

FARMACOVIGILANZA news

1



Editoriale

È la prima volta che la Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza (DGVMF) decide di realizzare una Newsletter esclusivamente dedicata alla Farmacovigilanza. Una scelta indispensabile e ormai ineludibile. La ragione di fondo scaturisce dal fatto che i tempi di registrazione dei farmaci si stanno progressivamente accorciando e deriva dalla consapevolezza che la sorveglianza dei medicinali, dopo la loro commercializzazione deve diventare parte integrante del processo registrativo per garantire un monitoraggio costante del profilo di beneficio-rischio nelle condizioni di utilizzo.

A partire dal 1998 la DGVMF ha messo in piedi un programma di iniziative nell'ambito dell'informazione sui farmaci che trova il suo primo atto nella riedizione del Bollettino d'Informazione sui Farmaci. In seguito si sono aggiunti altri strumenti quali *Clinical Evidence*, la *Guida all'Uso dei Farmaci*, la *Guida all'Uso dei Farmaci per i Bambini* ed il nuovo *Prontuario Farmaceutico Nazionale 2003* che hanno il comune obiettivo di supportare l'attività prescrittiva e terapeutica degli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri) in un'ottica di governo e razionalizzazione dell'utilizzo del farmaco.

La *newsletter* di *Farmacovigilanza* diventa, all'interno dello stesso programma, uno strumento utile all'operatore sanitario e specifico per le informazioni relative ai rischi legati all'utilizzo dei farmaci. Tali informazioni nascono e si concretizzano nell'ambito della farmacovigilanza che in Italia ha avuto un recente sviluppo a livello periferico. Questa nuova testata ha come principale obiettivo quello di restituire il dato relativo al rischio-farmaco agli operatori sanitari che aiutano a raccogliere, codificare e interpretare i segnali e gli eventi avversi legati all'utilizzo dei medicinali, ma anche a tutti i medici e farmacisti che devono pesare ogni giorno il beneficio/rischio degli interventi farmacologici. La somma di queste informazioni ha un riflesso diretto sulle schede tecniche dei farmaci, sulle linee guida per il corretto utilizzo dei medicinali ed in ultima analisi sulle informazioni da dare al paziente. Inoltre, molte informazioni sui rischi sono importanti anche per chi fa ricerca sulle nuove terapie e per chi, all'interno dei comitati etici, deve tenere conto dei rischi legati alla sperimentazione di terapie innovative.

Questa nuova *newsletter* di *Farmacovigilanza* comincia con un numero monotematico ma in genere raccoglierà, in un breve spazio, informazioni utili all'aggiornamento sul rischio di determinate aree terapeutiche. Sarà possibile anche dedicare degli spazi a comunicazioni di urgenza relativi alla precisazione di rischi che spesso vengono sovra o sotto dimensionati dalla stampa specialistica e non.

Dr. Nello Martini

In questo numero:

- | | |
|---|--|
| <p>2 Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS):
i risultati dei maggiori studi clinici</p> <p>4 La pagina del paziente</p> <p>5 I dati OsMed - Linee Guida a confronto</p> | <p>6 La sperimentazione clinica dei farmaci per la
Terapia Ormonale Sostitutiva.</p> <p>8 Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)</p> |
|---|--|

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) i risultati dei maggiori studi clinici

Nell'ultimo decennio, nei paesi occidentali, è aumentato l'uso della terapia ormonale sostitutiva (TOS) nelle donne in età post-menopausale e per questo motivo sono stati condotti diversi studi clinici per valutarne gli effetti a lungo termine sulle patologie cardiovascolari e le neoplasie. In particolare quattro studi WHI, HERS, EVTET, WEST hanno incluso più di 20.000 donne in post-menopausa, per un periodo medio di 4,9 anni.

RISULTATI OSSERVATI NELLE DONNE RANDOMIZZATE ALLA TOS VERSO PLACEBO

• aumento significativo di:

- cancro mammario (RR 1,27; IC 95%: 1,03-1,56);
- stroke (RR 1,27; IC 95%: 1,06-1,51);
- embolismo polmonare (RR 2,16; IC 95%: 1,47-3,18);

• riduzione significativa di:

- cancro colon rettale (RR 0,64; IC 95%: 0,45-0,92);
- frattura della testa del femore (RR 0,72; IC 95%: 0,52-0,98);

• **nessun aumento o riduzione significativa** di rischio per il cancro dell'endometrio (RR 0,76; IC 95%: 0,45-1,31) o per la patologia cardiaca coronarica (RR 1,11; IC 95%: 0,96-1,30).

I risultati degli studi clinici, riportati in sintesi, concordano con gli studi osservazionali per quanto riguarda il carcinoma mammario e del colon retto, l'embolismo polmonare e le fratture dell'anca, ma non riguardo la prevenzione della patologia coronarica, dove non dimostrano alcun beneficio.

PATOLOGIA CARDIACA CORONARICA. È stato osservato un pos-

sibile aumento di rischio nel primo anno di TOS e nessun beneficio terapeutico sia nelle donne con precedenti di patologia cardiaca coronarica che senza. Nessun prodotto per la TOS è autorizzato per la prevenzione della patologia cardiaca coronarica.

STROKE. È stato osservato un aumento di rischio nelle utilizzatrici della TOS. Nelle donne di età compresa tra i 50 e i 59 anni, in terapia per 5 anni, è stato registrato 1 caso in più di stroke ogni 1.000 in TOS; tra i 60 e i 69 anni i casi in più sono stati 4 ogni 1.000 in terapia. Il rischio, dunque, sembra aumentare con l'età.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO. Il rischio nelle non utilizzatrici di TOS (con età compresa tra i 50 e i 70 anni) è più alto di quello stimato negli studi osservazionali; il rischio assoluto nelle utilizzatrici di TOS è inoltre più alto all'inizio della terapia rispetto agli anni successivi.

CARCINOMA MAMMARIO. È stato confermato l'aumentato rischio di carcinoma mammario nelle utilizzatrici di TOS.

Women's Health Initiative (WHI)

Il gruppo di lavoro WHI ha esaminato rischi e benefici di possibili strategie volte a ridurre, in età post-menopausale, l'incidenza di patologie cardiache, di fratture e di neoplasie mammarie e colon retali. Tra il 1993 e il 1998, sono state arruolate 161.809 donne in post-menopausa, in varie indagini cliniche, che hanno valutato regimi alimentari a basso contenuto di grassi, supplementi di calcio e vitamina D e, in due studi, la TOS.

Studi clinici	Donne reclutate	Numero/ Follow-up (anni)	Tattamento attivo (per os/die)	Commenti
Women's Health Initiative (WHI)	Donne sane con utero intatto	16.608 / 5,2	0,625 mg estrogeno equino e 2,5 mg MPA	Multicentrico USA; terminato precocemente; principali risultati pubblicati
	Donne sane senza utero	10.739 / 8 (pianificati)	0,625 mg estrogeno equino	Multicentrico USA; conclusione prevista: 2005; ancora nessun risultato
Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)	Donne con precedenti patologie cardiovascolari	2.763 / 4,1	0,625 mg estrogeno equino e 2,5 mg MPA	Multicentrico USA; principali risultati pubblicati
Tromboembolism Trial (EVTET)	Donne con precedente VTE	140 / 1,3	2 mg estradiolo e 1 mg noretisterone acetato	Norvegia, terminato precocemente; risultati pubblicati
Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST)	Donne con precedenti di stroke	664 / 2,8	1 mg 17 B-estradiolo	Multicentrico USA; principali risultati pubblicati

The Lancet 2002; 360: 942-4



I 2 studi, multicentrici e randomizzati, relativi alla TOS hanno analizzato parallelamente 2 popolazioni; il primo è relativo alla TOS combinata estro-progestinica verso placebo in 16.608 donne sane con utero intatto, l'altro alla TOS con solo estrogeno equino in 10.739 donne sane senza utero. Lo studio relativo alla TOS combinata è stato interrotto precocemente (dopo un periodo di follow-up pari a 5,2 anni) e il 17 luglio 2002 JAMA ha pubblicato i risultati.

Gli obiettivi primari di questo studio erano la valutazione della patologia cardiaca coronaria (CHD) e del rischio di insorgenza del carcinoma mammario; quelli secondari, la valutazione dell'incidenza di fratture dell'anca, di cancro del colon-retto, di ictus, di embolia polmonare e di mortalità dovuta ad altre cause.

Lo studio è stato interrotto a causa dell'aumentato rischio di carcinoma mammario invasivo e di eventi cardiovascolari, soprattutto nel primo anno di terapia, nel gruppo in trattamento attivo rispetto al placebo. Il rischio di ictus e di embolismo polmonare è stato elevato, mentre i rischi di cancro del colon-retto, di carcinoma endometriale e di fratture dell'anca sono stati più bassi.

L'aumento di rischio assoluto per 10.000 anni/donna in seguito al trattamento ormonale è stato di 7 casi in più di patologia cardiaca coronarica, 8 di ictus, 8 di embolia polmonare, 8 di carcinoma mammario invasivo. Il beneficio assoluto per 10.000 anni/donna è stato di 6 casi in meno di cancro del colon-retto e di 5 in meno di fratture dell'anca. In totale, l'aumento di rischio di eventi avversi è stato di 19 casi per 10.000 donne durante il primo anno, 1 caso per 100 donne trattate per 5 anni e 2 casi per 100 donne trattate per 10 anni.

Dallo studio emerge che, nelle donne sane in età post menopausale trattate con terapia combinata estro-progestinica, i rischi prevalgono sui benefici.

Heart & Estrogen/progestin replacement study (HERS)

Si tratta di uno studio di prevenzione secondaria della malattia coronarica, che ha analizzato la relazione tra l'assunzione di estro-progestinici e il rischio di stroke in donne in post-menopausa. Sono state arruolate 2.763 donne con patologia cardiaca coronarica, randomizzate a ricevere dosi quotidiane di 0,625 mg di estrogeno equino coniugato più 2,5 mg di medrossiprogesterone acetato rispetto a placebo.

L'esito primario era l'incidenza di stroke e la mortalità da stroke durante un periodo medio di follow-up di 4,1 anni. Il numero di donne con stroke è stato confrontato con il numero di donne senza stroke. Un totale di 149 donne (5%) ha avuto 1 o più stroke, l'85% dei quali era di natura ischemica, con 26 decessi. La TOS non è stata associata al rischio di stroke non fatale (RR 1,18; IC 95%: 0,83-1,66), stroke fatale (RR 1,61; IC 95%: 0,73-3,55), o attacco ischemico

transitorio (RR 0,90; IC 95%: 0,57-1,42). Fattori predittivi indipendenti erano età, ipertensione, diabete, fumo di sigaretta, fibrillazione atriale.

È stato osservato un aumento significativo di eventi coronarici tra le donne trattate nel primo anno di studio ed un minor numero di eventi negli anni successivi (3-5).

Il 93% delle donne che avevano concluso lo studio sono state incluse in uno studio osservazionale di estensione (HERS II) della durata di 2,7 anni da cui è emerso che la TOS non riduce il rischio di eventi coronarici e il rischio tromboembolico è due volte maggiore nel primo anno di trattamento.

Tromboembolism Trial (EVETET)

Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha valutato 140 donne, di cui 71 hanno assunto 2 mg di estradiolo più 1 mg di noretisterone acetato e 69 placebo. L'obiettivo dello studio era quello di determinare se la TOS modifica il rischio di tromboembolismo venoso (VTE) in donne già ad alto rischio.

L'obiettivo primario era valutare il numero di episodi di tromboembolia venosa profonda o embolia polmonare. È stato necessario interrompere prematuramente lo studio per problemi emersi durante la sperimentazione (tutti entro i 261 giorni di trattamento): si sono verificati 8 casi (10,7%) di tromboembolismo tra le donne trattate contro 1 caso (2,3%) nel gruppo placebo.

Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST)

Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, di terapia con solo estrogeni (1 mg di 17-beta estradiolo al giorno) in 664 donne in post-menopausa (età media 71 anni) recentemente colpite da stroke ischemico o da attacco ischemico transitorio. L'obiettivo era quello di verificare se la TOS è in grado di ridurre il rischio di stroke e di decesso nelle donne a rischio cerebrovascolare.

Nel periodo medio di follow-up (2,8 anni) sono stati osservati 99 casi di stroke o di decesso tra le donne che assumevano estrogeni, 93 nel gruppo placebo. La terapia con estrogeni non riduce il rischio di morte (RR 1,2; IC 95%: 0,8-1,8) o il rischio di stroke non fatale (RR 1,0; IC 95%: 0,7-1,4). Le donne randomizzate per la terapia con estrogeni presentavano un rischio più alto di stroke fatale (RR 2,9; IC 95%: 0,9-9,0); gli stroke non fatali erano associati a minori perdite neurologiche e deficit funzionali.

Conclusioni: l'estradiolo non riduce la mortalità o la ricorrenza di stroke nelle donne in post-menopausa con malattia cerebrovascolare, perciò la terapia non dovrebbe essere prescritta per la prevenzione secondaria della patologia cerebrovascolare.

BIBLIOGRAFIA

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **288**:321-33.

Simon JA, Hsia J, Cauley JA, for the HERS Research Group. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; **103**:638-42.

Grady D, Herrington D, Bittner V, and Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-

up (HERS II). Cardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; **288**:49-57.

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, and Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II): Noncardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; **288**:58-66.

Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estro-

gen in venous thromboembolism trial (EVETET). *Thromb Haemost* 2000; **84**:961-67.

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; **345**:1243-49.

Valerie Beral, Emily Banks, Gillian Reeves. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; **360**:942-44.

Current Problems in Pharmacovigilance 2002; **28**:1-2.

Prescriber Update 2002; **23**(3):30-4.



Terapia ormonale sostitutiva

La rubrica sintetizza i principali messaggi utili alle donne in terapia ormonale sostitutiva (TOS). Medici e farmacisti possono utilizzare questo strumento d'informazione e distribuirlo alle pazienti.

Cos'è la menopausa?

La menopausa rappresenta un momento molto importante nella vita di ogni donna, ma anche difficile e delicato. Essa si verifica generalmente intorno ai 46-54 anni di età, quando l'ovaio cessa definitivamente la sua funzione, determinando la scomparsa delle mestruazioni e l'infertilità della donna.

Con quali sintomi si manifesta la menopausa?

I sintomi più frequenti con cui si manifesta la menopausa sono di vario tipo. Tra quelli vasomotori tipici della menopausa rientrano vampate di calore, sudorazione, aumento della pressione sanguigna: questi sintomi si presentano frequentemente durante la notte provocando insonnia e affaticamento. Altri sintomi legati alla menopausa sono di tipo urogenitale (secchezza vaginale e tendenza alle cistiti), metabolico (aumento dei livelli di colesterolo e del peso corporeo) e problemi di tipo psicologico come ansia, irritabilità, depressione, cali di memoria. Questi disturbi tendono a scomparire spontaneamente col tempo, raramente possono persistere per anni causando fastidi e disagio.

Cosa sono le terapie ormonali sostitutive (TOS)?

Con la menopausa nella donna si verifica una graduale diminuzione della produzione di estrogeni (ormoni femminili). Le terapie ormonali sostitutive cercano di supplire attraverso i farmaci alla fisiologica riduzione ormonale. I composti utilizzati comprendono generalmente formulazioni a base di soli estrogeni o di estrogeni e progestinici combinati.

A cosa serve la TOS?

La TOS effettuata per brevi periodi (meno di cinque anni) ha lo scopo di alleviare i fastidiosi sintomi associati alla menopausa qualora provochino uno stato di disa-

giò da moderato a grave. È stato dimostrato, infatti, che questo tipo di terapia ha un benefico effetto su questi disturbi migliorando la qualità della vita. La TOS viene prescritta anche per prevenire l'osteoporosi in donne particolarmente a rischio di fratture. In menopausa, infatti, la diminuzione di estrogeni favorisce l'osteoporosi poiché accelera la riduzione del contenuto minerale delle ossa. Prima di iniziare la terapia ormonale sostitutiva allo scopo di prevenire l'osteoporosi e quindi le fratture ossee, è indispensabile rivolgersi al medico per valutare l'opportunità di eseguire un test per il calcolo della densità minerale ossea.

Quali sono i rischi della TOS?

L'utilizzo della TOS, anche per brevi periodi di tempo, può essere associato a rischi quali coaguli ematici (in particolare in presenza di altri fattori di rischio come il fumo) o colecistite. In passato, la TOS veniva prescritta anche per la prevenzione di eventi cardiovascolari. In realtà, studi più recenti hanno dimostrato che queste terapie non proteggono le donne dalla malattia cardiaca o dall'ictus, anzi, al contrario, chi fa uso di queste terapie presenta un rischio leggermente più alto di eventi cardiovascolari. Può essere molto più utile a questo scopo migliorare lo stile di vita riducendo il fumo o il consumo di alcolici, praticare attività fisica, seguire un'alimentazione sana ponendo particolare attenzione al peso corporeo e ai livelli di colesterolo, tenere, se è il caso, il diabete sotto controllo. L'utilizzo a lungo termine di TOS può essere associato a un rischio maggiore di tumore al seno rispetto a chi non ne fa uso. Ciò deve essere tenuto in debita considerazione soprattutto dalle donne che presentano altri fattori di rischio di cancro al seno, ad esempio, se si sono già ammalate di

questo tumore in passato o hanno avuto parenti prossime affette dalla malattia. Il rischio inoltre aumenta con l'età. L'utilizzo della TOS incrementa inoltre il rischio di cancro all'endometrio, soprattutto se è a base di soli estrogeni. Pertanto, la terapia a base di soli estrogeni può essere seguita solo dalle donne che sono state sottoposte a isterectomia, le altre vengono normalmente trattate con terapia ormonale sostitutiva combinata, ciclica o sequenziale (estrogeni + progestinici).

Rivolgetevi al vostro medico

Se i sintomi della menopausa vi causano disagio o se desiderate intraprendere la TOS per prevenire le fratture dovute all'osteoporosi, rivolgetevi al vostro medico di fiducia o al ginecologo e non abbiate timore di rivolgergli tutte le domande che desiderate fare ed esponetegli i vostri dubbi. La TOS va iniziata solo dopo un'attenta valutazione individualizzata dei possibili rischi e benefici; in alcuni casi, il medico potrebbe consigliarvi altre terapie alternative più adatte alla vostra particolare situazione.

Quali controlli devono fare le donne già in terapia?

Le donne in TOS devono sottoporsi a regolari controlli per verificare la possibile comparsa di effetti indesiderati dovuti ai farmaci.

La tabella sottostante mostra quali sono i controlli che normalmente si raccomandano. Sarà il vostro medico a dirvi, in base alle vostre specifiche esigenze, quali controlli dovete fare e con quale frequenza.

Controlli per le donne che assumono farmaci per la terapia ormonale sostitutiva*

Controllo	Cadenza
Pressione arteriosa	Una volta al mese per i primi sei mesi e poi una volta l'anno
Trigliceridi, transaminasi, gamma G-T	Dopo tre mesi dall'inizio della terapia
Colesterolo	Dopo due anni dall'inizio della terapia
Mammografia	Ogni due anni
Ecografia dell'utero (solo se la paziente non è stata isterectomizzata)	Ogni due anni
PAP test	Ogni tre anni

*Fonte: Laboratorio per il cittadino competente CCM di Sassuolo e CEVEAS AUSL di Modena

BIBLIOGRAFIA

Patient Page. Hormone Replacement Therapy. *JAMA* 2002;288:916.

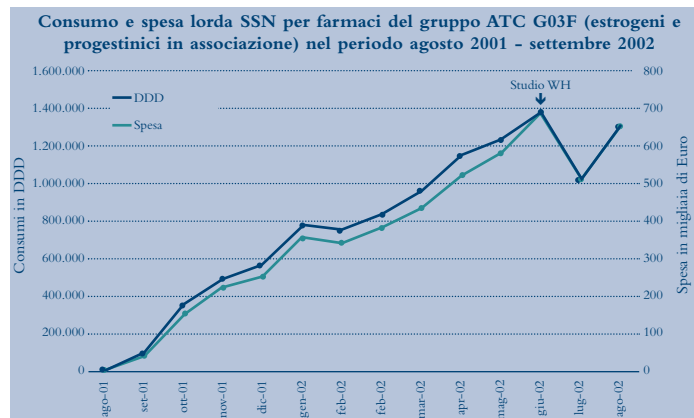
La Pagina del paziente - n. 2 del 2001. Io... donna in menopausa. Laboratorio per il cittadino competente - CCM di Sassuolo e CeVEAS AUSL, di Modena, disponibile sul sito: www.cevas.it (accessibilità verificata in gennaio 2003).

Ministero della Salute. Terapia Ormonale Sostitutiva, FAQ, disponibile sul sito: www.ministero.salute.it (accessibilità verificata in gennaio 2003).



Dati OsMed sul consumo dei farmaci estro-progestinici

Dall'esame dei dati dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) si osserva una progressiva crescita dei consumi di estrogeni e progestinici in associazione (gruppo ATC: G03F), a partire dal mese di agosto 2001. Come si può vedere dal grafico, tra i mesi di luglio e agosto 2002, dopo la pubblicazione dello studio WHI, i consumi hanno mostrato una flessione del 25,8%, che, tuttavia, ha subito un'inversione di tendenza già a partire dal successivo mese di settembre 2002, quando i consumi hanno nuovamente raggiunto livelli analoghi a quelli del mese di giugno 2002.



Alcuni dei principi attivi del gruppo ATC G03F con indicazione TOS rimborsati dal SSN nel periodo 2001-2002

- Estrogeni coniugati+Medrogestone
- Levonorgestrel+Estradiolo valerato
- Estradiolo+Didrogesterone
- Estradiolo valerato+ Medrossiprogesterone
- Medrossiprogesterone+Estrogeni coniugati
- Estradiolo+Noretisterone*
- Estradiolo+Levonorgestrel*
- Estradiolo emiidrato+Trimegestone*

* Attualmente rimborsati dal SSN (fascia A)

Linee Guida e raccomandazioni a confronto

Molte organizzazioni scientifiche, alla luce degli ultimi dati sulla Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS), hanno emanato delle raccomandazioni rivolte ai medici, o hanno aggiornato le loro linee guida. Di seguito abbiamo riportato un elenco di documenti reperiti sul sito Internet del National Guideline Clearing House (<http://www.guideline.gov>), che compara tra di loro le diverse linee guida contenute nella banca dati su un determinato argomento, o impostando una ricerca per parola chiave ("Hormone Replacement Therapy") o direttamente sui siti di associazioni mediche internazionali (ad es. American College of Gynecologists and Obstetricians, Australian Medical Association, Royal College of Obstetricians and Gynecologists, etc). Le informazioni fornite non pretendono di essere esaustive e servono come riferimento per ulteriori approfondimenti sulla TOS.

Linee guida o statement pubblicati da alcune importanti società scientifiche alla luce delle recenti evidenze sulla Terapia Ormonale Sostitutiva

Titolo: Best Practice Evidence-based Guidelines for the appropriate Prescribing of Hormone Replacement Therapy (Last updated on 30 Sept. 2002). Disponibile sul sito: www.nzgg.org.nz - v. anche www.guideline.gov. (accessibilità verificata in gennaio 2003)

Autori: New Zealand Guidelines Group

Anno: Maggio 2001, aggiornata a settembre 2002

Patologia considerata: Menopausa

Popolazione considerata: Donne neozelandesi in menopausa o nelle fasi di peri- o post-menopausa

Raccomandazioni principali: La TOS di tipo combinato a lungo termine non è raccomandata, eccetto in rari casi, perché i rischi di cancro al seno, tromboembolismo venoso, ictus e malattia coronarica non controbilanciano i benefici di riduzione di fratture e rischio ridotto di cancro colorettale.

- La TOS di tipo combinato non dovrebbe essere prescritta per la prevenzione o il trattamento di malattia coronarica o ictus.
- Per le donne ad alto rischio di osteoporosi la TOS di tipo combinato può essere presa in considerazione soltanto nel caso in cui non sia tollerato

altro trattamento e se la donna presenta basso rischio di malattie cardiovascolari e viene informata sui rischi della TOS.

- La TOS di tipo combinato è efficace per il controllo dei sintomi menopausali quali vampi di calore e sudore notturno. Tuttavia, anche un uso a breve termine della terapia è associato ad un aumentato rischio di tromboembolismo venoso, ictus e malattia coronarica. La TOS dovrebbe essere prescritta soltanto se i sintomi della menopausa sono fastidiosi e le donne vengono informate dei rischi.

Titolo: Clinical Green Top Guidelines – Hormone Replacement Therapy and venous thromboembolism. Disponibile sul sito <http://www.rcog.org.uk> (accessibilità verificata in gennaio 2003)

Autori: Royal College of Obstetricians and gynecologists (RCOG)

Anno: 2002

Patologia considerata: Associazione tra la TOS e tromboembolismo venoso

Popolazione considerata: Donne in TOS

Raccomandazioni principali:

- per le donne che iniziano la TOS
 - non si raccomanda lo screening non selettivo di routine per trombofilia;
 - si deve considerare la storia personale e familiare di eventi tromboembolici;
 - bisogna valutare i fattori di rischio aggiuntivi di eventi tromboembolici nelle donne in TOS o che iniziano la terapia
- Per quanto riguarda le donne in TOS che si sottopongono a interventi chirurgici e per quelle con storia personale o familiare di tromboembolismo venoso, queste linee guida offrono raccomandazioni specifiche. Il RCOG in seguito alla recente pubblicazione dello studio WHI, il 19 luglio 2002 ha emanato uno statement specifico in cui richiama l'attenzione sul documento pubblicato dal Department of Health inglese (www.doh.gov.uk, accessibilità verificata in gennaio 2003) che chiarisce molti problemi riguardo la TOS. Il Royal College sottolinea che le donne in TOS non corrono rischi immediati nel proseguire il trattamento, ma dovrebbero discuterne con il loro medico periodicamente.

Titolo: Hormone replacement therapy – striking the balance (disponibile sul sito <http://www.amasa.org.au> (accessibilità verificata in gennaio 2003)

Autori: Australian Medical Association (AMA)

Anno: 6 settembre 2002

segue a pagina 6

La sperimentazione clinica dei farmaci per la Terapia Ormonale Sostitutiva

dati dell'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia (OsSC)

Il decreto dirigenziale del 25 maggio 2000 ha stabilito che i dati concernenti le sperimentazioni cliniche debbano essere trasmessi al Ministero della Salute anche per via telematica, mediante l'inserimento di tutte le informazioni pertinenti nei registri informatizzati delle spe-

rimentazioni cliniche dei medicinali gestiti direttamente dallo stesso Ministero. Tali registri, di fatto, costituiscono l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali (OsSC).

Questo Osservatorio è uno strumento tecnico-scientifico

che ha lo scopo di garantire la sorveglianza epidemiologica sulle sperimentazioni condotte in Italia e di monitorare l'andamento qualitativo e quantitativo della ricerca clinica farmacologica.

Gli obiettivi strategici dell'Osservatorio Nazionale possono così riassumersi:

- garantire l'aderenza delle sperimentazioni che si effettuano in Italia agli standard della Good Clinical Practice (GCP) e dell'International Conference on Harmonization (ICH);
- favorire l'uniformità e l'armonizzazione delle procedure di autorizzazione locali;

Linee Guida a confronto

segue da pagina 5

Patologia considerata: Menopausa

Popolazione considerata: Donne in peri- e post-menopausa

Raccomandazioni principali: Il Presidente dell'AMA afferma che la decisione di una donna di sottoporsi a TOS è complessa e personale. Tale decisione deve essere basata su un'attenta valutazione dei bisogni individuali e deve essere supportata dal medico. Sono necessari ulteriori studi per meglio definire i rischi legati alla TOS. Molte donne riscontrano spiacevoli sintomi durante e dopo la menopausa i quali possono essere gestiti in vari modi: l'informazione, cambiamenti nello stile di vita e nell'alimentazione, l'esercizio fisico e la TOS.

Titolo: Postmenopausal Hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic condition: recommendations and rationale, disponibile sul sito <http://www.guideline.gov> (accessibilità verificata in gennaio 2003)

Autori: US Prev Serv Task force - 1996 (rivista nel 2002)

Patologia considerata: Prevenzione di: malattia cardiovascolare compresa malattia coronarica e ictus; tromboembolismo; cancro al seno, al colon, alle ovaie, all'endometrio; osteoporosi; problemi cognitivi e demenza. N.B. non viene preso in considerazione da queste "raccomandazioni" l'utilizzo della TOS per il trattamento dei sintomi attivi della menopausa e per il trattamento di condizioni preesistenti.

Popolazione considerata: Donne in post-menopausa

Raccomandazioni principali:

- Si sconsiglia l'uso routinario di estrogeni e progestinici per la prevenzione di condizioni croniche nelle donne in post-menopausa
- La TOS presenta sia benefici che rischi. I benefici comprendono l'aumento della densità minerale ossea, la riduzione del rischio di fratture e di cancro coloretale. I problemi legati alla TOS riguardano invece l'aumento del rischio di sviluppare cancro al seno, tromboembolismo venoso, malattia coronarica, ictus e colecistiti.
- Le evidenze sono insufficienti per valutare gli effetti su altri importanti esiti (demenza, etc.).
- Gli effetti dannosi sono probabilmente superiori ai benefici di prevenzione di patologie croniche nella maggior parte delle donne.
- L'opportunità di iniziare un trattamento va valutata considerando preferenze personali, fattori di rischio individuali per specifiche patologie croniche e la presenza di sintomi menopausali.
- Non vi sono sufficienti evidenze per consigliare o meno il trattamento con soli estrogeni per la prevenzione di condizioni croniche in donne in post-menopausa isterectomizzate.

Titolo: SOGC Guidelines disponibile sul sito <http://www.cma.ca> (accessibilità verificata in gennaio 2003)

Autori: The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC)

Anno: 2002

Patologia considerata: Menopausa

Popolazione considerata: Donne in peri- e post-menopausa

Raccomandazioni principali: Le linee-guida SOGC sostengono l'uso della TOS di tipo combinato fino a quattro anni in donne sane in perimenopausa che soffrono dei sintomi della menopausa, quali vampi di calore, sudorazione notturna e secchezza vaginale, dopo quattro anni medico e paziente dovrebbero rivalutare se continuare o meno la terapia, riconsiderando il trattamento anno dopo anno. Tuttavia, il miglior trattamento per alleviare i sintomi menopausali è la TOS. Le terapie alternative (non ormonali) sono limitate in efficacia mentre la loro sicurezza non è testata in studi di vaste proporzioni come lo studio WHI. La TOS di tipo combinato non dovrebbe essere prescritta come trattamento primario per la prevenzione di malattie coronariche, ictus, osteoporosi o cancro coloretale in donne senza sintomi menopausali. Le donne sottoposte a TOS di tipo combinato per alleviare i sintomi della menopausa possono anche prevenire l'osteoporosi e il cancro coloretale, come beneficio secondario.

Titolo: Statement on the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. Disponibile sul sito www.acog.org (accessibilità verificata in gennaio 2002).

Autori: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)

Anno: Luglio 2002

Patologia considerata: Prevenzione di eventi cardiovascolari (v. Studio WHI)

Popolazione considerata: Donne sane di età compresa tra i 50 e i 79 anni (v. studio WHI)

Raccomandazioni principali:

- Le donne che sono state in TOS per un certo numero di anni non dovrebbero allarmarsi in seguito ai risultati dello studio WHI poiché la percentuale di rischio di cancro al seno dovuto alla terapia resta comunque molto basso. Tuttavia, ogni paziente dovrebbe considerare l'opportunità di entrare in terapia valutando la propria personale situazione di rischio.
- Per quanto riguarda l'utilizzo della TOS a breve termine per alleviare i sintomi della menopausa, sebbene questo aspetto non sia stato al centro dello studio WHI, può essere ragionevole continuare l'uso della terapia poiché in questo caso i benefici dovrebbero superare i rischi.

Si consiglia inoltre la consultazione dei seguenti siti Internet:

<http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Menopause>
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/56/index.html>
<http://127.0.0.1:49152/LPBin22/lpext.dll?f=templates&fn=main-hit-h.htm&2.0> (accessibilità verificata in gennaio 2003).



- prevenire la duplicazione dei progetti di ricerca e favorire la collaborazione nazionale ed internazionale;

- tutelare i cittadini ed i pazienti, migliorando la trasparenza, la credibilità e l'accesso alla ricerca clinica.

I dati che riferiremo sono ricavati direttamente dall'Osservatorio Nazionale e si riferiscono pertanto ai protocolli di ricerca inseriti dai Comitati Etici e dagli Sponsor all'interno del registro delle Sperimentazioni Cliniche.

Bisogna ricordare che anche i farmaci registrati, oltre alle previste sperimentazioni post-marketing, possono essere oggetto di ulteriori ricerche (Fase II e Fase III) al fine di estendere successivamente l'indicazione terapeutica del prodotto.

In tutte le ricerche sui farmaci, l'arruolamento dei soggetti è possibile soltanto dopo la verifica, da parte del medico operante presso il centro clinico, dei criteri di inclusione ed esclusione previsti dal protocollo sperimentale. Il medico, infatti, ha l'obbligo di spiegare il profilo di rischio-beneficio del farmaco oggetto dello studio e, soltanto dopo l'acquisizione del consenso informato da parte del soggetto, può includerlo nello studio ed iniziare la ricerca.

Focalizzando l'attenzione sulla Terapia Ormonale Sostitutiva, gli studi clinici attualmente presenti nell'OsSC sono quindici, con una distribuzione temporale illustrata nella tabella 1.

Per quanto riguarda le aziende farmaceutiche, sponsor degli studi, la società Wyeth Lederle è quella attualmente più attiva in questo settore promuovendo circa un terzo delle sperimentazioni cliniche totali, seguita da Schering, Organon e dall'Institut de recherches internationales Servier; alcune altre aziende sono presenti nel registro con un solo studio (Tabella 4).

Soltanto il 30% delle sperimentazioni a cui ci riferiamo coinvolge volontari sani, nel restante 70% i soggetti previsti dal disegno dello studio sono pazienti.

Data la preponderanza di sperimentazioni multicentriche, il numero di centri clinici

TABELLA 1

Anno	N° di sperimentazioni
prima del 1998	1
1998	2
1999	3
2000	2
2001	5
I semestre 2002	2
Totale	15

coinvolti negli studi sulla terapia ormonale sostitutiva è 42, di cui il 62% nel nord, il 24% nel centro ed il restante 14% nel sud dell'Italia.

Considerato che lo stesso centro può essere coinvolto contemporaneamente in più ricerche, i casi di sperimentazione salgono in tutto a 84. Le strutture maggiormente coinvolte nella Terapia Ormonale Sostitutiva sono: l'azienda ospedaliera Policlinico S. Orsola Malpighi di Bologna (7), l'azienda ospedaliera Careggi di Firenze (6), l'università degli studi di Ferrara (6), il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma (5), l'Università degli studi di Siena (4) ed il presidio ospedaliero San Giovanni di Dio di Cagliari (4). Nella tabella 5 si riportano i casi di sperimentazione per centro clinico.

TABELLA 2

Fase	N° di sperimentazioni
Fase II	2
Fase III	13
Totale	15

TABELLA 3

Principio Attivo	N° di sperimentazioni
Estradiolo	7
Tibolone	2
Ormone Luteinizzante	1
Trimegestone	1
Bazedoxifene Acetato	1
Lasofixifene	1
SH P 604 EM (sigla)	1
TSE-424 (sigla)	1
Totale	15

TABELLA 4

Azienda	N° di sperimentazioni
Wyeth Lederle	5
Schering	2
Institut de recherches internationales Servier	2
Organon Italia	2
Novartis Farma	1
Rotta research	1
Serono	1
Pfizer	1
Totale	15

TABELLA 5

Centro Clinico	N° di sperimentazioni in cui è coinvolto
Azienda Ospedaliera Policlinico S. Orsola Malpighi di Bologna	7
Azienda Ospedaliera Careggi di Firenze	6
Università degli studi di Ferrara	6
Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma	5
Presidio Ospedaliero San Giovanni di Dio di Cagliari	4
Università degli studi di Siena	4
Università degli studi Federico II di Napoli	4
Azienda Ospedaliera Pisana di Pisa	3
Azienda Ospedaliera Policlinico di Modena	3
Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia	3
Università degli studi di Pisa	3
Azienda Ospedaliera Vittorio Emanuele Ferrarotto Santo Bambino di Catania	2
Azienda Ospedaliera Policlinico consorziale di Bari	2
Ordine Mauriziano Ospedale Umberto I di Torino	2
Ospedale Civile di Valeggio sul Mincio	2
Ospedale San Raffaele di Milano	2
Università degli studi di Bologna	2
Altri al Nord	8
Altri al Centro	5
Altri al Sud	2
Totale	84



Il ruolo e il funzionamento dei Comitati Etici in Italia

Comitati Etici, istituiti ormai da molti anni nelle varie strutture sanitarie, hanno avuto un inquadramento normativo in Italia con il Decreto Ministeriale del 18 Marzo 1998 ("Linee Guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici" - GU n.122 del 28 maggio 1998).

Relativamente alla sperimentazione clinica dei medicinali (ma i Comitati Etici non si occupano solo di questo) il Comitato Etico deve verificare l'applicabilità della sperimentazione proposta valutandone il razionale, l'adeguatezza del protocollo con riferimento agli obiettivi, al disegno, alla conduzione e alla valutazione dei risultati nonché la competenza e l'idoneità dei ricercatori e di tutte le persone coinvolte nella sperimentazione.

Chiaramente si analizzano attentamente gli aspetti etici, con particolare riferimento al "consenso informato", cioè le informazioni che devono essere trasmesse ai cittadini che decidono, o sono invitati, a partecipare alla ricerca. Queste attività, spesso molto complesse, prevedono la presenza nel Comitato Etico di diversi componenti, per poter discutere di aspetti scientifici e non, prima di autorizzare (o meno) un protocollo di ricerca.

La composizione minima di un Comitato Etico prevede la presenza di cinque persone (di cui una di area non scientifica ed una esterna alla struttura); più dettagliatamente il DM del 18/3/98 individua una serie di professionalità al fine di analizzare adeguatamente le richieste che vengono presentate.

Il nucleo operativo dovrebbe quindi preferibilmente comprendere: due clinici, un biostatistico, un farmacologo, un farmacista, il direttore sanitario, un esperto di materia giuridica, un medico di medicina generale territoriale, un esperto di bioetica, un rappresentante della categoria infermieristica e un volontario per l'assistenza e/o associazionismo di tutela ai pazienti.

Anche la recente Direttiva Europea 2001/20/CE, che dovrà essere applicata da tutti gli Stati membri entro il 1° Maggio 2004, conferma diritti e doveri dei Comitati Etici esplicitando chiaramente che "una sperimentazione clinica potrà iniziare solo dopo aver ottenuto il parere favorevole del Comitato Etico locale". Inoltre, la stessa Direttiva UE definisce che tutto il processo autorizzativo di una sperimentazione clinica debba compiersi entro e non oltre 60 giorni dalla data di presentazione della richiesta stessa. Questo si tradurrà nella necessità di ottimizzare ulteriormente l'organizzazione dei Comitati Etici e delle Direzioni Amministrative (che dovranno stipulare la

convenzione economica con lo Sponsor - colui che ha la responsabilità della conduzione della ricerca). L'ottimizzazione sarà possibile a patto che nei Comitati Etici vengano migliorate le attuali risorse, indispensabili in un sistema sempre più tecnologicamente integrato. In questo quadro, però, saranno sempre le competenze umane e professionali (anche queste non scevre da miglioramenti tramite cicli di formazione continua) che dovranno guidare il processo che vede la ricerca clinica applicata non esclusivamente al singolo soggetto, ma sviluppata per il beneficio dell'intera collettività.

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

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

Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) o scheda tecnica

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è il documento finale ed ufficiale che scaturisce dal rapporto tra l'autorità competente e l'azienda richiedente al termine della valutazione di un dossier di registrazione. Rappresenta una sorta di "contratto", che può essere modificato solo in seguito a precise richieste dell'azienda e/o dell'autorità, rilasciato dall'autorità stessa.

L'RCP contiene tutte le informazioni tecniche e scientifiche del Farmaco e costituisce parte integrante del decreto di registrazione. È uno strumento informativo scientificamente completo e specificamente indirizzato alla classe medica. Il contenuto dell'RCP è regolato ed armonizzato da una specifica linea guida europea (Dicembre 1999) ed è articolato nel seguente modo:

1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
3. FORMA FARMACEUTICA
4. INFORMAZIONI CLINICHE QUALI:
 - 4.1 indicazioni terapeutiche
 - 4.2 posologia e modo di somministrazione
 - 4.3 controindicazioni
 - 4.4 avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego
 - 4.5 interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione
 - 4.6 gravidanza e allattamento
 - 4.7 effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine
 - 4.8 effetti indesiderati (tutti gli effetti indesiderati devono essere elencati anche quando vi è una minima possibilità di relazione causale)
 - 4.9 sovradosaggio
5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
 - 5.1 proprietà farmacodinamiche
 - 5.2 proprietà farmacocinetiche
 - 5.3 dati preclinici di sicurezza
6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:
 - 6.1 elenco degli eccipienti
 - 6.2 incompatibilità
 - 6.3 periodo di validità
 - 6.4 speciali precauzioni per la conservazione
 - 6.5 natura e contenuto della confezione
 - 6.6 istruzioni per l'impiego e la manipolazione
7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI
9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

FARMACOVIGILANZA news



Autorizzazione Tribunale di Brescia n. 4/2003 del 24/01/2003

Direttore editoriale: Nello Martini

Direttore responsabile: Sabrina Smerrieri

Caporedattore: Mauro Boldrini

Redazione: Pasqualino Rossi, Carlo Tomino, Antonio Addis, Laura Sottosanti, Roberta Coppari, Gabriella R.A. Adamo, Linda Pierattini, Viviana Colombassi

Editore: Intermedia - Via Cefalonia 24, 25124 Brescia
Via C. Morin 44, 00195 Roma - Tel. 06.3723187
e-mail: farmacovigilanzanews@intermedianews.it

Stampa e spedizione: Grafo Spa, Brescia

