

La comunicazione del rischio dei farmaci: variabile critica per l'appropriatezza prescrittiva

No medicine is 100% safe for all people in all circumstances
World Health Organization

Per arrivare a decisioni terapeutiche ottimali, i professionisti sanitari devono soppesare attentamente rischi e benefici di un medicinale prima di utilizzarlo nella pratica clinica. In modo particolare, il medico dovrebbe esaminare tutte le evidenze scientifiche relative al rapporto tra efficacia ed effetti avversi delle varie opzioni terapeutiche disponibili e scegliere quella con il profilo rischio-beneficio più vantaggioso per ciascun paziente.

Però, al momento dell'immissione in commercio di un farmaco, ci si imbatte sempre nella gestione di una variabile critica: l'insufficiente conoscenza dei rischi associati all'uso del farmaco stesso.

"Qual è il reale profilo di sicurezza dei farmaci? e quale il reale bilancio rischio-beneficio del trattamento farmacologico scelto?" sono i due interrogativi imposti dall'"inadeguata conoscenza del rischio".

La comprensione dei rischi di un farmaco, componente critica di qualsiasi processo decisionale terapeutico, non è statica. Si tratta infatti di un processo dinamico che individua importanti informazioni relative alle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche del medicinale nelle prime fasi dello sviluppo preclinico, quantifica reazioni avverse comuni negli ultimi stadi della sperimentazione clinica ed identifica effetti avversi meno frequenti, ma clinicamente più rilevanti spesso soltanto nel periodo post-marketing.

È ormai risaputo che le modalità di conduzione dei trial clinici non permettono di evidenziare eventi avversi rari, ritardati o associati all'uso protratto del farmaco in questione. A complicare ulteriormente il quadro delle incertezze si aggiunge la procedura registrativa accelerata, che, se da un lato permette un accesso alle innovazioni terapeutiche, di contro si accompagna a risultati poco attendibili in termini di valutazione dei rischi delle terapie farmacologiche.

La precoce individuazione delle reazioni avverse associate ai medicinali, strategia necessaria a garantire la sicurezza dei pazienti e migliorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci, è quello che viene definito 'risk management'. Per questo sono necessari ed imprescindibili: comunicazioni tempestive sulle nuove evidenze di rischio, attenta valutazione dei dati di efficacia raccolti nel post-marketing, idonei strumenti per l'applicazione dei nuovi inter-

venti. Ai sistemi di farmacovigilanza spetta fornire e diffondere le informazioni di sicurezza^{1,2}.

Gli strumenti della comunicazione dei rischi indotti da farmaci

La comunicazione di informazioni relative alla sicurezza dei farmaci è una responsabilità della sanità pubblica. Conseguentemente le autorità regolatorie in accordo alle aziende farmaceutiche modificano frequentemente i foglietti illustrativi inserendovi le nuove informazioni, ogni qualvolta ciò è opportuno.

In alcuni casi queste modifiche vengono apportate al foglietto illustrativo nella sezione "Avvertenze e precauzioni" per descrivere reazioni avverse gravi o clinicamente significative, oppure istruzioni pertinenti all'uso sicuro del farmaco, come un'interferenza con un test di laboratorio, interazioni farmacologiche o la necessità di monitoraggio.

In altri casi, è la sezione "Controindicazioni" quella variata al fine di illustrare specifiche situazioni cliniche nelle quali i rischi provocati dal farmaco non superano i benefici. Sebbene possano essere apportati cambiamenti anche ad altre parti del foglietto illustrativo, è evidente che avvertenze e controindicazioni dovrebbero avere un grosso impatto sulle decisioni prescrittive.

Oltre al foglietto illustrativo ed alla scheda tecnica, uno strumento essenziale di informazione assai più rapido è rappresentato dalle comunicazioni di sicurezza (*safety communications*), che consistono, come definito dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), nella diffusione di nuove evidenze inerenti al profilo rischio-beneficio dei farmaci tramite le "Direct Healthcare Professional Communications" (DHPCs) in Europa o le "Dear Healthcare Professional Letters" (DHPLs) negli Stati Uniti.

Le DHPC e DHPL vengono inviate direttamente agli operatori sanitari dalle Autorità regolatorie o dalle ditte farmaceutiche. È ovviamente un modo di portare rapidamente a conoscenza degli operatori sanitari nuove informazioni sui rischi dei farmaci.

Perché una *safety communication* sia efficace, deve essere non solo tempestiva, ma anche capace di modificare pratiche cliniche ormai consolidate, incentivare il corretto uso dei farmaci, ridurre i comportamenti rischiosi, promuovere prassi che migliorano il profilo di sicurezza.

Impatto delle comunicazioni di sicurezza nella pratica clinica

Risulta evidente quindi che, oltre alla segnalazione delle reazioni avverse da farmaco, la diffusione delle comunicazioni di sicurezza propone spesso una modifica del comportamento nell'uso del farmaco.

Purtroppo, accade spesso, a causa delle diverse tempistiche e contenuti delle *safety communication*, che si verificano divergenze a livello delle modalità di impiego e della disponibilità di alcuni farmaci su scala mondiale: ad esempio, si evidenziano casi di principi attivi regolarmente in commercio in Europa, ritirati o con importanti restrizioni d'uso negli Stati Uniti (vale anche il

contrario), o ancora stessi medicinali con indicazioni terapeutiche e raccomandazioni d'impiego diverse nei vari Paesi.

A scopo esemplificativo viene riportata una tabella che indica i diversi contenuti e le tempistiche di comparsa delle DHPLs e DHPCs, per una classe di farmaci, che, in ragione della propria innovatività, viene frequentemente coinvolta in svariati *war-*

**TEMPI DI EMANAZIONE DI DHPCs NELL'UNIONE EUROPEA E DHPLs NEGLI STATI UNITI
PER GLI ANTICORPI MONOCLONALI ANTITUMORALI TRA IL 1995 E IL 2012**

| Farmaco | Data approvazione farmaco | DHPCs nell'Unione Europea | Data DHPC | Tempo fino alla DHPC, anni |
|-------------------------|---------------------------|--|-------------------|----------------------------|
| Bevacizumab (Avastin) | Gennaio 2005 | Fistola tracheoesofagea | 8 maggio 2007 | 2,3 |
| | | Anemia emolitica microangiopatica da uso combinato di bevacizumab e sunitinib in pazienti con carcinoma renale | 14 luglio 2008 | 3,5 |
| | | Reazioni da ipersensibilità e reazioni da infusione | 29 aprile 2010 | 5,3 |
| | | Osteonecrosi della mandibola in pazienti trattati precedentemente o contemporaneamente con bifosfonati | 30 novembre 2010 | 5,9 |
| Panitumumab (Vectibix) | Settembre 2006 | Reazioni gravi di ipersensibilità (es. anafilassi e angioedema) | Aprile 2010 | 3,6 |
| | | Casi gravi di cheratite e cheratite ulcerativa | 13 maggio 2011 | 4,8 |
| | | Determinare lo status di KRAS prima della terapia | 21 novembre 2011 | 5,2 |
| | | Reazioni dermatologiche gravi con complicazioni infettive | 16 luglio 2012 | 5,8 |
| Rituximab (Mabthera) | Giugno 1998 | Sindrome da rilascio di citochine | Novembre 1998 | 0,5 |
| | | Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) | 7 novembre 2008 | 10,4 |
| | | Reazioni fatali da infusione in pazienti con artrite reumatoide | Agosto 2011 | 13,2 |
| Trastuzumab (Herceptin) | Agosto 2000 | Cardiotossicità in combinazione con antracicline e necessità di monitoraggio cardiaco | 19 giugno 2001 | 0,9 |
| Farmaco | Data approvazione farmaco | DHPLs negli Stati Uniti | Data DHPL | Tempo fino alla DHPL, anni |
| Bevacizumab (Avastin) | Febbraio 2004 | Eventi tromboembolici arteriosi | 12 agosto 2004 | 0,5 |
| | | Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile | 25 settembre 2006 | 2,5 |
| | | Fistola tracheoesofagea | 21 aprile 2007 | 3,1 |
| | | Anemia emolitica microangiopatica da uso combinato di bevacizumab e sunitinib in pazienti con tumori solidi | 14 luglio 2008 | 4,5 |
| Brentuximab (Adcetris) | Agosto 2011 | PML e tossicità polmonare | 13 gennaio 2012 | 0,4 |
| Cetuximab (Erbix) | Febbraio 2004 | Ipomagnesemia, reazioni da infusione | 14 settembre 2005 | 1,6 |
| Gemtuzumab (Mylotarg) | Maggio 2000 | Nessun miglioramento nel beneficio clinico, aumentato numero di decessi | 21 giugno 2010 | 10,1 |
| Ipilimumab (Yervoy) | Marzo 2011 | Reazioni avverse immuno-mediate gravi e fatali | 6 aprile 2011 | 0,2 |
| Rituximab (Rituxan) | Novembre 1997 | Gravi effetti avversi da infusione | 19 novembre 1998 | 1,0 |
| | | Riattivazione epatite B con epatite fulminante correlata | 8 ottobre 2004 | 6,9 |
| | | PML fatale in pazienti con artrite reumatoide | 11 settembre 2008 | 10,9 |
| Trastuzumab (Herceptin) | Settembre 1998 | Ipersensibilità, reazioni da infusione e reazioni polmonari | 3 maggio 2000 | 1,6 |



ning, cioè gli anticorpi monoclonali antitumorali. Dal confronto delle tempistiche statunitensi ed europee nella emissione delle *safety communications*, si riscontra una differenza di comportamento tra FDA e EMA. Negli USA il 69% delle comunicazioni compare nei primi cinque anni di commercializzazione, in un tempo medio di 3,8 anni. In Europa, nello stesso periodo, compare il 50% delle comunicazioni (periodo medio: 5,1 anni). Si osservano talvolta differenze anche nei contenuti delle comunicazioni emanate dalle due agenzie.

Altro aspetto importante riguarda l'implementazione delle *safety communications* nella pratica medica. Da una revisione sistematica³ è emerso che non tutte hanno avuto un effetto sostanziale sul comportamento prescrittivo dei medici.

In generale, la risposta dei professionisti sanitari ad un *warning* su

un grave rischio indotto da un medicinale dipenderà dal contesto in cui quest'ultimo viene impiegato. Nel caso in cui il farmaco sia efficace per trattare una grave patologia e non vi siano alternative terapeutiche, una riduzione nella prescrizione potrebbe non essere la risposta appropriata. Piuttosto, sarebbe opportuno discutere con i pazienti su rischi e benefici del trattamento ed effettuare un monitoraggio degli effetti avversi. Nei casi in cui esistono alternative terapeutiche, lo switch ad un altro farmaco potrebbe piuttosto rappresentare l'opzione appropriata per alcuni pazienti.

Dai dati emersi dalla revisione, si evidenzia invece che i medici hanno, ad esempio, evitato l'uso dei farmaci coinvolti negli 'alert' in tutte le categorie di pazienti, compresi quelli per cui essi sarebbero stati assolutamente appropriati. Viceversa, altri medici non hanno modificato le proprie abitudini prescrittive e hanno continuato a trattare anche quei pazienti in cui il medicinale doveva essere evitato.

Conclusioni

Il profilo di sicurezza di un farmaco non è definito al momento della sua messa in commercio, ma, al contrario, si costruisce passo dopo passo a partire dalla fase post-marketing. Il riconoscimento e la gestione dei problemi di sicurezza correlati all'uso dei farmaci si affida ad una segnalazione attenta e ripetuta delle reazioni avverse osservate, ed alla corretta e rapida diffusione di queste informazioni da parte delle Agenzie Regolatorie, ma queste comunicazioni dovrebbero essere meglio armonizzate tra i vari organismi competenti internazionali.

Inoltre è parimenti importante è l'implementazione di queste informazioni, cosa che non sempre si verifica. Le figure coinvolte nel processo di cura dei pazienti devono recepire tali informazioni come strumento di aggiornamento continuo e modificare i comportamenti prescrittivi. Senza tale modifica comportamentale il frutto della ricerca effettuata nell'ambito di farmacovigilanza e farmacoepidemiologia avrà uno scarso impatto nella pratica clinica.

Chiara Angellotti¹ e Paola Cutroneo²

¹Farmacia del Presidio Ospedaliero Centrale SS Annunziata, Taranto;

²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

BIBLIOGRAFIA

1. ES Weisbart, HE Greenberg, Toward safer prescribing: outpatient medication safety. *P&T* 2005; 30: 451-455.
2. European Medicines Agency, EMA/118465/2012, 26 July 2012. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XV – Safety communication.
3. Dusetzina SB et al., Impact of FDA drug risk communications on health care utilization and health behaviors. A systematic review. *Med Care* 2012; 50: 466-478.