraggio delle segnalazioni ha una duplice finalità:

reazioni avverse che si manifestano così raramente, e questo è proprio uno dei vantaggi della segnalazione spontanea. Come è noto, per i vaccini vige l'obbligo di segnalare ogni sospetta reazione avversa⁵, anche se l'unico elemento di raccordo tra evento e vaccinazione è costituito dalla relazione temporale.

Gli approfondimenti dei casi segnalati portano successivamente a veri-

quella classica della farmacovigilanza, cioè di identificazione di segnali di allerta, e quella di sorveglianza dell'intero programma vaccinale per intercettare e correggere eventuali errori in qualsiasi fase del processo di produzione dei vaccini.

La vicenda del Morupar® sottolinea ancora una volta quanto, per proteggere adeguatamente la salute pubblica, sia importante la partecipazione e la collaborazione di tutti gli addetti ai lavori: prima di tutto dei medici e dei farmacisti, che con le loro segnalazioni permettono la rapida individuazione dei segnali di allarme; poi dei responsabili locali della farmacovigilanza, che immettono tempestivamente i dati nella Rete. [bif](#)

Bibliografia

1. Ponvert C, Scheinmann P. Vaccine allergy and pseudo-allergy. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 10-5.
2. Ponninghaus JM, Fine PEM, Moreno C. Hypersensitivity to dextran in BCG vaccine. *Lancet* 1991; 337: 1039.
3. Sicurezza del vaccino Morupar®. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2005; 5-6: 225-6.
4. D.Lgs. 95 del 08/04/2003 pubblicato in G.U. N. 101 del 03/05/2003.
5. Decreto del Ministero della Salute 12/12/2003 pubblicato in G.U. N. 36 del 13/02/2004.

a proposito di...

Antagonisti dell'angiotensina II

L'associazione di antagonisti dell'angiotensina II e farmaci antinfiammatori non steroidei, compreso l'acido acetil salicilico (> 3g/die), può determinare, a causa dell'attività antiprostaglandinica di questi ultimi, non solo un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo ma anche una riduzione della filtrazione glomerulare con conseguente rischio di insufficienza renale acuta o incremento dei livelli sierici di potassio. Pertanto in caso di trattamento concomitante, soprattutto nei pazienti anziani e/o disidratati, è consigliabile monitorare gli indici di funzionalità renale.

Inoltre, l'associazione terapeutica di antagonisti dell'angiotensina II e litio può causare aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di quest'ultimo e, quindi, dei suoi effetti tossici per diminuzione della clearance renale. Si raccomanda in questo caso di controllare i livelli sierici di litio.

Le informazioni relative alle interazioni sopra descritte verranno riportate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto delle specialità medicinali a base di principi attivi appartenenti alla classe degli antagonisti dell'angiotensina II e dei FANS, in quanto l'AIFA ha avviato un processo di aggiornamento degli stessi in linea con quanto stabilito in sede europea (EMEA).

Analisi dei segnali: i bifosfonati

Uno degli scopi principali di un sistema basato sulla segnalazione spontanea è quello di generare "segnali", cioè identificare reazioni avverse non note o rilevare un aumento della frequenza di reazioni già note.

Il sistema ha però dei limiti: non è facile calcolare il dato di incidenza preciso, in quanto le reazioni sono sottosegnalate e non si conosce il numero esatto degli esposti al farmaco.

Nonostante ciò, dalla segnalazione spontanea arrivano molte informazioni sul profilo di rischio di un farmaco. L'aumento negli anni del numero di segnalazioni presenti nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ci permette di procedere ad una prima fase che consiste in una selezione quantitativa delle segnalazioni, a cui segue l'analisi di tipo qualitativo.

Il segnale

Dalla letteratura e dalla banca dati sulle reazioni avverse dell'Agenzia Italiana del Farmaco giungono segnalazioni che associano l'uso dei bifosfonati con la comparsa di osteonecrosi della mandibola e della mascella in pazienti oncologici e con osteoporosi.

Per la loro capacità di inibire l'attività osteoclastica e impedire, quindi, il riassorbimento osseo, i bifosfonati sono stati impiegati nel trattamento delle patologie ossee e principalmente nella cura dell'osteoporosi. Tuttavia, nel tempo, il loro impiego nelle patologie oncologiche come il morbo di Paget, il mieloma multiplo e l'ipercalcemia è divenuto sempre più frequente fino ad essere attualmente inseriti in diversi protocolli terapeutici di pazienti con metastasi ossee. Il tessuto osseo è spesso sede di metastasi da neoplasie che hanno origine in altre sedi come la mammella, la prostata o il polmone. In questi casi, i valori della calcemia si elevano e il tessuto osseo presenta alterazioni metaboliche che possono condurre a processi di osteolisi con diminuzione della quota minerale e conseguente fragilità

della struttura scheletrica e rischio di fratture spontanee.

Tra i bifosfonati autorizzati all'immissione in commercio in Italia vi sono l'acido pamidronico, clodronico, zoledronico, aledronico, risedronico, etidronico, neridronico e ibandronico. La prescrizione dell'acido etidronico e clodronico è soggetta a nota limitativa 42¹, quella dell'acido alendronico e risedronico a nota 79¹. L'acido zoledronico, pamidronico, neridronico e ibandronico ad uso endovenoso sono rimborsati dal SSN.

I primi casi di osteonecrosi associati all'uso di bifosfonati sono stati segnalati a partire dal 2003²⁻¹⁰. La maggior parte dei casi descritti è riferita al trattamento con acido zoledronico e pamidronico somministrati per via endovenosa. Alcuni autori⁸ hanno stimato che l'incidenza di osteonecrosi da bifosfonati ad uso endovenoso potrebbe essere molto elevata, nell'ordine di qualche caso ogni cento pazienti trattati, con una più alta incidenza nei pazienti trattati con acido zoledronico rispetto a quelli trattati con acido pamidronico.

Per quanto non sia chiaro il meccanismo d'azione di tali

farmaci, alcuni studi riportano che l'etidronato e il clodronato, a livello cellulare, danno origine ad un analogo citotossico dell'ATP, che, a sua volta, si accumula all'interno delle cellule alterandone la funzionalità¹¹; altri, invece, riferiscono che gli aminobifosfonati come l'alendronato, il pamidronato e il risedronato non vengono metabolizzati e inducono apoptosi cellulare¹². È stato anche osservato che i bifosfonati sarebbero in grado di inibire l'angiogenesi¹³⁻¹⁵ necessaria per il metabolismo del tessuto osseo. Rimane tuttavia ancora da chiarire il motivo per cui l'osteonecrosi risulta localizzata solo in un sito specifico, mascella e mandibola.

Diversi fattori¹⁶ possono favorire l'insorgenza dell'osteonecrosi:

- terapia antitumorale: uso di chemioterapici, cortisonici e radioterapia;
- particolari condizioni patologiche: coagulopatie, infezioni;
- lesioni a livello del cavo orale: parodontopatie, estrazioni dentarie.

I casi di osteonecrosi associati a bifosfonati descritti in lette-

ratura sono riferiti prevalentemente a pazienti oncologici in trattamento con chemioterapici, cortisonici o radioterapia. Inoltre, la maggior parte di essi era stata sottoposta precedentemente a manovre odontoiatriche o di chirurgia orale. Le misure preventive da adottare

per pazienti in terapia con bifosfonati sono rappresentate da:

- accurata igiene orale;
- terapia parodontale (es. rimozione tartaro);
- terapia endodontica;
- assenza di procedure di chirurgia orale in corso di trattamento (estrazioni dentarie);

- monitoraggio del paziente.

Il trattamento dell'osteonecrosi della mascella e della mandibola prevede l'uso di antibiotici, di collutori a base di clorexidina, terapia chirurgica (rimozione del tessuto necrotico) e ossigeno iperbarico; discussa è la loro reale efficacia.

I dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, prendendo in considerazione le segnalazioni le cui reazioni avverse (*adverse drug reaction* - ADR) sono insorte dal 2001 fino a metà febbraio 2006 (figura 1), sono state individuate 375 segnalazioni di ADR da bifosfonati, somministrati sia per via endovenosa sia per via orale.

Poiché l'osteonecrosi da bifosfonati è una complicanza rilevata solo di recente e poiché i dati finora disponibili sono scarsi, non esiste ancora una definizione accurata e concorde sulla sua diagnosi. Nell'analisi di seguito presentata sono state prese in esame tutte le segnalazioni da bifosfonati le cui ADR riguardavano l'apparato dentale e i cui sintomi potevano essere correlati alla patologia in questione; quindi, oltre alle osteonecrosi specificamente descritte, sono state considerate anche l'osteomielite, l'ascesso dentale, il gonfiore gengivale, la necrosi asettica, patologie non specificate ai denti o perdita dei denti, ecc.

Il numero di queste segnalazioni è pari a 98 e

corrisponde al 26% del totale delle segnalazioni di ADR da bifosfonati. Bisogna tenere conto che in Italia esiste una sottostima delle segnalazioni di ADR da farmaci in quanto esse provengono da pochi centri e il loro numero risulta inferiore agli standard europei.

Il maggior numero di tali segnalazioni è associato al più potente dei bifosfonati, l'acido zoledronico, per il quale se ne registrano 80, di cui 60 relative ad acido zoledronico somministrato da solo, 18 in associazione con acido pamidronico, 1 con acido clodronico e 1 con acido clodronico e pamidronico. Le altre segnalazioni associate a bifosfonati sono correlate soprattutto ad acido pamidronico somministrato da solo (16 segnalazioni).

Pochi sono i casi di osteonecrosi associati all'impiego dei bifosfonati per via orale nel trattamento dell'osteoporosi (2 casi da acido alendronico).

Confrontando i dati di vendita per l'acido zoledronico contenuti nella banca dati SIRIO (Sistema Rapporti Informativi On line del Ministero della Salute), con quelli delle segnalazioni, si nota che l'andamento temporale dei dati di vendita non

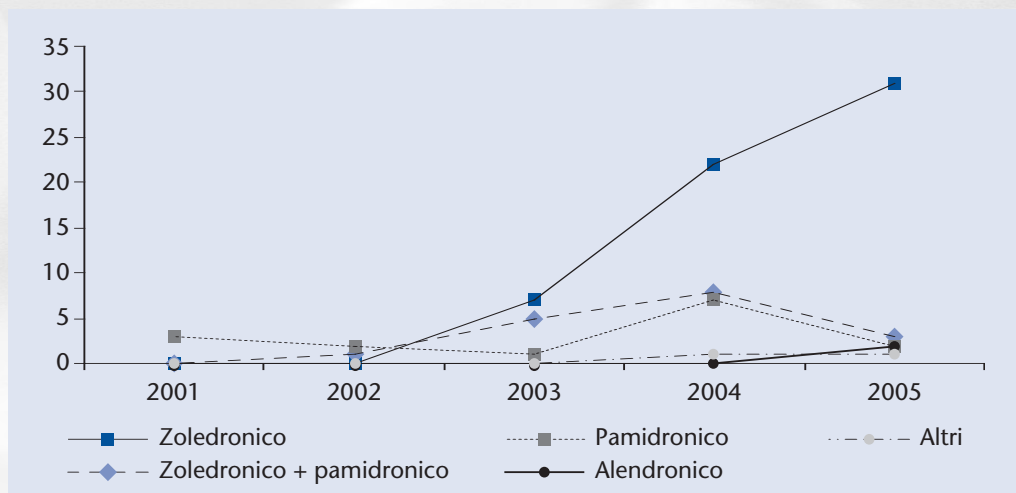


Figura 1 – Andamento temporale delle segnalazioni di osteonecrosi da bifosfonati.

Tabella – Segnalazioni e dati di vendita dell'acido zoledronico.

Variazione %	Segnalazioni ADR da acido zoledronico	Dati di vendita di acido zoledronico
dal 2003 al 2004	+ 214%	+ 17%
dal 2004 al 2005	+ 41%	+ 1%

può essere semplicemente legato all'aumento delle prescrizioni di tali farmaci (tabella).

Il rapporto femmine/maschi è pari a 2,16 (67 femmine e 31 maschi) e l'età media a 65 anni (64 per le femmine e 66 per i maschi). In relazione alla gravità, il 60% delle 98 segnalazioni riguarda ADR gravi (47 con invalidità grave o permanente e 12 ospedalizzazioni), il 38% ADR non gravi e il restante 2% ADR con gravità non definita.

Più del 50% di queste segnalazioni proviene dalla Lombardia che è stata anche una delle prime regioni ad inviare segnalazioni di osteonecrosi da bifosfonati.

La maggior parte dei casi segnalati di osteonecrosi si è verificata in media dopo circa 30 mesi dall'inizio del trattamento con acido zoledronico e 53 mesi con acido pamidronico, ma con notevoli oscillazioni (da 0,37 a 210 mesi per acido zoledronico e da 4 a 210 mesi per acido pamidronico). In generale, sembra esserci una relazione tra la durata del trattamento e l'insorgenza dell'osteonecrosi; per i casi a più rapido esordio (dopo pochi mesi) probabilmente è più importante il ruolo dei fattori predisponenti.

Le schede tecniche dei farmaci contenenti i bifosfonati per via endovenosa sono state aggiornate nel 2004 e contengono precauzioni riguardo all'osteonecrosi della mandibola. A breve saranno aggiornate anche quelle dei bifosfonati per via orale, per quanto l'osteonecrosi sia ancora riportata come un effetto indesiderato raro.

Le informazioni contenute nelle segnalazioni spontanee di ADR purtroppo sono poche e non consentono una valutazione accurata e approfondita della problematica; tuttavia, possono fornire informazioni importanti per definire il rischio associato all'osteonecrosi da bifosfonati.

Come in tutte le ADR, specie le non note o rare, è importante poter stimare l'entità del rischio; in questo caso, la quantificazione del rischio può venire solo dalle segnalazioni dei medici, i quali,

oltre a conoscere l'eventualità dell'osteonecrosi, devono segnalare le ADR rilevate, per permettere ai propri colleghi e alle autorità regolatorie una migliore conoscenza del problema. [bif](#)

Bibliografia

1. Ministero della Salute - AIFA. Le nuove note AIFA 2004. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2004; 3-4.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
3. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
4. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253-4.
5. Melo D, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Ass* 2005; 71: 111-3.
6. Migliorati CA. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99: 135.
7. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 120-3.
8. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
9. Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust* 2005; 182: 417-8.
10. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006; 42: 327-9.
11. Frith JC, Monkkonen J, Blackburn GM, Russell RG, Rogers MG. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1358-67.
12. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 581-9.
13. Wood JM, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel anti-angiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid, a potent inhibitor of bone resorption. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1055-61.
14. Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62: 6538-44.
15. Fournier P, Boissier S, Serre CM, et al. The bisphosphonate risedronate inhibits both angiogenesis and bone metastasis formation in vivo. *Proc Am Ass Cancer Res* 2003; 44: 1256-57.
16. Ruggiero S, Gralow J, Marx R, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006; 2: 7-14.

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 l'AIFA, l'Istituto Superiore di Sanità e il Ministero della Salute

■ Informazioni sul vaccino Morupar®

16 Marzo 2006

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

desideriamo informarla in merito al provvedimento di divieto di vendita con ritiro dal mercato di Morupar®, vaccino per la prevenzione di Morbillo, Parotite e Rosolia (MPR), adottato oggi dall'AIFA. Tale provvedimento è stato adottato a causa della segnalazione di reazioni allergiche avvenute a breve distanza dalla somministrazione del vaccino. In particolare, nei primi mesi del 2006, sono state notificate cinque segnalazioni di reazioni avverse gravi, di natura allergica, che, pur rientrando tra i casi rari e previsti, hanno portato in via cautelativa a sospendere l'utilizzo del vaccino Morupar®.

Già nel dicembre 2005, l'AIFA aveva diffuso una Nota Informativa Importante¹ al fine di aggiornare gli operatori sanitari sul profilo di sicurezza di Morupar®. I dati di farmacovigilanza, costantemente monitorati, avevano infatti indicato una maggiore frequenza di segnalazioni di reazioni allergiche con Morupar® rispetto agli altri prodotti analoghi utiliz-

zati in Italia. La successiva analisi delle segnalazioni riferite al 2004 aveva confermato la maggior allergicità di Morupar®. Nonostante il maggior tasso di segnalazioni di reazioni di tipo allergico va comunque sottolineato che si trattava di reazioni rare e che la frequenza osservata delle reazioni gravi, di tipo anafilattico, rientrava nel range descritto in letteratura scientifica² e previsto dall'OMS^{3,4}.

Contestualmente alla Nota Informativa Importante erano quindi stati aggiornati gli stampati del prodotto ed era stato richiesto alla ditta titolare di continuare ad indagare sulle cause dell'allergenicità, di fatto ancora sconosciute. L'analisi dei dati relativi al 2005 non ha messo in evidenza casi gravi di reazioni allergiche associate all'impiego di Morupar®, tuttavia l'insorgenza dei casi riportati nel 2006, e la disponibilità di specialità medicinali alternative a Morupar®, con minore incidenza di reazioni allergiche ha portato al ritiro dal mercato e al divieto di vendita di quest'ultima specialità.

Dal 1° gennaio 2004 al 28 febbraio 2006, infatti, sono state segnalate complessivamente 4 reazioni anafilattiche e 3 da ipersensibilità successive alla somministrazione di Morupar®, rispetto ad oltre un milione di dosi vendute. Per gli altri due prodotti in commercio, invece, sono stati segnalati com-

pletivamente uno shock anafilattico e tre reazioni da ipersensibilità, rispetto a oltre 2.800.000 dosi vendute. Tutti i casi descritti si sono risolti senza esiti.

Le reazioni allergiche sono eventi che possono verificarsi con qualsiasi medicinale, vaccini inclusi, e i dati di farmacovigilanza disponibili hanno fornito la possibilità di monitorare continuamente la frequenza di questi eventi, in modo da garantire la vaccinazione con prodotti che offrano il miglior profilo di sicurezza disponibile. Morbillo, rosolia e parotite sono infatti malattie gravi, e la loro prevenzione con la vaccinazione è una priorità per l'Italia, dove la frequenza di queste malattie resta elevata.

Riferimenti bibliografici

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota Informativa Importante: sicurezza del vaccino Morupar (morbillo, rosolia e parotite). Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2005; 5-6: 225-6.
2. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112: 815-20.
3. www.who.int/immunization_safety/publications/aefi/en/immunization_safety_E.pdf
4. www.who.int/immunization_safety/publications/aefi/en/AEFI_WPRO.pdf

Nota informativa importante concordata con l'EMA e l'AIFA

**■ Protopic® (tacrolimus).
Segnalazioni di linfomi,
tumori cutanei e altre
neoplasie maligne**

3 Aprile 2006

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

sono stati segnalati rari casi di insorgenza di linfomi, carcinomi cutanei ed altre neoplasie maligne in un piccolo numero di pazienti che avevano utilizzato inibitori della calcineurina per uso topico, compreso Protopic®. Sulla base delle conoscenze disponibili fino a questo momento non può essere né confermata, né negata una correlazione con il trattamento con Protopic®.

Un'analisi dei dati sulla sicurezza condotta dal Comitato Scientifico dell'EMA (CHMP) ha concluso che il rapporto rischio/beneficio è ancora favorevole. Al momento continua la raccolta di dati allo scopo di assicurare un profilo di sicurezza a lungo termine accettabile. Nel frattempo viene elaborato un aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

I principali elementi emersi dalla raccolta dei dati sulla sicurezza sono i seguenti:

- Protopic® deve essere prescritto per il trattamento a breve termine e per quello a lungo termine intermittente della dermatite atopica moderata o grave in pazienti che non hanno risposto in modo adeguato, o sono intolleranti, alle terapie convenzionali con corticosteroidi per uso topico.
- Protopic® deve essere utilizzato seguendo le indicazioni appro-

vate. L'uso di Protopic® non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 2 anni. In bambini di età superiore ai 2 anni può essere utilizzato soltanto Protopic® 0,03%.

- Il trattamento con Protopic® deve essere iniziato soltanto da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica.
- Protopic® non deve essere utilizzato in adulti o bambini immunocompromessi.
- Protopic® unguento deve essere applicato in strato sottile solo sulla parte di cute affetta, due volte al giorno.

Inoltre:

- Qualsiasi zona cutanea colpita può essere trattata con Protopic® fino al momento della guarigione, quindi il trattamento deve essere sospeso.
- L'uso topico continuato a lungo termine di inibitori della calcineurina, compreso Protopic®, deve essere evitato in qualsiasi fascia di età, e l'applicazione deve essere limitata alle aree affette dalla dermatite atopica. Se dopo due settimane di trattamento non si sono verificati miglioramenti, o nel caso di peggioramenti della patologia, deve essere rivalutata la diagnosi di dermatite atopica e devono essere prese in considerazione ulteriori opzioni terapeutiche.
- L'uso di Protopic® deve essere evitato in corrispondenza di lesioni cutanee ritenute potenzialmente maligne o pre-cancerose. I medici autorizzati alla prescrizione del farmaco dovranno tenere conto che l'aspetto del linfoma cutaneo T-cell (CTCL) può essere confuso con la dermatite atopica in fase di diagnosi.

Nota informativa importante concordata con l'EMA e l'AIFA

**■ Elidel® (pimecrolimus).
Casi di linfoma, neoplasie
cutanee e altri tumori
maligni**

3 Aprile 2006

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

sono stati segnalati rari casi di linfoma, neoplasie cutanee e altri tumori maligni in un piccolo numero di pazienti in trattamento con inibitori della calcineurina ad uso topico, incluso Elidel® crema 1%. In base alle evidenze ad oggi disponibili, non è possibile confermare o negare l'esistenza di un nesso di causalità tra questi casi e l'utilizzo di Elidel®.

Una revisione sulla sicurezza condotta dal Comitato Scientifico dell'EMA (CHMP) ha concluso che il rapporto beneficio/rischio è ancora favorevole. Al fine di assicurare un profilo di sicurezza a lungo termine accettabile, si stanno producendo ulteriori dati. Nel frattempo, viene modificato il testo del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Qui sotto troverà le più importanti informazioni derivanti dalla revisione sulla sicurezza:

- Elidel® crema deve essere prescritto per il trattamento a breve termine e intermittente a lungo termine della dermatite atopica lieve o moderata quando il trattamento con corticosteroidi topici non è raccomandabile o non è possibile. Ciò può includere:
 - Intolleranza ai corticosteroidi topici.
 - Mancanza di efficacia dei corticosteroidi topici.
 - Utilizzo sul volto e sul collo quando il trattamento con corticosteroidi topici può essere inappropriato.

- Elidel crema deve essere utilizzato nelle indicazioni approvate. L'uso di Elidel® crema in bambini al di sotto dei 2 anni non è raccomandato.
- Il trattamento con Elidel® crema deve essere iniziato solo da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica.
- Elidel® crema non deve essere utilizzato in adulti e bambini immunocompromessi.
- Elidel® crema deve essere applicato in strato sottile solo sulla parte di cute affetta due volte al giorno.

In aggiunta:

- Ogni singola area di cute affetta deve essere trattata con Elidel® crema fino alla sua guarigione, e poi il trattamento deve essere interrotto.
- Deve essere evitato in ogni fascia d'età l'uso continuativo a lungo termine di inibitori della calcineurina ad uso topico, compreso Elidel® crema, e l'applicazione deve essere limitata alle aree affette da dermatite atopica. Se non si verificano miglioramenti dopo 6 settimane, o in caso di esacerbazione della malattia, la diagnosi di dermatite atopica deve essere rivalutata e vanno considerate ulteriori opzioni terapeutiche.
- Elidel® crema non deve essere applicato su lesioni cutanee potenzialmente maligne o precancerose. I medici autorizzati alla prescrizione del farmaco dovranno tenere conto che l'aspetto del linfoma cutaneo T-cell (CTCL) può essere confuso con la dermatite atopica in fase di diagnosi.

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

■ Zyvoxid® (linezolid). Rischi associati ad un trattamento a lungo termine.

Marzo 2006

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

a seguito di accordi con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Pfizer desidera informarla in merito ad alcune importanti informazioni di sicurezza che sono state aggiunte al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Zyvoxid® in relazione ad informazioni ottenute nel corso della sorveglianza post-marketing.

In pazienti trattati con Zyvoxid® sono stati segnalati rari casi di neuropatia periferica e/o neuropatia ottica, che talvolta è progredita fino a perdita della vista, casi di anemia che hanno reso necessaria una trasfusione di sangue e casi di acidosi lattica. Queste reazioni si sono verificate principalmente in pazienti trattati per periodi superiori alla durata massima raccomandata di 28 giorni.

Si calcola che dalla prima commercializzazione del prodotto nel 2000, oltre un milione di pazienti sono stati trattati con linezolid in tutto il mondo. Anche se non è possibile stabilire l'incidenza di queste reazioni avverse, a causa dei limiti connessi alla segnalazione spontanea degli eventi avversi, questi casi sono stati segnalati raramente. Dei casi di neuropatia ottica di cui si conosce l'esito, l'evento si è risolto nei tre quarti dei casi. Nel quarto restante dei casi la neuropatia ottica è progredita fino a perdita della vista; di quelli di cui si conosce l'esito, la metà è guarita.

Dei casi di neuropatia periferica di cui si conosce l'esito, è stata segnalata una remissione completa o in corso in un terzo dei casi.

Desideriamo ricordarle che Zyvoxid® è indicato per il trattamento della polmonite nosocomiale, della polmonite acquisita in comunità e delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli quando si sospetta o si ha la certezza che l'infezione sia causata da batteri gram-positivi. Il trattamento deve essere iniziato solo in ambiente ospedaliero e dopo consultazione con uno specialista. La durata raccomandata per il trattamento di queste condizioni è 10-14 giorni consecutivi, con una durata massima del trattamento di 28 giorni. La sicurezza e l'efficacia di linezolid non sono state stabilite per periodi di trattamento superiori a 28 giorni. Per informazioni più dettagliate sulla prescrizione del prodotto si invita a fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) allegato.

Ai medici si consiglia di:

Neuropatia ottica

- Invitare i pazienti a segnalare immediatamente qualsiasi sintomo di alterazione visiva, come alterazioni dell'acuità visiva, alterazioni della visione dei colori, offuscamento della vista o difetto del campo visivo.
- Assicurare che ogni paziente che presenti nuovi sintomi a carico della vista sia sottoposto ad una pronta valutazione e, se necessario, venga indirizzato ad un oftalmologo.
- Monitorare regolarmente la funzionalità visiva di tutti i pazienti che possano necessitare di un trattamento superiore a 28 giorni a causa di particolari condizioni cliniche.

Neuropatia periferica

- Invitare i pazienti a segnalare immediatamente qualsiasi sintomo di neuropatia, inclusa ipoestesia e parestesia.

Mielosoppressione

- Invitare i pazienti a segnalare immediatamente qualsiasi sintomo di anemia o trombocitopenia.
- Monitorare settimanalmente l'emocromo, con formula e conta piastrinica in tutti i pazienti, indipendentemente dai valori dell'emocromo basali (prima del trattamento) e dalla durata della terapia.
- Sospendere il trattamento con Zyvoxid® in caso di mielosoppressione significativa. Se si ri-

tiene essenziale proseguire il trattamento, l'emocromo con formula e conta piastrinica deve essere effettuato con maggiore frequenza e dovranno essere attuate appropriate strategie terapeutiche.

Acidosi lattica

- Invitare i pazienti a segnalare qualsiasi sintomo di acidosi lattica, inclusi nausea o vomito ricorrenti, dolore addominale o iperventilazione. Questi pazienti devono ricevere un trattamento medico immediato.

Se si verifica una neuropatia periferica, una neuropatia ottica, una mielosoppressione significativa o un'acidosi lattica, i benefici di un

proseguimento del trattamento con Zyvoxid® devono essere valutati rispetto ai potenziali rischi per il paziente.

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.

bif-iller

«Davvero, davvero, te lo dico io, è sparito il dottore di una volta, che ti curava di qualunque malattia: ora non c'è più che specialisti, e badano a farsi la reclame sui giornali. Ti ammala il naso? Ti spediscono a Parigi: là (ti assicurano) c'è uno specialista di fama europea per curare i nasi. Arrivi a Parigi, quello ti esamina il naso: io, dice vi posso curare solo la narice destra, perché narici sinistre non ne assumo in cura, questo non rientra nella mia specialità: ma terminato qui recatevi a Vienna, là c'è uno specialista apposta che finirà di curarvi la narice sinistra».

Da: **F. Dostoevskij**. I fratelli Karamazov (1880).

Torino: Einaudi tascabile, 1993; pp. 840-41.

La ricerca di una nuova percezione

Dopo la prima bella esperienza del concorso fotografico "Fotografare il rischio", il Bif lancia il secondo concorso dal titolo: "Fotografare la ricerca", per sensibilizzare i suoi lettori al tema della ricerca in medicina. Ancora una volta chiediamo ai partecipanti creatività, fantasia e, come sempre, divertimento.

Raramente si lascia un libro per bambini senza aver imparato qualcosa, perché la letteratura per l'infanzia è la più immaginifica e coraggiosa, oltre ad essere la più curata, tipograficamente parlando. Ed è la più vera, nel senso della più sincera. Infatti, ai bambini piace essere sinceri e, se non lo si è altrettanto, non ti stanno ad ascoltare. Bisogna imparare dai bambini e per questo diremo che il signore nella foto... si sta scacolando.

Lo sta facendo dando le spalle alla mano della statua colossale, in pezzi, conservata nel cortile dei Musei Capitolini a Roma. La foto è di Elliott Erwitt, uno dei maestri della fotografia del Novecento. "Può succedere di fotografare una scena meravigliosa e di ottenere una fotografia senza vita, che non trasmette nulla", sostiene Erwitt.

"Poi scatti una foto senza importanza, di qualcuno che si mette le dita nel naso, e viene fuori una grande fotografia." D'accordo, ma ti sembra una fotografia da pubblicare su una rivista seria? Andiamo, la foto di uno che si mette le dita nel naso... "Tutto è serio, tutto non è serio", dice Erwitt.

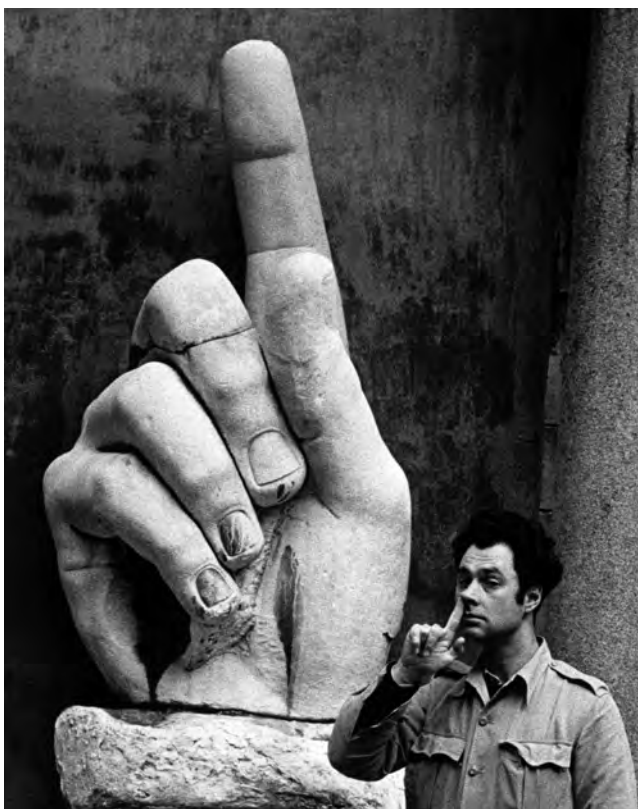
La foto è molto adatta per presentare il concorso "Fotografare la ricerca", il secondo indetto dal Bif dopo quello dello scorso anno dedicato alla rappresentazione fotografica del rischio. Dire il perché la foto ci sembri così adatta servirà anche a dare "un aiutino" ai lettori che vorranno partecipare al concorso.

Altre possibili "ricerche"

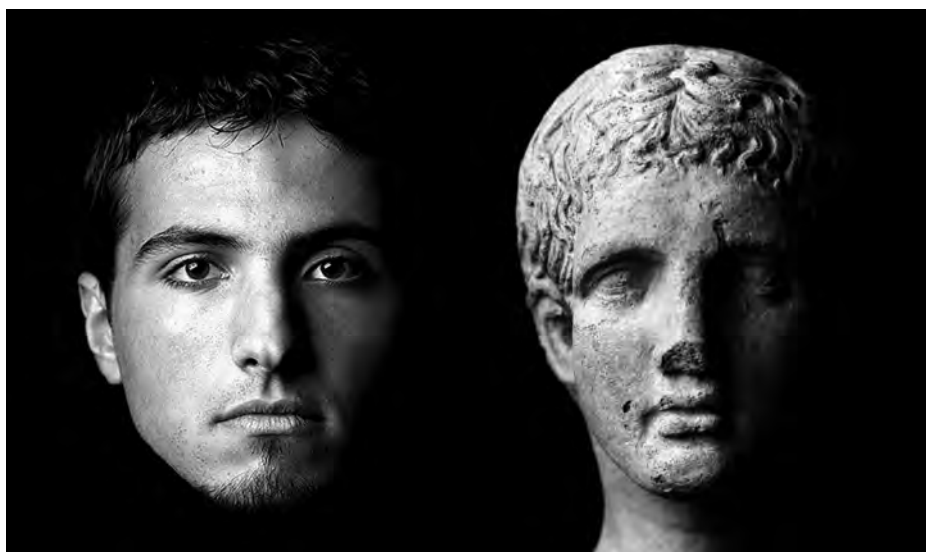
"Ricerca" è anche nell'esperienza di Gianni Berengo Gardin, che tornò a Luzzara, venti anni dopo che il famoso fotografo e cineasta americano Paul Strand fermò nella propria macchina a soffietto strade e persone della cittadina della pianura Padana. Berengo ritrovò luoghi e volti, fissandoli in una sorta di censimento illustrato: ricerca delle proprie radici, "un'autobiografia critica" come definì il lavoro Cesare Zavattini, per conoscere meglio se stessi e "stabilire dei collegamenti spaziali e temporali nuovi anche stando fermi".

Qualcosa di simile al lavoro di Marco Delogu che, sempre alla ricerca di "famiglie" di soggetti da fotografare, ha cercato e ritratto i volti di etruschi di ieri e di oggi, ancora alla ricerca di identità, di una dimensione privata, "di una verità segreta in ogni individuo" (Laurent Boyle, in M. Delogu, Compositori, Roma: E/O, 1996).

La fatica, il dramma della ricerca, sono impressi nelle immagini del reportage di Sebastião Salgado sui lavoratori della Serra Pelada, una miniera a cielo aperto in Brasile, dove migliaia di uomini si arrampicano lungo i costoni della valle scavata nell'altopiano trasportando i sacchi di terra sostenuti dal miraggio dell'oro.



Italy. Latium, Rome (1968).
E. Erwitt/Magnum®/Contrasto®.

**Ritratti etruschi.**

M. Delogu.

**Ireland 1972.**

J. Koudelka/Magnum®/Contrasto®.

Ancora: l'allontanamento, la partenza, lo straniamento dell'essere oltre una frontiera, la propria, sono gli elementi che hanno guidato Josef Koudelka nella propria "ricerca" fotografica dedicata ai senza patria; ricerca dell'autore che si specchia nella ricerca delle persone fotografate, anch'esse pellegrine del mondo. "Dormire, forse sognare" è invece il titolo di uno studio di Ferdinando Scianna, dedicato al tema del sonno, più lieve dei precedenti. Oltre ottanta immagini di una serie di fotografie che hanno documentato la ricerca di serenità, di quiete; talvolta, banalmente, di una posizione "giusta", tale da consentire il riposo.

Le nostre "ricerche"

Non è indispensabile, però, scendere fino in Brasile o in Africa per documentare la ricerca di preziosi frutti della terra. Per quanto rari, tartufi e funghi sono certamente più a portata di scatto e non per niente sono prelibate "ricercatezze"; se fosse comunque troppo complicato fotografare questi profumati ingredienti della cucina italiana, potremo sempre ripiegare sul ritratto di un fungarolo toscano o di un bastardino della Val Tiberina, inestimabile "strumento di ricerca".

Faticosa e preziosa, dunque, ma anche scomoda, la ricerca. Quasi sempre, in realtà, e non

solo quando si tratti di setacciare il fiume Yukon o di battere i boschi di querce e castagni prima che faccia giorno. Può bastare la scomodità di cercare qualcosa smarrito sotto al letto. Immancabilmente è lì che finiscono gli oggetti di dimensioni più piccole e di colore scuro. Proprio quelli che ci servivano in "quel" momento. Faticosa, preziosa, scomoda. È irritante, come la ricerca di un parcheggio. Cogliamo lo sguardo di chi credeva di averlo trovato, il parcheggio, e invece gliel'hanno soffiato. Qualcosa di simile a ciò che accade a chi vede pubblicati dati analoghi ai propri, pochi giorni prima di riuscire ad inviarli ad una rivista.

Chi ritenesse che la ricerca non possa prescindere dalla pazienza e dall'ostinazione invierà la foto di un bambino alle prese con un puzzle. Chi volesse sottolinearne il costo, della ricerca, potrà fotografare il più classico dei sacchetti di juta ripieno di... monete d'oro.

L'immagine di Erwitte, però, dice anche di un incoraggiamento: chi cerca, trova. Non sarà chic

sottolinearlo, ma lo sanno tutti che quella effettuata nelle proprie narici è quasi sempre una ricerca fruttuosa.

Rilevazione/rivelazione

A ben guardare (è il caso di dire...), fotografare la ricerca sarà più facile di fotografare il rischio. La stessa pratica (o arte) della fotografia altro non è che un'attività di ricerca: "La fotografia, ha scritto Luigi Ghirri, si configura come un metodo per guardare e raffigurare i luoghi, gli oggetti, i volti del nostro tempo, non per catalogarli e definirli, ma per scoprire e costruire immagini che siano anche nuove possibilità di percezione. In definitiva, l'impegno è quello di cercare un'immagine in equilibrio tra la rilevazione e rivelazione". (Luigi Ghirri. La fotografia: uno sguardo aperto, in Niente di antico sotto il sole. Torino. SEI, 1997). [bif](#)

REGOLAMENTO DEL II CONCORSO FOTOGRAFICO 2006 DEL BOLLETTINO DI INFORMAZIONE SUI FARMACI "FOTOGRAFARE LA RICERCA"

Art. 1 Il Bollettino d'Informazione sui Farmaci (BIF) nell'ambito della rubrica "La galleria" indice un nuovo concorso fotografico sul tema "Fotografare la ricerca" per sensibilizzare i lettori al tema della ricerca scientifica.

Art. 2 Al concorso potranno partecipare i lettori del BIF, ossia i medici e i farmacisti che ricevono gratuitamente i fascicoli del Bollettino.

Art. 3 Le foto dovranno avere come tema la "ricerca". Gli autori dovranno sentirsi liberi di esprimere la propria creatività, pertanto le foto non dovranno essere necessariamente "realistiche" e/o di contenuto medico-scientifico.

Art. 4 Le foto dovranno essere in bianco e nero, accompagnate da didascalia, nome, cognome, recapito postale, telefono, e-mail e qualifica dell'autore, e dalla liberatoria firmata dal soggetto eventualmente fotografato.

Art. 5 Le foto potranno essere fornite sia in formato a stampa (in 2 copie) sia digitale. Il formato di quelle a stampa dovrà essere 18X24; la risoluzione minima di quelle digitali dovrà essere 1280X1024 a 300 DPI.

Art. 6 Le foto in formato a stampa dovranno essere inviate al seguente indirizzo postale:
Concorso fotografico Bollettino d'Informazione sui Farmaci
"Fotografare la ricerca"
c/o Il Pensiero Scientifico Editore
Via Bradano 3/c - 00199 Roma

Le foto in formato digitale dovranno essere inviate al seguente indirizzo mail:
foto@bif-online.it
specificando in oggetto: "Fotografare la ricerca".

Art. 7 Il giudizio di qualità sulle foto sarà affidato ad una giuria composta da 5 esperti. Questi individueranno un vincitore e segnaleranno 50 foto meritevoli. L'esito del concorso verrà comunicato sul BIF, unitamente alla pubblicazione della foto vincitrice corredata da un commento della giuria. Sulla versione on line del BIF, oltre a quella vincitrice, verranno altresì pubblicate le foto menzionate come meritevoli.

Art. 8 Le foto partecipanti al concorso dovranno pervenire **entro e non oltre il 31 ottobre 2006**.

Art. 9 L'autore della foto vincitrice riceverà in premio una fotocamera digitale semiprofessionale. Agli autori delle 50 foto meritevoli verrà inviata in dono la tazza targata BIF.

Farmacoutilizzazione e spesa dei COXIB: dati italiani ed europei

Introduzione

Nel 2000 sono stati introdotti in commercio in Italia il rofecoxib e il celecoxib, i primi due principi attivi di una nuova classe di farmaci: gli inibitori selettivi della ciclossigenasi di tipo II (COXIB). L'attesa derivante dallo sviluppo di questi nuovi farmaci era basata sull'ipotesi che un'inibizione selettiva della COX-2 fosse in grado di migliorare il profilo di tollerabilità gastrointestinale degli antinfiammatori, mantenendo un'efficacia analoga a quella dei FANS convenzionali¹. Al riguardo, gli studi VIGOR e CLASS sono stati i due trial randomizzati di confronto con FANS convenzionali che hanno inizialmente supportato tale ipotesi sperimentale^{2,3}. Successivamente anche l'etoricoxib, il valdecoxib e il lumiracoxib hanno evidenziato risultati analoghi. Sulla base di tali studi, i COXIB sono stati introdotti in commercio in molti paesi, e in alcuni, tra cui l'Italia, sono stati posti in regime di rimborsabilità.

A fronte dei risultati registrati nel contesto degli studi sperimentali⁴, l'impiego nella pratica clinica dei COXIB ha fornito risultati, in termini di riduzione del rischio di gastrolesività, probabilmente inferiori rispetto alle attese^{5,6}. Inizialmente la loro introduzione ha determinato una rilevante modificazione della farmacoutilizzazione dei FANS convenzionali soprattutto in pazienti con patologie osteoarticolari croniche⁶.

Sul versante della tollerabilità cardiovascolare, il rofecoxib ha fatto emergere iniziali dubbi proprio sulla base di un'analisi di sottogruppo dello studio VIGOR, che ha evidenziato un incremento del 20% del rischio di infarto miocardico, rispetto ai pazienti trattati con naprossene³. Successivamente, una serie di studi di popolazione ha evidenziato risultati complessivamente a sostegno di un incremento del rischio, tra i pazienti esposti a rofecoxib, di eventi coro-

narici gravi⁷, di infarto del miocardio⁸, e di scompenso cardiaco congestizio⁹.

Il 30 settembre del 2004, la Merck Sharp & Dohme ha ritirato volontariamente dal commercio in tutto il mondo il rofecoxib (Vioxx®) sulla base dei risultati preliminari dello studio APPROVe¹⁰. Questo studio evidenzia un incremento statisticamente significativo del rischio di eventi tromboembolici in pazienti trattati continuamente con rofecoxib 25 mg per la prevenzione delle recidive di polipi intestinali.

Tale evento ha profondamente influenzato la farmacoutilizzazione dei COXIB, sollevando una maggiore attenzione nei confronti del rapporto

rischio-beneficio anche dei COXIB introdotti più recentemente. A ciò si aggiunge (7 aprile 2005) la sospensione della commercializzazione del valdecoxib da parte della Pfizer su richiesta dell'EMA, dopo poco meno di un anno di commercializzazione, sulla base del rischio di imprevedibili e gravi reazioni cutanee¹¹.

A fronte di tali eventi appare opportuno domandarsi come e se l'utilizzazione dei COXIB si sia modificata, anche rispetto ai FANS convenzionali, in Italia e in altre nazioni europee.

“L'impiego nella pratica clinica dei COXIB ha fornito risultati probabilmente inferiori rispetto alle attese”

Metodologia

Per rispondere alle domande poste è stata effettuata un'analisi sull'andamento temporale dei consumi e della spesa per l'intera classe dei COXIB e dei FANS convenzionali registrati nel database dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) a partire da gennaio del 2000 fino a luglio del 2005. L'analisi ha previsto l'estrazione dei dati relativi alla categoria ATC dei COXIB (M01AH) e dei FANS convenzionali (tutta la M01A esclusa la categoria M01AH). La serie storica dei dati di consumo (espressi in DDD ogni 1000 abitanti die) e la spesa per mese sono state analizzate mediante un modello moltiplicativo

(metodo Census I) volto a isolare la componente tendenziale da quella dipendente da variazioni stagionali e irregolari. I dati di spesa sono relativi alla spesa farmaceutica territoriale a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Successivamente è stata analizzata la spesa pro capite pesata per regione negli anni che hanno preceduto gli eventi regolatori di ritiro/sospensione del rofecoxib/valdecoxib rispetto al 2005.

Considerando i dati europei che confluiscono nell'OsMed, sono stati estratti il numero di confezioni consumate e la spesa per COXIB in Italia, Germania, Francia, Spagna e Inghilterra, relativi agli anni 2004 e 2005. Sulla base della numerosità della popolazione nei paesi considerati (fonte Eurostat), è stato calcolato sia il numero di DDD ogni 1000 abitanti die, sia la densità di spesa (la spesa ogni 1000 abitanti die) in ciascuno di questi paesi.

Risultati

Nelle figure 1 e 2 sono illustrati i consumi e la spesa a carico del SSN per FANS e COXIB. L'introduzione in commercio durante il 2000 del rofecoxib e del celecoxib è stata associata ad una progressiva riduzione dei consumi per FANS convenzionali, visibile soprattutto durante il 2002 (figura 1). Come si può notare, il consumo dei FANS in termini di DDD/1000 abitanti die è notevolmente superiore a quella per COXIB, tuttavia, a partire dalla seconda metà del 2003, l'andamento tendenziale dei FANS convenzionali evidenzia un lieve incremento. Parallelamente, l'introduzione in commercio dell'etoricoxib e del valdecoxib determina un ulteriore notevole incremento dei consumi dei COXIB durante la prima parte del 2004.

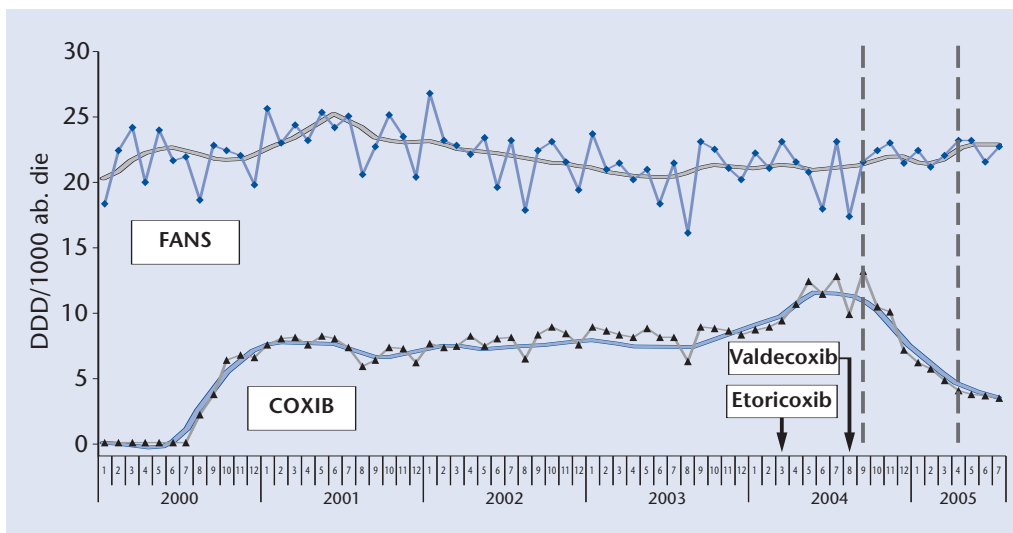


Figura 1 – Andamento temporale dei consumi per FANS e COXIB.

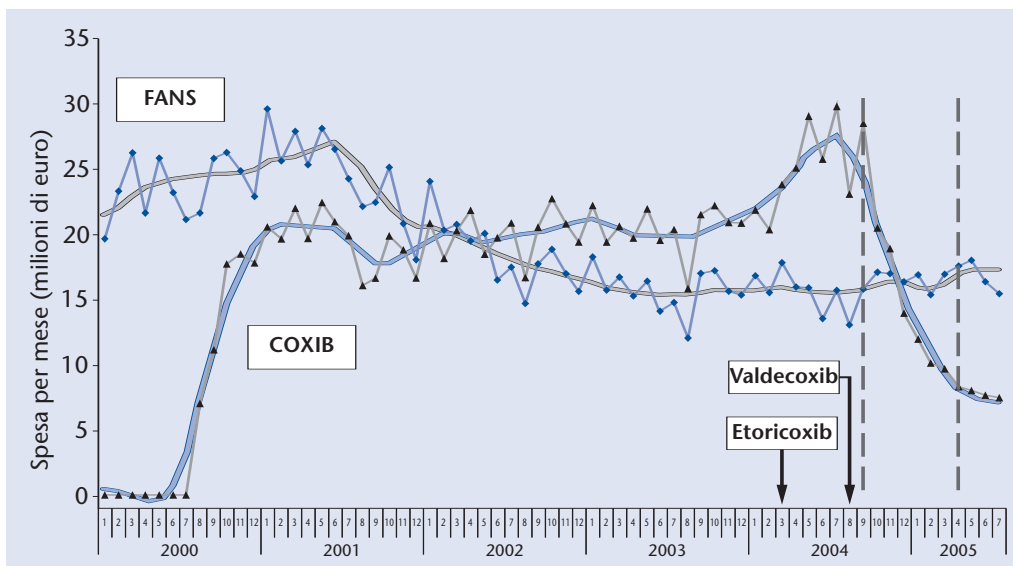


Figura 2 – Andamento temporale della spesa farmaceutica territoriale a carico del SSN per FANS e COXIB.

Alla fine di settembre 2004 (prima linea tratteggiata) si verifica il ritiro dal commercio del rofecoxib, con la conseguente repentina riduzione dei consumi della classe dei COXIB, in quel momento rappresentata da celecoxib, etoricoxib e valdecoxib. Nell'aprile del 2005 (seconda linea tratteggiata), la sospensione della commercializzazione del valdecoxib determina una ulteriore riduzione dei consumi, che si assestano ad un livello pari a circa la metà di quello presente prima del ritiro dal commercio del rofecoxib.

Si deve tuttavia precisare che sulla diminuzione dei consumi dei COXIB potrebbe aver influito anche la nuova versione della nota AIFA 66, entrata in vigore alla fine del 2004, che limita ulteriormente rispetto al passato le indicazioni per le quali i COXIB possono essere prescritti a carico del SSN.

Sul versante della spesa, l'introduzione in commercio dei primi COXIB ha determinato una spesa aggiuntiva che in pochi mesi ha raggiunto circa 20 milioni di euro, poco inferiore alla spesa per i FANS convenzionali, nonostante il consumo minore delle nuove molecole. Con l'introduzione della normativa sui farmaci generici (tra cui molti FANS convenzionali), dopo il gennaio del 2002 si assiste ad una notevole riduzione della spesa per FANS, mentre la spesa per COXIB continua a crescere. In particolare, cresce in modo più accentuato dopo l'introduzione dell'etoricoxib e del valdecoxib, per tornare (successivamente al ritiro dal commercio del rofecoxib, prima, e del valdecoxib, dopo) ad un livello inferiore (pari a circa 7 milioni di euro) a quello dei FANS convenzionali, che nel frattempo si è stabilizzata ad oltre 15 milioni di euro.

Per quanto concerne in particolare la spesa regionale per COXIB, nella maggior parte delle regioni, dal 2002 al 2004, si assiste ad un progressivo incremento della spesa pro capite pesata, in particolare durante il 2004, ossia in corrispondenza dell'introduzione dell'etoricoxib e del valdecoxib. L'Abruzzo e l'Umbria rappresentano una eccezione rispetto a questo andamento complessivo. Successivamente al ritiro dal commercio del rofecoxib prima e del valdecoxib poi, oltre alla prevedibile riduzione della spesa pro capite, si è osservato che le differenze regionali tendono ad

attenuarsi, come se i comportamenti prescrittivi e la domanda di COXIB abbiano teso ad omologarsi in tutta Italia.

In figura 3 è illustrata la spesa farmaceutica territoriale (comprensiva dell'acquisto privato da parte del cittadino) per COXIB nel 2005 rispetto al 2004, in diversi paesi europei. Durante il 2004 in Italia, Germania e Inghilterra erano in commercio tutte le molecole di COXIB, mentre in Francia e in Spagna erano disponibili solo il rofecoxib e il celecoxib. Le nazioni con il maggiore consumo di COXIB nel 2004 erano l'Italia e la Francia, seguite da Inghilterra, Germania e Spagna. In seguito agli eventi regolatori in questione, in Inghilterra si è registrata la maggiore riduzione (circa l'83%) dei consumi di COXIB, mentre in Italia quella inferiore (circa il 60%).

Durante il 2004, l'Italia è al primo posto non solo come consumi ma anche come spesa, seguita da Inghilterra, Francia, Germania e Spagna. La Francia è la nazione che ha registrato la riduzione maggiore della spesa (-85%) e l'Italia la minore (-63%).

Attualmente l'Italia presenta la spesa ogni 1000 abitanti die più alta tra le nazioni considerate, pari a €

5,27. Tale spesa è maggiore del 13% rispetto alla spesa inglese (€ 4,66), del 63% rispetto a quella tedesca (€ 3,24), del 173% rispetto a quella francese (€ 1,93) e del 322% rispetto alla spesa spagnola (€ 1,25).

In sintesi, la maggiore spesa dell'Italia rispetto ai paesi considerati è sostanzialmente attribuibile al maggiore consumo di questa classe di farmaci.

Discussione

I risultati documentano l'impatto che il ritiro dal commercio del rofecoxib e la sospensione della commercializzazione del valdecoxib hanno avuto sui consumi e sulla spesa dei COXIB attualmente in commercio in Italia e in altre nazioni europee.

Tali eventi regolatori hanno modificato la farmacoutilizzazione dei COXIB, sia per effetto di una restrizione delle possibilità d'impiego di questi farmaci intimata dall'EMEA (in Italia ricordiamo anche la nuova - più restrittiva - versione della nota 66), sia per effetto di una diffusa informazione rivolta al medico e, attraverso i mass media, al paziente.

“Attualmente l'Italia presenta la spesa (per COXIB) ogni 1000 abitanti die più alta tra le nazioni considerate”

Sulla base delle indicazioni regolatorie, in Italia, i COXIB dovrebbero essere utilizzati soprattutto in pazienti a maggior rischio di gastrolesività da FANS convenzionali o affetti da patologie osteoarticolari gravi, pertanto dopo il ritiro dal commercio del rofecoxib e del valdecoxib, il consumo dei FANS convenzionali avrebbe dovuto mostrare un incremento. Al contrario, quest'analisi non evidenzia una modificazione rilevante del consumo di FANS convenzionali (figura 1).

Sul versante del confronto europeo, l'Italia ha evidenziato un comportamento notevolmente diverso rispetto alle altre nazioni, anche rispetto

a quelle in cui era disponibile lo stesso numero di molecole presenti in Italia (Germania e Inghilterra). Tale fenomeno non è spiegabile sulla base delle differenze demografiche di queste nazioni rispetto all'Italia; infatti, anche attribuendo circa il 60% dei consumi dei COXIB alla fascia di popolazione con più di 60 anni¹², le differenze nei consumi tra i paesi europei esaminati rimangono sostanzialmente immutate, con l'Italia al primo posto.

In conclusione, considerati i recenti documenti EMEA sulla tollerabilità cardiovascolare e in attesa della produzione di ulteriori evidenze scientifiche, i COXIB potrebbero richiedere una rivalutazione

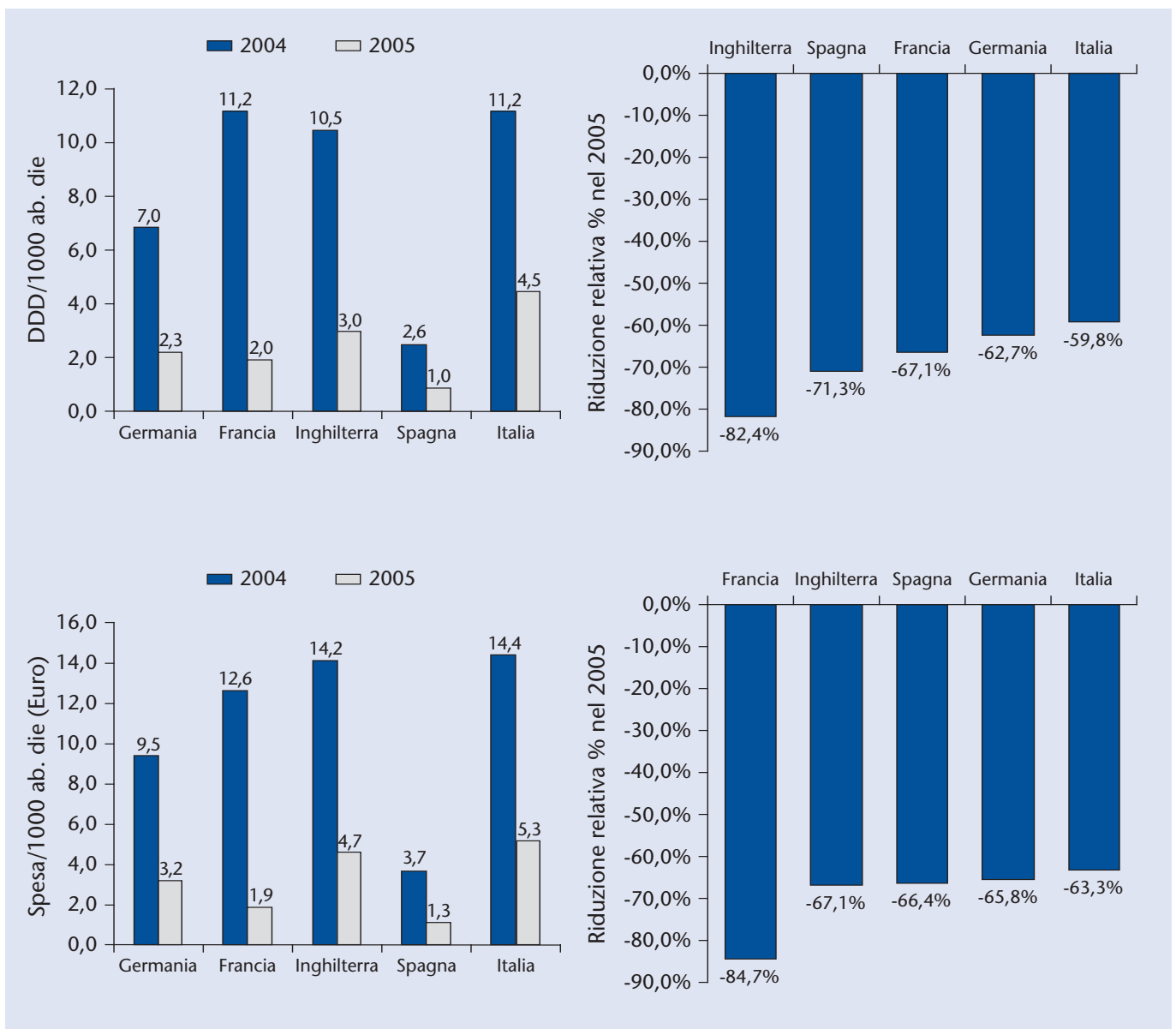


Figura 3 – Analisi europea della spesa farmaceutica territoriale e dei consumi per COXIB.

del rapporto tra spesa per il SSN e i potenziali benefici, a maggior ragione se si considerano le peculiari modalità di utilizzazione in Italia rispetto agli altri paesi europei. [bif](#)

Bibliografia

1. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-42.
2. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
4. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 948-58.
5. Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 331: 1310-6.
6. Russo P, Capone A, Attanasio E, et al. Pharmacoutilsation and costs of osteoarthritis: changes induced by the introduction of a cyclooxygenase-2 inhibitor in clinical practice. *Rheumatology* 2003; 42: 879-87.
7. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, et al. COX-2 selective non-steroidal anti inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360: 1071-3.
8. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068-73.
9. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363: 1751-6.
10. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102.
11. Agenzia Italiana del Farmaco. Dichiarazione dell'EMEA sulla sospensione d'uso di Bextra®. www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.98041.1138873775095.pdf?id=111.98047.1138873775157 (ultimo accesso verificato il 30 marzo 2006).
12. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale anno 2004. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2005.

a proposito di...

Femara® e Aridimex®

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), in riferimento ad una serie di quesiti pervenuti all'Agenzia Italiana del Farmaco, precisa che per la prescrizione delle specialità medicinali Femara®, a base di letrozolo, e Aridimex®, contenente anastrozolo, è necessaria la redazione del piano terapeutico per tutte le corrispettive indicazioni terapeutiche autorizzate.

Inoltre, la CTS sottolinea che le disposizioni di cui alle determinazioni n° 197 e n° 198 del 9 febbraio 2006 (G.U. N. 41/06), riferite alle specialità in oggetto, devono essere considerate non retroattive. Pertanto, ai pazienti già in trattamento alla data di entrata in vigore delle suddette determinazioni, è consentito proseguire la terapia secondo le modalità in essere. Tali pazienti dovranno dotarsi di piano terapeutico in occasione del primo controllo successivo all'entrata in vigore delle determinazioni.


Informazione indipendente

Esiste una stretta relazione tra la qualità dell'assistenza sanitaria erogata e la circolazione, tra gli operatori sanitari, delle informazioni sulle nuove conoscenze prodotte dalla ricerca e dalla comunità medica internazionale.

Tale relazione non è forse diretta quanto si vorrebbe o si potrebbe immaginare, poiché nella realtà risulta influenzata da diverse variabili, come le note difficoltà di trasferimento delle nuove acquisizioni nella pratica clinica e il non sempre soddisfacente livello di indipendenza e trasparenza dell'informazione circolante.

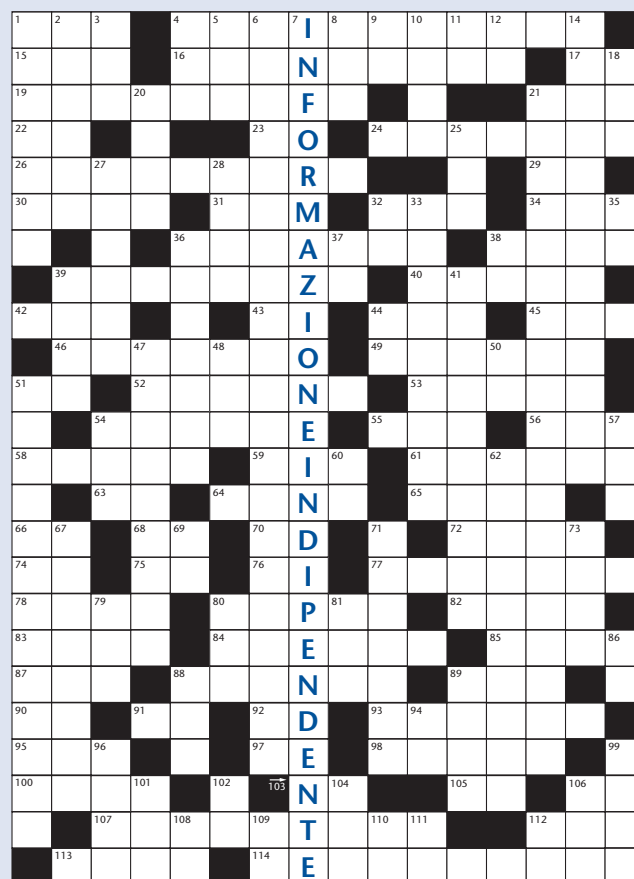
Questo è vero soprattutto per quanto riguarda i farmaci: una corretta informazione indipendente sui farmaci è un fattore essenziale per una pratica clinica efficiente. Sebbene tutto ciò appaia scontato, non è semplice focalizzare bisogni e limiti che impediscono l'accessibilità ad un'informazione indipendente: un punto nodale è la necessità di differenziare nettamente l'informazione trasparente e scientificamente valida dalla promozione dell'industria e dalle strategie di mercato.

Questi temi sono da tempo al centro del dibattito creatosi intorno alle proposte di revisione del D.lgs. 541 del 1992. Quest'ultimo è stato recentemente aggiornato dal recepimento del Codice Comunitario, e regola più che altro la pubblicità e le attività promozionali sul farmaco. In questo senso esso offre dei riferimenti per l'informazione indipendente, dettando soprattutto come deve essere il suo esatto "negativo" ossia una corretta informazione di parte. Ciò non significa che una informazione scientifica utile all'operatore sanitario sia "contro-informazione", ma una informazione ed una comunicazione a carattere pubblico che rispondano alle esigenze ed agli obiettivi del Servizio Sanitario Nazionale. L'informazione deve essere individuata come uno strumento strategico e di governo per la razionalizzazione dell'utilizzo dei farmaci; tale strumento deve esplicarsi attraverso la possibilità di finanziare progetti di informazione e formazione specifici utili a *osservare*, *comunicare* e quindi *in-formare* gli operatori della salute riguardo il pianeta "farmaco". Questo rientra nei mandati dell'A-

genza Italiana del Farmaco che, attraverso l'istituzione di un apposito fondo, cerca di assicurare a cittadini, operatori sanitari, associazioni di malati, un'informazione indipendente e corretta mirata a promuovere un impiego appropriato dei farmaci, orientare il processo delle scelte terapeutiche e favorire l'aggiornamento degli operatori sanitari. 

Per saperne di più

- Etica dell'informazione indipendente sui farmaci. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2003; 3-4: 113-7.
- D.Lgs del 30/12/1992 n° 541 pubblicato su S.O. – G.U. 11/01/1993 Serie Generale n° 7.
- La nuova Agenzia Italiana del Farmaco. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2004; 2: 49-50.



Pietro Dri

ORIZZONTALI

- 1 Titoli di stato
- 4 Un'esigenza sentita da tutti i medici
- 15 Le pari di chiara
- 16 Lo è un'articolazione
- 17 Ossido d'azoto
- 19 Mitici esseri fatti rivivere nella saga di Harry Potter
- 21 I gas nocivi delle bombolette spray
- 22 Iniziali di Ampère
- 23 La prima nota
- 24 Diede i natali a un famoso Cino
- 26 Svuotare
- 29 Nota bene
- 30 Gatti domestici
- 31 Già latino
- 32 Sono transaminasi
- 34 Divertente inglese
- 36 La vertebra che prende il nome da un gigante che palleggia con la terra
- 38 Recipienti in terracotta
- 39 Giocatori di riserva
- 40 Uomo politico e generale ateniese
- 42 Male da bambino
- 43 Unità internazionali
- 44 Il sistema sanitario pubblico
- 45 Tra Mao e Tung
- 46 Richiesto con energia
- 49 Possono essere primi o piccoli
- 51 Due terzi di sei
- 52 C'è quella dentale
- 53 Serve per il pasto opaco
- 54 Sostanza indivisibile in Leibniz
- 55 Il celebre istituto di tecnologia di Boston
- 56 Non tutto codifica
- 58 Nari cavalline
- 59 Precedeva alalà
- 61 Il de Rubempré protagonista delle Illusioni perdute
- 63 L'iridio in sigla
- 64 Prefisso per naso
- 65 Ferro d'oltremarica
- 66 Rame
- 68 Iniziali dell'autore della Colonna infame
- 70 Fede avocalica
- 72 Lancia
- 74 Artrite reumatoide

- 75 Si può trattare con farmaci antiaritmici
- 76 Estremi di arti
- 77 Febbre descritta da Bruce
- 78 Vicini di casa dei bastoncini
- 80 Mitici uccelli dell'Odissea
- 82 Ventiquattr'ore fa
- 83 Vulcano d'isola
- 84 Nell'addome c'è grande e piccolo
- 85 Lo è il Madrid
- 87 Precede formina in un antidiabetico
- 88 Franare senza fine
- 89 Insieme (abb.)
- 90 Articolo spagnolo
- 91 Congiunzione ipotetica
- 92 Un disco d'oggi
- 93 Paese in provincia di Verona
- 95 Antica con sole pari
- 97 In Exemplum
- 98 Una conifera
- 100 Unità di misura della pressione
- 103 Non Trasmissibile
- 105 Pronome personale maschile
- 106 Iniziali di Addis, quello della conta
- 107 La spinta promozionale delle aziende farmaceutiche
- 112 Aureolato in breve
- 113 Non può mangiarlo chi ha la celiachia
- 114 Sono farmaci per bambini

VERTICALI

- 1 Il più noto è quello ottico
- 2 Idonei
- 3 Dopo tip
- 4 Aggettivo in breve
- 5 Giro senza fine
- 6 Il volume dell'AIFA dedicato alle terapie (5 parole)
- 7 L'impegno dell'AIFA nella comunicazione di notizie sui farmaci**
- 8 Tutti ricordano quelli di Capua
- 9 Prefisso per "di nuovo"
- 10 Le cercava fra Galdino nei Promessi sposi
- 11 Ancona
- 12 Monarca

- 14 Pratica mutilante solo femminile
- 18 Il suo fegato è usato per il fois gras
- 20 Vasi di pelle per liquidi
- 21 Possono minare il rapporto di fiducia tra medico e paziente (3 parole)
- 25 Una partita a tennis
- 27 Acciaio poetico
- 28 Veloce come la scimmia di Tarzan
- 32 Mezzo atto
- 33 Lo sono gli allergici
- 35 Particella pronominale atona
- 36 Chetone semplice che può aumentare nei bambini piccoli
- 37 Né no né sì
- 38 La lingua francese del sì
- 39 Comprendono la Tarpea
- 41 Artificiosi
- 44 La sclerosi a placche
- 47 Quella addominale svela i calcoli di colesterolo
- 48 La moglie di Giove
- 50 Antica città dei Caldei
- 51 Con successo
- 54 A me parigino
- 57 Prima di Arbor
- 60 Ha un direttore generale
- 62 Afflitto
- 67 Epitelio vescicale
- 69 Avversativo
- 71 Assenza congenita dell'utero
- 73 Argento o continente
- 79 Numero di casi da trattare
- 80 Manovra in pari
- 81 Diminutivo femminile
- 86 Non qui
- 88 Volume espiratorio forzato
- 89 Trattati di intestino tenue
- 94 Le iniziali del Bellini che descrisse i tubuli renales recti
- 96 Può essere impropria
- 99 Non malati
- 101 La televisione di stato
- 102 Va bene
- 104 Tre volte al giorno nelle prescrizioni
- 106 La più diffusa tomografia
- 108 Retro Sternale
- 109 Pepe in centro
- 110 La metà degli anni
- 111 Simbolo del gallo
- 112 Siena

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					
						<input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> 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:				
In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19						RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/__					
						RISOLUZIONE CON POSTUMI MIGLIORAMENTO REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA DECESSO IL __/__/__ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta NON DISPONIBILE					
10	AZIONI INTRAPRESE (specificare):										
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: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		
17. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?			A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		
18. IL FARMACO È STATO RIPRESO?			A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no		
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?			A: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			B: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no			C: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> 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						
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA				<input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> ALTRO							
26 DATA DI COMPILAZIONE				<input type="checkbox"/> NOME E COGNOME <input type="checkbox"/> INDIRIZZO <input type="checkbox"/> TELE E FAX							
				<input type="checkbox"/> E-MAIL							
27 FIRMA DEL SEGNALATORE				28 FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA							
28	CODICE ASL				29 FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA						

La guida alla compilazione è consultabile on line all'indirizzo www.agenziafarmaco.it



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: $[EER - CER]$.

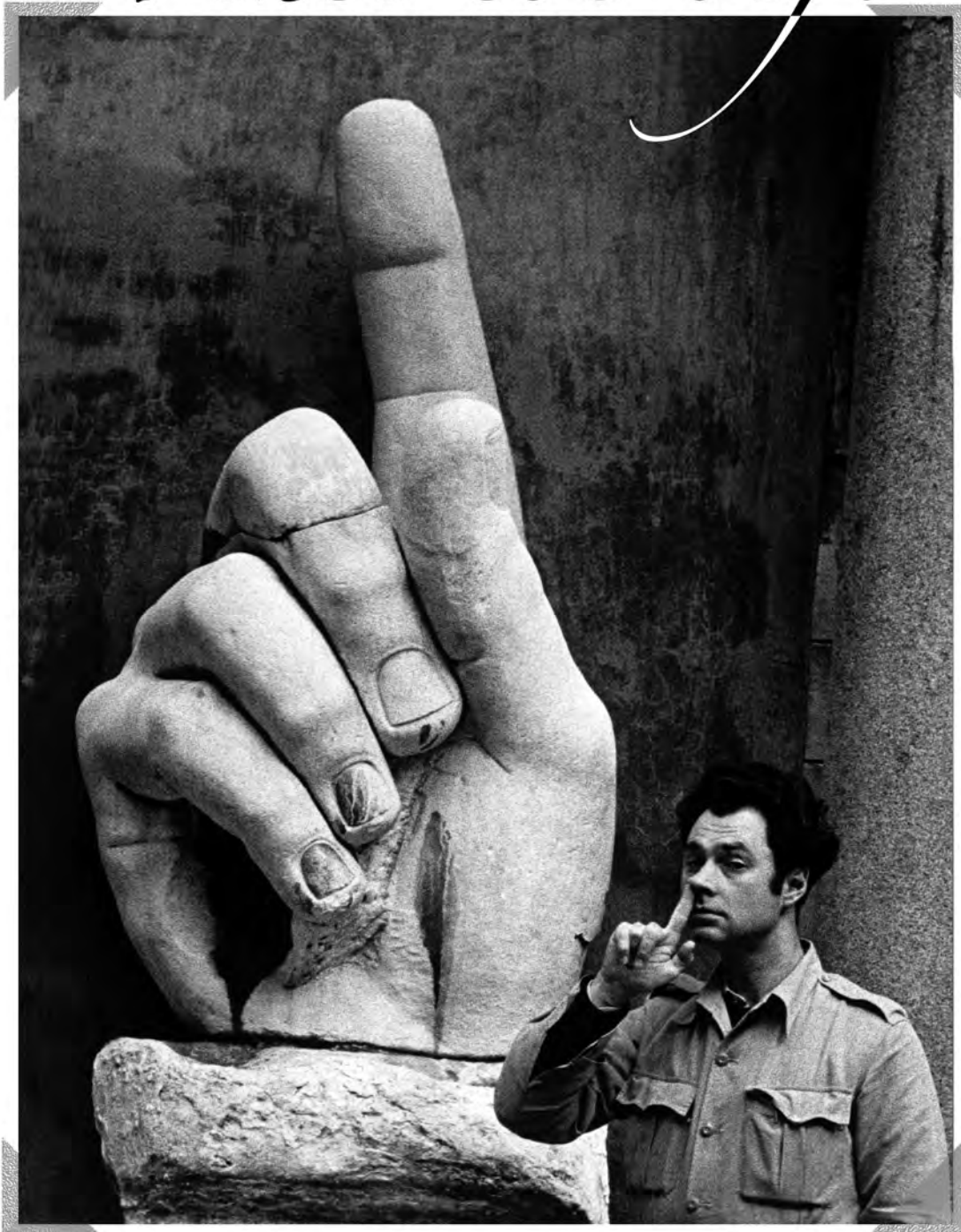
NNH (Number Needed to Harm)

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: $[EER - CER]/CER$.

Vinci col bif!



FOTOGRAFARE LA RICERCA

**Al vincitore una fotocamera digitale.
Alle fotografie selezionate come meritevoli
la mug targata Bif!**



bif

lancia un secondo concorso fotografico per sensibilizzare i lettori sul concetto di ricerca, attraverso gli scatti fotografici di quanti seguono la rivista. È richiesto l'invio di due fotografie in bianco e in nero, accompagnate da una didascalia, dalla qualifica dell'autore e dalla liberatoria firmata dal soggetto eventualmente fotografato. Le foto partecipanti al concorso dovranno pervenire entro e non oltre il 31/10/2006. Per maggiori informazioni consultare il regolamento a pag 88 di questo numero del bif.