

Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale Volume 6 • Numero 1 • Marzo 2014

RASSEGNE

Accessibilità dei dati sui farmaci: le nuove norme EMA

La potenziale inappropriata prescrizione nel paziente anziano

CONTRIBUTI ORIGINALI

RECENSIONI DALLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 2 • Numero 1 • Marzo 2014

Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
 - Accessibilità dei dati sui farmaci: le nuove norme EMA** 5
Rita Banzi, Vittorio Bertele', Silvio Garattini
 - La potenziale inappropriata prescrizione nel paziente anziano** 16
Daria Putignano, Valentina Orlando, Enrica Menditto
- ▶ **CONTRIBUTO ORIGINALE**
 - Il Monitor Facilitatore: ruolo attivo nella clinical governance e nella creazione di una cultura di farmacovigilanza, intesa come strumento per la tutela della salute pubblica e strategia di razionalizzazione della spesa ospedaliera** 23
Elisa Formenti, Matteo Peru, Lara Magro
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Rischio di ictus associato all'uso di FANS**
 - ▶ **Benefici clinici dell'uso delle cartelle mediche elettroniche**
 - ▶ **Over-aderenza alle terapie chemioterapiche orali e ai targeted agents** 57
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER** 63

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Clinica
e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci",
Università degli Studi di Bologna

Ovidio BRIGNOLI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina
e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Francesco CIPOLLONE

Centro Studi di Medicina e Scienze
dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Università degli Studi di Napoli Federico II

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

EDITORIALE

Cari colleghi,

con il primo numero 2014 della rivista, vi presentiamo due importanti novità.

Da questo numero, il GIFF diventa anche rivista ufficiale della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITECS). Questa Società Scientifica svolge da tempo attività di opinione e congressuale ed è Provider ECM accreditato. La rivista fornirà un'importante cassa di risonanza.

Inoltre, inizia la pubblicazione di contributi originali, liberamente sottomessi alla rivista e vagliati dall'Editor e da Revisori esterni, un passo ulteriore verso la recensione della stessa in Pubmed.

Il primo articolo proposto da Formenti et al. riguarda un progetto che suggerisce l'introduzione della figura del Monitor Facilitatore, che affianchi il personale ospedaliero nella gestione degli eventi avversi da farmaci.

Oltre a ciò, prosegue la proposta di rassegne su invito. In questo numero, Banzi et al. discutono il tema della trasparenza nella ricerca clinica e della accessibilità dei dati alla luce della nuove norme europee, mentre Putignano et al. affrontano la problematica dell'inappropriatezza prescrittiva nel paziente anziano.

Nello spazio riservato alle tesi relative ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza, vi presentiamo un lavoro condotto presso PhAST Consulting S.r.l., che ha esaminato l'attività della Safety Unit e ne ha valutato la compliance alle linee guida e alle procedure operative aziendali, in accordo con i requisiti di qualità.

Buona lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

ACCESSIBILITÀ DEI DATI SUI FARMACI: LE NUOVE NORME EMA

Drug data access: the new EMA policy

Rita Banzi, Vittorio Bertele', Silvio Garattini

IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

KEY WORDS

Clinical trial
Data sharing
Drug regulation
Ethics
Research integrity

Abstract

Ethical and scientific arguments in favour of sharing clinical trial data are closely entwined. Here we analyse the key elements needed to facilitate public scrutiny and secondary analysis of these data. The open consultation promoted by the European Medicine Agency (EMA) in its draft policy on publication and access to clinical trial data triggered these reflections. Medical research is an acknowledged public good and all participants - researchers and medical staff, and taxpayers too if the research is publicly funded - should be honoured if the scientific community is allowed access to this enormously valuable information. On a more practical level, there is evidence that sharing data reduces the potential for incomplete reporting of study outcomes, encourages the exploration of new research questions, allows more accurate data pooling, and, in the end, boosts the medical evidence and facilitates clinical decisions. Drug regulatory agencies surely play a pivotal role in promoting and developing standard practices for data sharing and dissemination. A vast amount of detailed data is presented to these authorities during the marketing authorization process and throughout the life cycle of approved drugs. Besides, regulatory authorities' requirements can drive research and development strategies and methodological choices. Although a broad consensus has been reached on why data sharing should be pursued, there is less agreement about how to make it possible and allow access. Patient confidentiality and respect of the boundaries of the informed consent, protection of the commercial interests, deciding who should guarantee the access and to whom are, among other, the most cited (allegedly) open issues. Regulatory authorities have a double role in promoting public health while also protecting commercial interest and this can lead to policy that is good in spirit, but leaves many critical and practical issues unsettled.

Introduzione

Dalla Dichiarazione di Helsinki: "Gli autori hanno il dovere di rendere pubblicamente disponibili i risultati delle loro ricerche e sono responsabili della completezza e della accuratezza dei loro report".

Il tema della trasparenza nella ricerca clinica è frequente nelle discussioni che riguardano l'etica e la fiducia nei confronti della scienza. I ricercatori e i fruitori dei risultati della ricerca come i professionisti sanitari, i decisori politici e i cittadini hanno maturato la convinzione che occorra un accesso più completo alle conoscenze generate e acquisite attraverso la ricerca scientifica, al fine di prendere decisioni meglio informate e, di conseguenza, facilitare l'accesso a cure più efficaci e meno tossiche. La crescente perdita di fiducia nei confronti della ricerca, in particolare quella condotta nello sviluppo di nuovi farmaci, è tra i motivi principali alla base di queste richieste. Negli ultimi anni diversi scandali che hanno riguardato classi di farmaci importanti e ampiamente utilizzati hanno riempito le pagine dei giornali scientifici, ma anche la stampa laica e i media in generale. Solo per citare alcuni esempi, le storie emblematiche di Vioxx, Tamiflu e degli antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina hanno confermato il sospetto che esistano comportamenti poco trasparenti da parte dei diversi attori impegnati nella ricerca clinica e che l'attuale sistema di controllo non sia in grado di prevenire tali comportamenti [1-4].

Registrare e pubblicare tutti gli studi clinici

Il primo intervento necessario per migliorare la trasparenza nella ricerca clinica è legato alla conoscenza di tutti i trial pianificati e condotti e dei loro risultati. Malgrado

Corrispondenza: Rita Banzi, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri
via Giuseppe La Masa 19, 20156 Milano, tel +39.02.39014.671; fax +39.02.3546277
e-mail: rita.banzi@marionegri.it

la crescente condivisione di alcuni principi circa la registrazione degli studi clinici e la necessità di pubblicarne i risultati, siano essi favorevoli o sfavorevoli al trattamento sperimentale, rimane sostanziale la quota di studi non pubblicati [5].

Una recente indagine su trial di grandi dimensioni dimostra che circa il 30% degli studi con almeno 500 partecipanti non viene pubblicato a cinque anni dalla conclusione del trial [6]. Esistono prove empiriche che la quota principale degli studi non pubblicati sono quelli neutri, che cioè non dimostrano una differenza tra il trattamento sperimentale e il controllo, o quelli con risultati sfavorevoli nei confronti del trattamento sperimentale [7]. Spesso inoltre, sebbene pubblicati, i risultati vengono riportati in modo diverso da ciò che era stato prestabilito nel protocollo [8, 9]. Questo fenomeno, noto in generale come *reporting bias* (*publication bias* e *outcome reporting bias*), fa sì che la percezione che si ha circa l'efficacia e la sicurezza di molti trattamenti utilizzati nella pratica clinica sia parziale e distorta. Importanti iniziative internazionali come *AllTrials* hanno proprio l'obiettivo di sensibilizzare non solo gli addetti al mondo della ricerca anche l'opinione pubblica nei confronti di queste tematiche, stimolando la discussione e chiedendo pragmaticamente la registrazione e pubblicazione di tutti gli studi clinici [10].

Consentire l'accesso a tutti i dati clinici

Il secondo passo verso la trasparenza nella ricerca clinica è legato alla consapevolezza sempre più diffusa che la tradizionale trasmissione delle informazioni scientifiche attraverso le pubblicazioni sulle riviste mediche o i congressi è incompleta e talvolta parziale e distorta [11]. La conoscenza racchiusa nella vasta quantità di dati raccolti in ogni singolo studio clinico supera enormemente le informazioni riportate nelle poche pagine di un articolo scientifico e delle possibili pubblicazioni ancillari. Molte delle informazioni essenziali per analizzare in dettaglio la pianificazione e la conduzione dello studio sono riportate nel protocollo, un documento che solo raramente è disponibile come appendice alle pubblicazioni scientifiche. È in questo contesto e per questi motivi che recentemente il dibattito si è incentrato prevalentemente sulla necessità di condividere una maggior quantità di dettagli circa la pianificazione e conduzione degli studi clinici nonché sui dati raccolti e sui risultati prodotti da ogni studio [12,13].

Le mille ragioni a favore della trasparenza

Le motivazioni che spingono i sostenitori di una maggiore accessibilità dei dati della ricerca clinica, soprattutto quella farmacologica, sono legate a diverse considerazioni di tipo etico/morale/culturale e altre di ordine pratico [14].

I dati generati dagli studi clinici sono da considerarsi un bene pubblico, ottenuto certamente attraverso l'investimento dei promotori, siano essi pubblici o privati, ma reso possibile dal coinvolgimento volontario di cittadini o pazienti, strutture e personale del sistema sanitario nazionale e regionale e della società in genere. Esiste quindi quasi un obbligo morale a far sì che questo investimento abbia un ritorno, il più ampio possibile, in termini di conoscenze e che renda minimo il rischio di esporre i pazienti a trattamenti inutili o dannosi o di negare trattamenti efficaci.

Da un punto di vista pratico, un più esteso accesso alle informazioni e ai dati degli studi clinici consente una migliore comprensione dello standard metodologico utilizzato e dei risultati generati. Tale accesso, ad esempio, potrebbe essere uno strumento utile per risolvere situazioni in cui le evidenze siano controverse e, potenzialmente, facilitare la replicazione di alcuni risultati. L'accesso ai dati individuali raccolti durante lo studio rende inoltre possibile una migliore combinazione dei risultati provenienti da studi diversi: le meta-analisi di dati individuali (*individual-patient data meta-analysis, IPD*) costituiscono un esempio importante di collaborazione di network di ricerca e consentono di superare numerosi limiti delle meta-analisi ottenute dalla combinazione di dati aggregati, come il *reporting* incompleto e le differenti definizioni degli outcome. Le meta-analisi di dati individuali costituiscono uno strumento innovativo sempre più spesso utilizzato per valutare le evidenze scientifiche nel loro complesso e migliorare la qualità delle informazioni alla base delle decisioni sanitarie [15].

Gli esempi virtuosi di come la condivisione dei dati della ricerca abbia migliorato le conoscenze in medicina sono numerosi e trasversali a diverse aree cliniche. Alcuni tra

i più significativi e di importanza storica sono riportati nel **Box**. Le analisi secondarie e le meta-analisi dei dati individuali non hanno la pretesa di sostituire la nuova ricerca, ma giocano un ruolo essenziale nell'indirizzarla e informarla, rendendo più espliciti i quesiti ancora aperti.

Il ruolo delle agenzie regolatorie

L'accesso ai dati sottomessi alle autorità regolatorie dà trasparenza alla ricerca farmacologica.

Il tema della trasparenza della ricerca farmacologica non può ovviamente prescindere dalle strategie messe in atto dalle agenzie regolatorie. La *European Medicine Agency* (EMA) in Europa e la *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti rivestono un ruolo di cruciale importanza, in quanto depositari di una quantità enorme di dati e informazioni sui medicinali che vengono immessi sul mercato. Il dibattito sulla trasparenza delle agenzie regolatorie e sulla possibilità di accedere ad una maggiore quantità di dati in esse depositati non è nuovo [16, 17]. Di nuovo però esistono prove certe di come la quantità di informazioni ricavabili dall'analisi della documentazione presentata alle agenzie regolatorie sia di gran lunga superiore a ciò che è possibile evincere dall'analisi della letteratura scientifica. Ancora più importante è che queste informazioni "sommese" modificano nella sostanza la percezione e la conoscenza circa l'efficacia e la sicurezza dei farmaci [18]. Diversi studi condotti a livello americano hanno confrontato i risultati di revisioni sistematiche con meta-analisi ottenute includendo solo gli studi pubblicati oppure gli studi pubblicati e dati ottenuti dall'analisi dei file dell'FDA. In circa il 90% dei casi la stima delle meta-analisi cambiava, con un'equa distribuzione dei casi di sovrastima e sottostima dell'effetto reale [19, 20].

La policy dell'EMA

Con la *roadmap* 2011-2015 l'EMA ha delineato una serie di iniziative e decisioni strategiche aventi come obiettivo una maggiore trasparenza sulle attività e procedure dell'Agenzia stessa, ma anche e soprattutto sui farmaci approvati, il loro sviluppo clinico e la loro sicurezza [21].

Nel 2010 l'EMA ha emesso la prima policy per la regolamentazione della richiesta e dell'accesso ai dati in suo possesso [22]. Una recente analisi riporta gli effetti dell'implementazione di questa policy [23]. Nel periodo 2010-2012 l'EMA ha ricevuto 455 richieste: 302 hanno avuto un esito positivo, in termini più o meno completi. Il numero

Box: alcuni esempi dei vantaggi della collaborazione e condivisione di dati clinici

- La genomica è tra le aree all'avanguardia nella condivisione dei dati generati dalla ricerca. Gli studi di associazione *genome-wide*, che consentono di identificare variazioni geniche in soggetti affetti o non affetti da una determinata patologia, si basano sullo sforzo collaborativo da parte di diversi gruppi di ricercatori nel mondo in grado di mettere a confronto, in un unico studio, campioni provenienti da diverse centinaia di migliaia di soggetti [40]. Ad esempio, meta-analisi collaborative di studi di associazione *genome-wide* condotte da "consorzi di consorzi" hanno analizzato il DNA di più di 210.000 persone di origine europea e asiatica, delle quali più di 85.000 affetti da malattia coronarica, identificando complessivamente 17 nuove varianti genetiche associate ad un aumento del rischio di infarto e malattia coronarica [41, 42].
- Sono numerosi gli esempi di revisioni sistematiche collaborative di dati clinici in ambito cardiovascolare. *L'Anti-thrombotic Trialists' Collaboration* ha raccolto dati da oltre 200 studi randomizzati e controllati, per un totale di circa 135.000 partecipanti, stabilendo l'efficacia dell'aspirina nel ridurre la mortalità post infarto [43]. Analogamente, una meta-analisi prospettica che ha incluso 14 studi per un totale di oltre 90.000 partecipanti ha dimostrato l'efficacia delle statine nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori (eventi coronarici, rivascolarizzazione, ictus) come effetto della riduzione dei livelli di LDL [44].
- In campo oncologico *L'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* ha dimostrato l'efficacia della radioterapia post chirurgica in termini di ricadute della malattia e mortalità attraverso una meta-analisi di dati individuali da oltre 10.500 donne incluse in 17 RCT. L'enorme quantità di dati raccolta ha permesso di analizzare l'effetto della radioterapia in numerosi sottogruppi, dimostrando che l'efficacia è funzione delle caratteristiche delle pazienti, tanto da poter essere predetta all'inizio della terapia [45].
- Recentemente, l'intero database di uno dei più importanti trial nell'ambito dell'ictus (*International Stroke Trial*) condotto su 19.000 pazienti tra il 1991 e il 1996 è stato messo a disposizione come appendice ad una pubblicazione *open access*, al fine di facilitare la progettazione di nuovi trial clinici e permettere analisi secondarie aggiuntive [46].

mediano di pagine messe a disposizione per richiesta è 88. Il tempo mediano intercorso tra la richiesta e l'accesso a tutti i documenti è stato di 26 giorni. In totale sono state messe a disposizione oltre 1.600.000 pagine in due anni. Circa un quarto delle richieste pervenute è stato archiviato senza che alcun documento venisse reso disponibile. È interessante notare che la maggior parte delle richieste era stata effettuata da industrie farmaceutiche, media e "legal affiliate".

In generale, questa policy costituisce il primo passo verso una maggiore e migliore condivisione dei dati in possesso dell'agenzia regolatoria europea. Come previsto, non tutti hanno accolto favorevolmente questa apertura. Secondo alcuni esponenti delle associazioni delle industrie farmaceutiche, l'attuale sistema che prevede la registrazione dei trial e la pubblicazione dei risultati nei registri pubblici, come *clinicaltrial.gov*, offre già sufficienti garanzie di trasparenza [24]. Inoltre, il settore farmaceutico è per sua natura obbligato a rendere disponibili molte più informazioni rispetto a qualsiasi altro settore industriale. Rendere routine la condivisione dei dati – obietta ancora l'industria – potrebbe "mettere in discussione la privacy dei pazienti, soffocare l'innovazione e consentire ai competitor o a ricercatori spregiudicati di utilizzare le informazioni" [25]. Nell'aprile del 2013 due aziende farmaceutiche americane, AbbVie e InterMune, hanno bloccato temporaneamente la possibilità di accedere a dati dei loro prodotti farmaceutici, citando in sede legale l'EMA per aver potenzialmente diffuso dati commercialmente sensibili [26-28]. Fortunatamente, nel dicembre del 2013 la Corte di giustizia europea ha annullato queste ingiunzioni nei confronti dell'EMA, chiedendo ad AbbVie e InterMune di dimostrare quali "seri e irreparabili danni possano conseguire alla disseminazione dei documenti in questione". È auspicabile che la Corte europea valuti qualsiasi impedimento al raggiungimento di una piena trasparenza dei dati clinici come un grave danno per tutta la comunità scientifica e la società in generale.

L'iniziativa cardine di tutta la "Transparency policy" dell'EMA è la pubblicazione proattiva dei dati contenuti nei dossier regolativi sottoposti all'Agenzia al termine del processo di valutazione. Quest'ultima iniziativa renderebbe disponibili in un database pubblico numerose parti del dossier regolativo. I dati raccolti durante lo studio clinico su ogni singolo paziente incluso diventerebbero inoltre disponibili dopo una richiesta formale che ne illustri l'uso per scopi di ricerca e previa autorizzazione di tale richiesta da parte dell'Agenzia. Questa policy è stata descritta in un primo *draft* preparato nel giugno del 2013 e aperto alla discussione attraverso una consultazione pubblica [29]. Alcuni elementi chiave di questa policy e spunti di riflessione sul tema dell'accessibilità dei dati delle agenzie regolatorie per migliorare la conoscenza sull'efficacia e sicurezza dei farmaci verranno qui successivamente affrontati.

A quali dati si riferisce la policy dell'EMA

I dati clinici presentati dal richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo farmaco, l'industria farmaceutica, sono racchiusi nel dossier regolativo. Il formato adottato dalle principali agenzie regolatorie mondiali è il cosiddetto *Common Technical Document* (CTD) nel quale tutta la documentazione è organizzata in moduli standard [30]. In particolare, esistono riassunti più o meno critici degli studi clinici all'interno del modulo 2 e documenti standardizzati che descrivono in modo molto dettagliato la pianificazione, la conduzione e i risultati di ogni studio clinico nel modulo 5 (**Figura 1**). Questi ultimi documenti, detti *clinical study report* (CSR) racchiudono in centinaia di pagine le informazioni puntuali su ogni trial presentato a supporto della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, dagli studi di biodisponibilità, farmacodinamica e farmacocinetica, fino agli studi pivotal di fase III ed eventuali studi post-marketing. Per ogni studio sono riportate informazioni sulla popolazione inclusa, i dettagli sul farmaco e l'eventuale terapia di confronto, sulla metodologia e la statistica e ovviamente sono descritti i risultati ottenuti in termini di efficacia e di sicurezza (*outcome* primario ed eventuali *outcome* secondari ed esplorativi). I CSR dovrebbero inoltre contenere i dati raccolti durante lo studio clinico per ogni singolo paziente (*Case Report Forms* e *Individual Patient Listings*). Le **tabelle 1 e 2** elencano le parti cliniche contenute nel dossier regolativo secondo il *Common Technical Document* per la registrazione dei prodotti farmaceutici per uso umano [30].

Figura 1
Struttura del dossier
registrativo (Common
Technical Document) [30]

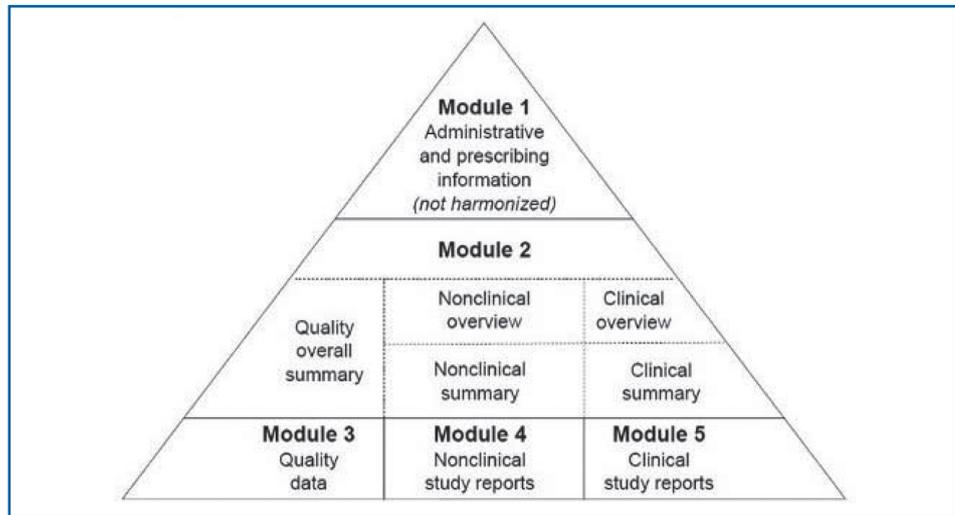


Tabella 1 Parti cliniche contenute nel Modulo 2 del dossier registrativo secondo il *Common Technical Document* per la registrazione dei prodotti farmaceutici ad uso umano [30].

<p>2.5 CLINICAL OVERVIEW Preamble Table of Contents Detailed Discussion of Content of the Clinical Overview Sections 2.5.1 Product Development Rationale 2.5.2 Overview of Biopharmaceutics 2.5.3 Overview of Clinical Pharmacology 2.5.4 Overview of Efficacy 2.5.5 Overview of Safety 2.5.6 Benefits and Risks Conclusions 2.5.7 Literature References</p> <p>2.7 CLINICAL SUMMARY Preamble Table of Contents Detailed Guidance on Sections of the Clinical Summary 2.7.1 Summary of Biopharmaceutical Studies and Associated Analytical Methods 2.7.1.1 Background and Overview 2.7.1.2 Summary of Results of Individual Studies 2.7.1.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies 2.7.1.4 Appendix 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies</p>	<p>2.7.2.1 Background and Overview 2.7.2.2 Summary of Results of Individual Studies 2.7.2.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies 2.7.2.4 Special Studies 2.7.2.5 Appendix 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy 2.7.3.1 Background and Overview of Clinical Efficacy 2.7.3.2 Summary of Results of Individual Studies 2.7.3.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies 2.7.3.4 Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations 2.7.3.5 Persistence of Efficacy and/or Tolerance Effects 2.7.3.6 Appendix 2.7.4 Summary of Clinical Safety 2.7.4.1 Exposure to the Drug 2.7.4.2 Adverse Events 2.7.4.3 Clinical Laboratory Evaluations 2.7.4.4 Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety 2.7.4.5 Safety in Special Groups and Situations 2.7.4.6 Post-marketing Data 2.7.4.7 Appendix 2.7.5 Literature References 2.7.6 Synopses of Individual Studies</p>
---	---

Tabella 2 Parti cliniche contenute nel Modulo 5 del dossier registrativo secondo il *Common Technical Document* per la registrazione dei prodotti farmaceutici ad uso umano [30].

<p>MODULE 5 (clinical study reports) Preamble Detailed Organisation of Clinical Study Reports and Related Information in Module 5 5.1 Table of Contents of Module 5 5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies 5.3 Clinical Study Reports 5.3.1 Reports of Biopharmaceutical Studies 5.3.1.1 Bioavailability (BA) Study Reports 5.3.1.2 Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports 5.3.1.3 In Vitro – In Vivo Correlation Study Reports 5.3.1.4 Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies 5.3.2 Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics Using Human Biomaterials 5.3.2.1 Plasma Protein Binding Study Reports 5.3.2.2 Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies 5.3.2.3 Reports of Studies Using Other Human Biomaterials</p>	<p>5.3.3 Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies 5.3.3.1 Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports 5.3.3.2 Patient PK and Initial Tolerability Study Reports 5.3.3.3 Intrinsic Factor PK Study Reports 5.3.3.4 Extrinsic Factor PK Study Reports 5.3.3.5 Population PK Study Reports 5.3.4 Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies 5.3.4.1 Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports 5.3.4.2 Patient PD and PK/PD Study Reports 5.3.5 Reports of Efficacy and Safety Studies 5.3.5.1 Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication 5.3.5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies 5.3.5.3 Reports of Analyses of Data from More than One Study 5.3.5.4 Other Study Reports 5.3.6 Reports of Post-Marketing Experience 5.3.7 Case Report Forms and Individual Patient Listings 5.4 Literature References</p>
---	---

Nella policy dell'EMA questi dati o documenti sono classificati in tre categorie:

- Categoria 1: comprende dati/documenti con informazioni commercialmente confidenziali definiti come tali solo in casi giustificati. Questi dati/documenti non saranno resi disponibili ma potranno essere richiesti all'Agenzia (vedere sezione successiva "Protezione dei dati commerciali").
- Categoria 2: comprende dati/documenti senza informazioni personali confidenziali. Questi dati/documenti, che includono la gran parte dei CSR, saranno consultabili pubblicamente e scaricabili gratuitamente dal sito dell'EMA, non appena conclusa la valutazione della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio.
- Categoria 3: comprende dati/documenti con informazioni personali confidenziali. Questi dati/documenti, che includono i *Case Report Forms* e *Individual Patient Listings*, saranno resi disponibili attraverso un meccanismo di accesso controllato (vedere sezione successiva "Accesso controllato ai dati individuali").

Accesso prospettico e solo al termine del processo di autorizzazione

L'ambito di applicazione della policy dell'EMA riguarda, allo stato attuale, soltanto i dati che saranno presentati all'Agenzia dal momento dell'entrata in vigore della policy stessa, presumibilmente dalla metà del 2014 in poi. La natura prospettica di questa policy, giustificata da motivi tecnici e presumibilmente etici (vedere sezione successiva "Protezione dei dati personali e rispetto del consenso informato") rappresenta un limite importante. I dati attualmente in possesso dell'Agenzia o quelli relativi a prodotti già in commercio presentati all'Agenzia durante il normale *life-cycle* dei medicinali continueranno a essere resi disponibili su richiesta "on reactive basis". Questo processo, almeno nel passato, si è dimostrato tutt'altro che semplice e lineare [31]. La motivazione principale cui si appella l'Agenzia per giustificare queste difficoltà è legata al formato con il quale l'EMA riceve i dati nei dossier regolativi. Spesso nei CSR sono inclusi dati personali dei pazienti coinvolti nelle sperimentazioni e dati commercialmente confidenziali che devono quindi essere eliminati o oscurati prima di rendere possibile la condivisione degli interi documenti (Pignatti *personal communication*, ottobre 2013). L'EMA dovrà quindi pretendere che i dati clinici all'interno del dossier regolativo vengano presentati in modo standard e che siano chiaramente indicati i dati personali o confidenziali. La verifica formale della correttezza e completezza della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe in qualche modo considerare anche questi aspetti. I dati individuali, oltre che anonimi, dovrebbero essere presentati in un formato facilmente comprensibile, consultabile e analizzabile, cioè sottoforma di dataset.

Un altro limite all'applicabilità di questa policy è che essa riguarderà solo gli studi clinici sottoposti dallo sponsor all'EMA durante il processo di autorizzazione all'immissione in commercio. Non coprirà dunque gli studi post-marketing condotti da sponsor accademici o da ricercatori indipendenti. Ciò è comprensibile dato il ruolo dell'EMA e l'attuale *framework* legislativo che non prevede l'utilizzo di studi indipendenti per scopi regolativi. È comunque auspicabile che in futuro l'Agenzia diventi il depositario dell'intero pacchetto informativo relativo all'efficacia e alla sicurezza dei farmaci che approva, indipendentemente da chi ha generato le evidenze scientifiche, e possa valutarlo nella sua interezza, al fine di stabilire con maggiore accuratezza il reale valore e profilo dei medicinali.

Protezione dei dati commerciali

I risultati degli studi preclinici e clinici non hanno motivo di stare nei cassetti

La possibilità di condividere dati generati dalla ricerca clinica migliorerà lo sviluppo farmaceutico? O rappresenterà un potenziale pericolo per la possibile violazione di informazioni potenzialmente confidenziali e dal valore commerciale? Questa domanda attualmente aperta rappresenta uno dei principali motivi di preoccupazione tra chi è contrario alla condivisione dei dati generati dalla ricerca o quantomeno cauto nell'accettarla. La protezione dei dati commerciali è chiaramente indispensabile: dettagli su molecole, formulazioni, processi produttivi e analitici sono ovviamente da considerare ad alto valore commerciale e quindi da tutelare così come garantito dalle normative brevettuali. La policy di trasparenza delle agenzie regolatorie riguarda invece i dati clinici (e preclinici) che difficilmente possono essere considerati informazioni commerciali per la loro natura intrinseca e per come vengono generati [32]. Una recente

discussione a livello del parlamento inglese ha sancito che la mancata trasparenza circa i dati generati dagli studi clinici è un comportamento non più accettabile. Il governo inglese, in linea con le opinioni del Parlamento e della Commissione europea, ha confermato che, una volta terminato il processo autorizzativo, i dati contenuti nei CSR non possono essere considerati commercialmente confidenziali [33, 34].

La policy dell'EMA è esplicita nel definire non commercialmente confidenziali i dati clinici. Tuttavia, l'interpretazione secondo cui per "dato commercialmente confidenziale" si intende qualsiasi informazione (*trade secrets* e *commercial confidences*) che può compromettere l'interesse economico legittimo del proprietario si espone a letture potenzialmente ambigue o scorrette. È comprensibile che questo approccio derivi dal tentativo dell'EMA di conciliare posizioni divergenti di differenti gruppi portatori di interessi. Tuttavia, una volta garantita la protezione della proprietà intellettuale, sarà necessario vigilare attentamente sull'applicazione di questa definizione. Ad esempio, i risultati negativi di uno studio o gli effetti avversi di un trattamento potrebbero in qualche modo essere considerati dal produttore come dati in grado di compromettere l'interesse economico dell'azienda, ma è chiaro che l'interesse di conoscenza e salute pubblica deve prevalere [35].

Protezione dei processi decisionali dell'EMA e della Commissione Europea

La comunità scientifica può affiancare e integrare le valutazioni dell'agenzia regolatoria.

Così come formulata, la policy dell'EMA rende accessibili i dati solo al termine del processo di autorizzazione all'immissione in commercio, al fine di garantire l'indipendenza della valutazione da parte dell'Agenzia e della Commissione Europea, che è l'organo deputato a ratificare l'autorizzazione stessa. Ovviamente l'autorità dell'EMA come organo valutativo non deve essere messa in discussione, ma sarebbe importante riflettere sul possibile contributo complementare che analisi indipendenti potrebbero dare anche in corso di valutazione. Data la mole e la complessità dei dati presenti nel dossier registrativo, coinvolgere più persone e competenze nelle valutazioni potrebbe essere un modo per garantire una più approfondita ed equilibrata valutazione. Vero è che l'EMA già si avvale di competenze esterne, presenti negli *working party* che supportano l'Agenzia nelle sue decisioni sui nuovi farmaci. Ed è vero che la stretta tempistica delle procedure di registrazione rende improbabile che ulteriori gruppi esterni all'EMA possano dare contributi estesi alla valutazione. D'altra parte, più letture indipendenti degli stessi dati potrebbero far emergere particolari criticità, altrimenti difficilmente rilevabili. Consentire che i dati vengano resi disponibili anche prima della conclusione del processo registrativo pone l'Agenzia sotto una condizione di pressione esterna? In qualche misura forse sì. Tuttavia è difficile negare che anche durante il processo di valutazione l'Agenzia subisca già pressioni, normalmente sbilanciate a favore dell'industria: i rappresentanti delle aziende incontrano i *regulator* e i loro collaboratori, esistono vere e proprie audizioni in caso di difficoltà nel raggiungere un'opinione finale. Senza citare il fatto che circa l'80% del budget dell'EMA è coperto dalle *fee* pagate dall'industrie farmaceutiche al momento della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio [36]. In questo contesto, l'eventuale pressione esercitata da ricercatori indipendenti che avessero accesso al dossier sembra di scarsa rilevanza.

Protezione dei dati personali e rispetto del consenso informato

Il consenso informato non deve essere un impedimento alla ricerca, ma strumento per promuovere la condivisione dei dati.

Qualunque iniziativa mirata alla trasparenza in medicina in genere e in particolare nella ricerca clinica deve fare i conti con il tema della protezione dei dati personali dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni. Esiste una ragionevole preoccupazione che dati legati allo stato di salute degli individui, come quelli raccolti durante uno studio clinico, possano essere resi pubblici o utilizzati in modo distorto e discriminatorio. Per questo motivo occorre mettere in atto tutte le strategie disponibili per rendere questi dati anonimi, eliminando o mascherando tutte quelle informazioni che potrebbero in qualche modo ricondurre all'individuo. Le persone che partecipano a uno studio clinico dovrebbero essere adeguatamente informate circa il possibile ulteriore utilizzo in forma anonima dei dati raccolti durante lo studio. Il documento di riferimento è sicuramente il consenso informato, che spesso sembra essere uno strumento burocratico di

protezione medico-legale dello sponsor e dello sperimentatore anziché una reale tutela dell'interesse dei pazienti [37]. Se si spiegassero attentamente i vantaggi di un utilizzo più esteso dei loro dati e le misure per rendere minimo il rischio di re-identificazione, è probabile che ben pochi pazienti negherebbero il consenso alla condivisione per scopi di ricerca. Grazie anche all'utilizzo della rete, l'atteggiamento nei confronti della diffusione dei dati riguardanti la propria salute sta profondamente cambiando, almeno in alcune parti del mondo. Iniziative come *Patientslikeme* dimostrano come la condivisione di dati sanitari sia accettabile e accettata, se mirata a migliorare le proprie cure e quelle degli altri [38].

L'EMA dovrebbe vigilare affinché il consenso informato degli studi a essa presentati non ponga barriere alla condivisione dei dati, ma anzi lo incoraggi. In quest'ottica, le frequenti collaborazioni che l'Agenzia ha con le diverse associazioni dei pazienti in Europa potrebbero essere un adeguato terreno per questa discussione. Anche il ruolo dei comitati etici è cruciale allo scopo. La *Health Research Authority*, ente che coordina l'attività dei comitati etici inglesi, ha recentemente elaborato alcune riflessioni su come migliorare la trasparenza nella ricerca clinica [39]. Tra queste c'è proprio uno specifico riferimento al tema del consenso informato e alla necessità che siano evitate tutte le formulazioni che possono rappresentare un ostacolo all'accesso condiviso dei dati generati da quel determinato studio clinico. È auspicabile che anche i comitati etici italiani comprendano l'importanza del loro ruolo nel promuovere una migliore e maggiore trasparenza della ricerca clinica e si dotino di regole altrettanto chiare su questo tema.

Trasparenza reciproca

Dovrebbero esserci gli stessi standard di trasparenza per chi produce e chi utilizza i dati clinici.

Un aspetto importante sottolineato dalla policy dell'EMA è la necessità che le regole della trasparenza si applichino in modo speculare a chi genera e mette a disposizione i dati e a chi effettua analisi successive di questi stessi dati. Le informazioni circa il richiedente e gli scopi per i quali i dati vengono richiesti dovrebbero essere quindi disponibili non appena la richiesta viene accettata o respinta; ciò faciliterebbe anche lo scambio di informazioni su quali analisi sono in corso e quali gruppi di ricercatori si stanno occupando di un determinato problema, incentivando le collaborazioni e, allo stesso tempo, diminuendo il rischio di duplicazioni. A chi voglia accedere ai dati viene chiesto di pubblicare in un periodo ragionevole di tempo (1 anno dopo aver ottenuto l'accesso) i risultati delle analisi secondarie, citando adeguatamente la fonte dei dati originali. Ciò a garanzia di una totale trasparenza per tutte le parti in causa. Per questo motivo non risulta chiara la proposta dell'EMA di non rendere immediatamente disponibili le informazioni circa il richiedente e gli scopi per i quali i dati vengono richiesti. Se l'intento è proteggere chi richiede dati per analisi secondarie crediamo che proprio la trasparenza sia la forma migliore per tutelare chiunque da pressioni esterne. La raccomandazione è quindi quella di pubblicare le informazioni sul richiedente e gli scopi per i quali i dati vengono richiesti non appena la richiesta viene accettata o respinta; in quest'ultimo caso le ragioni del rifiuto dovrebbero essere ovviamente esplicitate.

Accesso controllato ai dati individuali

L'accesso ai dati individuali dovrebbe essere concesso da un comitato indipendente a tutti i ricercatori che ne facciano adeguata richiesta.

Come precedentemente descritto i dati/documenti della categoria 3, quelli cioè contenenti informazioni personali confidenziali, verranno resi disponibili attraverso un accesso controllato. Questo comporta la necessità di una corretta de-identificazione dei dati, oltre alla formale richiesta all'EMA. Alcuni requisiti per poter effettuare questa richiesta sono elencati nella *draft policy*, ma alcuni di essi risultano particolarmente critici e non totalmente chiari.

L'accesso viene ragionevolmente accordato a un richiedente che fornisce i propri dettagli ed esplicita gli obiettivi delle analisi che intende effettuare. Non è chiaro però il motivo per cui il richiedente debba essere una persona o un'entità legale stabilita nell'Unione Europea. Anche il frequente riferimento a evitare analisi che possano essere considerate al di fuori dei "limiti e obiettivi del consenso informato" sembra oscuro e in qualche modo pericoloso. Potrebbe infatti essere utilizzato in modo distorto e inappropriato, ostacolando l'accettazione di numerose richieste e quindi impedire un'efficiente condivisione dei dati.

Tra le condizioni per ottenere l'accesso c'è la condizione di aver ottenuto il parere positivo da parte di un comitato etico. Ma questo genere di valutazioni è fuori dagli scopi e dalle attività dei comitati etici, almeno in molti i Paesi europei. Inoltre, non è chiaro quale sarebbe il comitato etico competente (quello che ha originariamente approvato il protocollo? quello a cui afferiscono i richiedenti, se disponibile?). Piuttosto che coinvolgere i comitati etici, che probabilmente renderebbero ancora più evidenti le disomogeneità di giudizio tra diversi Paesi europei, sarebbe opportuno valutare la possibilità che l'intera richiesta di accesso ai dati fosse valutata da un *board* indipendente, stabilito a livello europeo. Questo possibile "*Data Access Review Board*" dovrebbe idealmente valutare la legittimità della richiesta di accesso ai dati, l'esistenza di possibili conflitti di interesse, le competenze del richiedente per effettuare le analisi pianificate e la sua affidabilità per quanto riguarda il rispetto delle norme previste dall'accesso controllato. Questo *board* dovrebbe essere indipendente anche dall'EMA stessa, al fine di evitare qualsiasi tipo di conflitto di interesse, e potrebbe includere nella sua valutazione l'analisi degli aspetti etici e del potenziale rischio di re-identificazione dei pazienti.

Conclusioni

La *Transparency policy* promossa dall'EMA e aperta a una consultazione pubblica nel corso del 2013 rappresenta una prima risposta all'esigenza crescente di una condivisione dei dati clinici sottoposti all'agenzia regolatoria. Tale condivisione non soddisfa solo un bisogno astratto di trasparenza, ma è utile strumento per una più ampia e approfondita valutazione dell'evidenza circa l'efficacia e la sicurezza dei farmaci: la comunità scientifica può affiancare e integrare le valutazioni dell'agenzia regolatoria, pur senza volerne surrogare, e tantomeno sostituire, il ruolo. Senza contare poi che la ricerca indipendente può trarre spunto dai risultati degli studi registrativi per esplorare altre ipotesi, relative per esempio a sottogruppi di pazienti, a *marker* predittivi di beneficio o di rischio, etc., il tutto a vantaggio dei pazienti e delle strutture di salute pubblica. Proprio per il contributo che la comunità scientifica può offrire alla valutazione della documentazione in appoggio alla richiesta di autorizzazione in commercio di un nuovo farmaco, l'accesso ai dati dovrebbe essere consentito quanto prima possibile, senza temere che questo possa minare l'indipendenza dell'autorità regolatoria o assolvere questa dalle sue responsabilità.

L'accessibilità ai dati clinici è legittimata dal fatto che, anche se il fine del privato che è formalmente proprietario dei dati è squisitamente commerciale, il pubblico vi contribuisce largamente. Vi contribuisce l'accademia attraverso la ricerca di base che individua i meccanismi fisiopatologici con cui i farmaci devono interagire; vi contribuiscono le strutture e il personale della sanità pubblica che rendono possibile la ricerca clinica; e soprattutto vi contribuiscono i pazienti che a tale ricerca si prestano con generosa gratuità.

Gli obiettivi che la policy dell'EMA si pone possono essere pienamente raggiunti, se non si pongono pretestuose restrizioni lungo il percorso. La prima cosa da evitare è una malintesa confidenzialità dei dati: la segretezza è giustificabile solo per i dati riguardanti la copertura brevettuale del prodotto; i risultati degli studi preclinici e clinici non hanno motivo per essere tenuti segreti. Ovviamente va rispettata la privacy dei pazienti, alla cui identità non deve essere concesso risalire. Ma questo non può essere un pretesto per non consentire l'accesso a i dati clinici, perché oggi esistono gli strumenti per rendere anonimi tali dati. La prospettiva dell'identificazione dei pazienti coinvolti nello studio non deve essere strumentalizzata per impedire l'accesso ai loro dati. Questo, invece, spesso avviene inserendo una specifica clausola tranquillizzante nel consenso informato. La promessa che i dati non verranno utilizzati da altri se non dallo sponsor e comunque per nessun altro motivo se non quelli previsti dallo studio rappresenta semmai un'espropriazione indebita delle tante ulteriori potenzialità che una singola donazione di sé da parte del paziente offre.

Giustamente l'accesso ai dati individuali va motivato e la richiesta deve essere avanzata da personale scientifico qualificato. Queste informazioni non devono restare segrete, nemmeno *pro tempore* come l'EMA propone. In questo caso, infatti, la trasparenza funziona come un fattore di protezione dello sperimentatore oltre che di garanzia per

il pubblico. Inoltre, queste informazioni possono stimolare collaborazioni e al tempo stesso evitare la duplicazione di ricerche analoghe. Contrariamente a quanto l'attuale proposta dell'EMA prevede, l'accesso deve poter essere richiesto da e concesso a ricercatori al di fuori dell'UE. Dell'opportunità della richiesta dovrebbe decidere un organismo indipendente a livello europeo. Tale decisione non può essere affidata all'eterogeneità di criteri e di giudizio dei tanti comitati etici sparsi sul continente e tantomeno all'EMA stessa.

Da una lettura approfondita della policy sulla pubblicazione e l'accesso ai dati appare evidente il tentativo dell'EMA di coniugare e bilanciare la richiesta di un'ampia condivisione dei dati al fine di migliorare le analisi indipendenti dei dati sottoposti all'Agenzia e la necessità di proteggere i dati personali e quelli commercialmente confidenziali. Secondo quanto riportato dal sito dell'EMA durante la fase di consultazione pubblica sono stati inviati più di 1000 commenti da parte di ricercatori, istituzioni pubbliche e private e gruppi della società civile. L'impegno dell'EMA è quello di chiarire gli aspetti critici del documento e rifinire la policy sulla base dei commenti ricevuti, al fine di ottenere il maggiore consenso possibile. La discussione finale e l'implementazione della policy è attesa per la metà del 2014.

Bibliografia

- [1]. Goldacre B. *Bad pharma*. London: Fourth Estate. 2012.
- [2]. Healy D. *Pharmageddon*. University of California Press. 2012.
- [3]. Topol EJ. Failing the public health—rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351:1707–1709.
- [4]. Doshi P. Neuraminidase inhibitors—the story behind the Cochrane review. *BMJ* 2009; 339:5164.
- [5]. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, et al. Trial Publication after Registration in ClinicalTrials.gov: A Cross-Sectional Analysis. *PLoS Med* 2009; 6:e1000144.
- [6]. Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, et al. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ* 2013; 347:6104-6112.
- [7]. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, et al. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: MRO00006.
- [8]. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, et al. Empirical Evidence for Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials Comparison of Protocols *JAMA* 2004; 291:2457-2465.
- [9]. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, et al. Comparison of Registered and Published Primary Outcomes in Randomized Controlled Trials *JAMA*. 2009; 302:977-984.
- [10]. All Trials Registered, All Results Reported. Disponibile al sito www.alltrials.net. Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [11]. Smith R. Classical peer review: an empty gun. *Breast Cancer Research* 2010; 12(Suppl 4):S13.
- [12]. Goodle F. We want raw data now. *BMJ* 2009; 339:b5405.
- [13]. Goldacre B. Are clinical trial data shared sufficiently today? No. *BMJ* 2013;347:f1880.
- [14]. Sharing clinical research data: Workshop summary. IOM (Institute of Medicine), 2013. Washington, DC: The National Academies Press.
- [15]. Stewart LA, Tierney JF. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof* 2002; 25:76-97.
- [16]. Garattini S, Bertele' V Toward new legislation on drugs in Europe. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2002; 2:51-56.
- [17]. Garattini S, Bertele' V, Li Bassi L. Light and shade in the proposed revision of EU drug regulatory legislation. *Lancet* 2003; 361:635-636.
- [18]. Wieseler B, Wolfram N, McGauran N, Kerekes MF, et al. Completeness of Reporting of Patient-Relevant Clinical Trial Outcomes: Comparison of Unpublished Clinical Study Reports with Publicly Available Data. *PLoS Medicine* 2013; 10:e1001526;
- [19]. Hart B, Lundh A, Bero L. Effect of reporting bias on meta-analyses of drug trials: reanalysis of meta-analyses. *BMJ* 2012; 344:d7202.
- [20]. Rising K, Bacchetti P, Bero L Reporting Bias in Drug Trials Submitted to the Food and Drug Administration: Review of Publication and Presentation. *PLoS Med* 2008; 5:e217.
- [21]. European Medicines Agency transparency policy. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000187.jsp&mid=WC0b01ac0580556179. Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [22]. European Medicines Agency policy on access to documents (related to medicinal products for human and veterinary use): POLICY/0043. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/11/WC500099473.pdf. Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [23]. Doshi P, Jefferson T. The first 2 years of the European Medicines Agency's policy on access to documents: secret no longer. *JAMA Intern Med*. 2013; 11:380-382.
- [24]. Principle for Responsible Clinical Trial Data Sharing. Disponibile al sito <http://transparency.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/data-sharing-prin-final.pdf>. Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [25]. Castellani J. Are clinical trial data shared sufficiently today? Yes *BMJ* 2013; 347:f1881.
- [26]. Kmietowicz Z. European regulator is ordered not to release clinical study documents. *BMJ* 2013; 346:f2846.
- [27]. Kmietowicz Z. Drug firms take legal steps to prevent European regulator releasing data *BMJ* 2013; 346:f1636.
- [28]. Dyer C. European drug agency's attempts to improve transparency stalled by legal action from two US drug companies. *BMJ* 2013; 346:f3588.
- [29]. European Medicines Agency. Draft policy 70: Publication and access to clinical-trial data. Disponibile al sito www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500144730.pdf. Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [30]. International Conference on Harmonisation (ICH), Common Technical Document. Disponibile al sito www.ich.org/products/ctd.html Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [31]. Doshi P, Jefferson T, Del Mar C. The Imperative to Share Clinical Study Reports: Recommendations from the Tamiflu Experience. *PLoS Med* 2012; 9:e1001201.

- [32]. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Leufkens H, Rasi G. Open Clinical Trial Data for All? A View from Regulators. *PLoS Med* 2012; 9:e1001202.
- [33]. Department of Health Government response to the House of Commons Science and Technology Committee inquiry into clinical trial. Disponibile al sito https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/259495/Response_to_the_hoc_science_and_technology_committee_inquiry.pdf. Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [34]. O'Dowd. MPs condemn UK clinical trials system for its "invisible" results. *BMJ* 2013; 347:f5641.
- [35]. Gøtzsche PC. AbbVie considers harms to be commercially confidential information: sign a petition *BMJ* 2013; 347:e7569.
- [36]. European Medicines Agency Funding. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000130.jsp&mid=WCOB01ac0580029336
- [37]. Chalmers I, Lindley RI. Double standards in informed consent. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books, 2001: 266–275.
- [38]. Patients like me. Disponibile al sito <https://www.patientslikeme.com/>. Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [39]. The HRA interest in good research conduct transparent research. May 2013. Disponibile al sito <http://www.hra.nhs.uk/documents/2013/08/transparent-research-report.pdf> Ultimo accesso il 10 gennaio 2014.
- [40]. Manolio TA. Genome wide association studies and assessment of the risk of disease. *NEJM* 2010; 363: 166–176.
- [41]. Coronary Artery Disease (C4D) Genetics Consortium. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011; 43:339-344.
- [42]. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2011; 43(4):333-338.
- [43]. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
- [44]. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* . 2005; 366:1267-1278.
- [45]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet* 2011;378(9804):1707–1716.
- [46]. Sandercock PAG, Niewada M, Członkowska A. for the International Stroke Trial Collaborative Group The International Stroke Trial database. *Trials* 2011; 12:101.

LA POTENZIALE INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NEL PAZIENTE ANZIANO

Inappropriate prescribing in elderly patients

Daria Putignano, Valentina Orlando, Enrica Menditto

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)
Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli 'Federico II'

KEY WORDS

Potential inappropriate prescriptions
Elderly
Potential drug-drug interaction
Polytherapy
Aging

Abstract

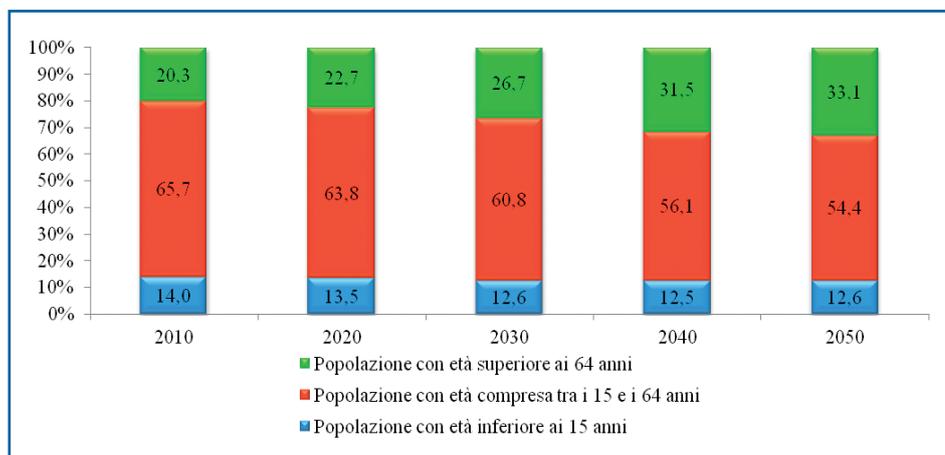
Potential inappropriate prescriptions (PIPs) in elderly population are a source of additional clinical and economic burden on healthcare systems. PIPs can derive from inappropriate dosage or duration of treatment, off-label use, use in contraindicated circumstance and in particular drug-drug interactions (DDIs). PIPs are associated with an increased risk of drug-related adverse events, especially in the elderly population, including hospitalization and mortality. Furthermore, older patients are more at risk for PIPs because they are often treated with complex drug regimens. The age-related changes in drug pharmacokinetics and pharmacodynamics can raise the risk of PIPs. Polypharmacy is common in the elderly population, with more than 60% receiving a simultaneous prescription of five drugs or more. There is a strong relationship between the number of dispensed drugs and the probability of potential DDIs. The use of administrative databases signifies a significant step forward, representing a valuable tool to estimate the prevalence of clinically relevant potential DDIs as well as to examine possible predictors of potential DDI exposure. The results show that the elderly population has a high risk of DDIs, also highlighting a very high rate of suboptimal drug prescribing in the elderly. As physicians still have some difficulty in managing this problem, the urgent implementation of national educational programs is essential, in order to highlight factors that raise the risk of DDIs and to increase an appropriate use of drugs.

Introduzione

Nella maggior parte dei Paesi occidentali, oggi, la percentuale della popolazione anziana è in crescente aumento e si stima che entro il 2050 [1] circa il 30% dell'intera popolazione avrà più di 65 anni (**Figura 1**). Poiché i pazienti anziani incidono nella

Figura 1

Proiezione della composizione della popolazione per fasce di età in Italia, 2010-2050 (rielaborazione dati ISTAT 2012)



Corrispondenza: Daria Putignano, Via D.Montesano, 49 80131 Napoli
Telefono: 081678669, Fax: 081678658, e-mail: daria.putignano@gmail.com

misura del 30% sul consumo delle risorse sanitarie, la crescita di questa fascia di popolazione comporterà implicazioni significative sui bilanci sanitari futuri.

Tali marcate modificazioni demografiche sono accompagnate da un incremento dell'incidenza delle patologie cronico-degenerative, tipiche dell'età geriatrica, nonché dal conseguente aumento dell'utilizzo dei farmaci [2]. Infatti, la complessità fisiopatologica dell'anziano, affetto da multimorbilità, comporta spesso una poliprescrizione di farmaci [3,4,5], in alcuni casi inappropriata. Quest'ultima, esponendo il soggetto ad un elevato rischio di insorgenza di reazioni avverse (ADR), può comportare un maggiore rischio di morbilità e mortalità legata all'utilizzo dei farmaci stessi.

Strumenti atti ad individuare la potenziale inappropriata prescrivibile nel paziente anziano

L'inappropriata prescrivibile può essere dovuta ad un dosaggio inappropriato, alla durata non corretta del trattamento, all'utilizzo in circostanze controindicate o ad una potenziale interazione farmacologica.

In generale, l'inappropriata prescrivibile può essere dovuta: ad un dosaggio inappropriato, alla durata non corretta del trattamento, all'utilizzo in circostanze controindicate o, molto spesso, ad una potenziale interazione farmacologica. Tutte queste condizioni, nella popolazione anziana, risultano essere enfatizzate a causa di mutamenti farmacocinetici e farmacodinamici dovuti all'età, nonché da comorbilità e da un utilizzo di più farmaci concomitanti.

Nel corso degli anni sono stati sviluppati numerosi strumenti atti ad individuare la potenziale prescrizione inappropriata nella popolazione anziana, di seguito riportati (**Tabella 1**).

I criteri di Beers rappresentano il primo set di indicatori espliciti di inappropriata prescrivibile nel paziente anziano. Essi sono stati elaborati nel 1991 [6], negli Stati Uniti, da un gruppo di 13 esperti attraverso metodologie standard di consenso (tecniche Delphi). Tali criteri, strutturati per la popolazione di anziani istituzionalizzata, sono stati successivamente rivisti ed aggiornati [7] al fine di estendere la loro applicabilità a qualunque *setting* assistenziale. I più recenti criteri di Beers del 2012 [8] comprendono 3 liste: la prima include farmaci o classi farmacologiche potenzialmente nocive per la popolazione anziana, indipendentemente dalle condizioni cliniche del paziente; la seconda include farmaci potenzialmente pericolosi in determinate condizioni cliniche; la terza elenca farmaci o classi di farmaci che potrebbero essere appropriati in alcuni soggetti, ma il cui abuso comporta un livello di cautela maggiore.

Esistono diversi aspetti dei criteri di Beers, sia intrinseci al metodo stesso, che legati

Tabella 1 Strumenti per l'individuazione della potenziale inappropriata prescrivibile nel paziente anziano

	Descrizione
Criteri di Beers (Beers, USA 1991, Revisioni: 1997, 2003, 2012)	3 liste comprendenti in totale 23 farmaci: - farmaci o classi farmacologiche potenzialmente lesive indipendentemente dalle condizioni cliniche del paziente; - farmaci potenzialmente pericolosi solo in determinate condizioni cliniche; - farmaci o classi che potrebbero essere appropriati in alcuni soggetti, ma il cui abuso o danno comporta un livello di cautela maggiore.
STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) (Gallagher et al, United Kingdom and Ireland 2008)	Lista comprensiva di 65 indicatori di farmaci potenzialmente inappropriati suddivisi in 10 aree clinico/terapeutiche
START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) (Gallagher et al, United Kingdom and Ireland 2008)	Lista di 22 criteri suddivisi in 6 sistemi anatomici che permettono di identificare le sottoprescrizioni e/o omissioni prescrittive per farmaci potenzialmente benefici negli anziani
MAI (Medication Appropriateness Index) (Hanlon JT, USA 1992)	10 criteri che misurano la inappropriata prescrivibile di ciascun farmaco
ACOVE (Assessing Care Of the Vulnerable Elderly) (Shekelle PG, USA 2001)	22 aree terapeutiche critiche ognuna delle quali possiede da 6 a 17 indicatori

alla realtà in cui sono stati sviluppati, che pongono dei limiti alla loro applicabilità e trasferibilità nelle differenti realtà nazionali. Infatti, tali criteri: considerano farmaci da evitare nell'anziano senza proporre delle alternative terapeutiche; non fanno riferimento all'inappropriato sotto-utilizzo dei farmaci; non contemplano l'errore relativo alla duplice prescrizione dello stesso farmaco; sono stati identificati da un panel di esperti americani e si riferiscono solo alla realtà farmacologica americana contenendo, così, anche farmaci che in Europa non sono in commercio. Proprio per questi motivi la misura della potenziale prescrizione inappropriata è stata, recentemente, oggetto di iniziative sia europee che extra-europee volte alla ridefinizione di criteri che fossero maggiormente applicabili nella reale pratica clinica. Infatti, alcuni Stati hanno adattato i criteri di Beers sia in base ai farmaci presenti nel proprio Paese che ad altri parametri [9]. In tal modo è emerso come alcuni item proposti da Beers siano stati ritenuti validi da molti panel di esperti e come essi offrano una comparabilità sovranazionale di tutto il processo. I criteri di Beers italiani [8] sono stati progettati, a partire dalla lista del 2003, da un panel di esperti dell'AUSL di Parma e da ricercatori della *Thomas Jefferson University* e hanno preso in considerazione sia il Prontuario Farmaceutico Italiano che la pratica prescrittiva nazionale. Tali criteri hanno suddiviso i farmaci secondo le 3 categorie di inappropriata. Nello specifico, sono stati considerati 23 farmaci o classi farmacologiche esclusivamente rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale del nostro Paese (SSN): 17 che dovrebbero essere sempre evitati, 3 che sono raramente appropriati (ticlopidina, doxazosina e fluoxetina) e 3 da utilizzare con cautela (amiodarone, clonidina cerotti e gli antipsicotici atipici). Per ciascun farmaco sono state riportate anche le alternative terapeutiche.

Il metodo STOPP and START [10], elaborato da un team di 18 esperti britannici, propone due tipologie di criteri: i farmaci da non prescrivere nel paziente anziano (criteri STOPP: *Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) e i farmaci appropriati per lo stesso paziente in determinate condizioni patologiche (criteri START: *Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*). I criteri STOPP constano di una lista comprensiva di 65 indicatori di farmaci potenzialmente inappropriati suddivisi in 10 aree clinico-terapeutiche, di cui 7 si riferiscono a diversi sistemi anatomici (ad esempio sistema cardiovascolare o muscolo-scheletrico), 1 ad una classe di farmaci (farmaci analgesici), 1 a farmaci che possono causare cadute e 1 alla duplice prescrizione dello stesso farmaco (associazione di farmaci della stessa classe). Al contrario, i criteri START constano di una lista comprensiva di 22 criteri suddivisi in 6 sistemi anatomici, che permettono di identificare le sottoprescrizioni e/o le omissioni prescrittive di farmaci potenzialmente benefici nei soggetti anziani.

Il *Medication Appropriateness Index* (MAI) [11] sviluppato negli Stati Uniti nel 1991, si basa sulla valutazione di 10 criteri impliciti al fine di assistere il clinico e il ricercatore nella valutazione della qualità delle prescrizioni farmacologiche nel paziente anziano. Ciascuna prescrizione viene classificata sulla base di uno score finale. La prescrizione appropriata ha uno score pari ad 1, quella marginalmente appropriata uno score pari a 2 e quella inappropriata uno score pari a 3 [11].

Lo strumento ACOVE (*Assessing Care Of the Vulnerable Elderly*) nato nel 2001, sempre negli Stati Uniti, è stato costruito sulla base di criteri sia impliciti che espliciti. Esso prende in considerazione le interazioni farmaco-farmaco, la farmaco-patologia nonché gli aspetti critici per garantire un'attenta gestione del paziente anziano [12]. Questo strumento è stato disegnato per identificare l'anziano vulnerabile, per considerare le condizioni cliniche più frequentemente presenti in tali soggetti e per sviluppare indicatori di qualità delle cure basati sull'evidenza e riferiti sia al paziente che a percorsi condivisi tra ospedale e territorio. In particolare, esso comprende 22 condizioni cliniche critiche per il paziente anziano e per ognuna di esse sono definiti degli indicatori. Questi ultimi, oltre ad essere specifici per la singola condizione clinica individuata, sono tra loro interconnessi. Sebbene lo strumento ACOVE appaia da un lato il più completo per il numero di criticità rilevate e per la varietà di aspetti considerati, dall'altro sembrerebbe anche il più complesso e, pertanto, il meno applicabile nella reale pratica clinica.

In previsione delle ricadute significative che i pazienti anziani potranno avere nei prossimi anni sui bilanci sanitari, in Italia, alla fine del 2010 è stato avviato l'ambizioso

progetto dei “Quaderni del Ministero della Salute” [13] volto alla promozione di un processo di armonizzazione delle linee guida in diverse aree clinico-terapeutiche. I Quaderni, in particolare, descrivono lo stato dell’arte e le problematiche relative alla poli-prescrizione in ambito geriatrico.

Politerapia e potenziali interazioni tra farmaci

Il numero di farmaci prescritti e il verificarsi di interazioni clinicamente rilevanti sono fortemente correlati.

Le stime epidemiologiche relative alla percentuale di pazienti in politerapia risultano disomogenee a seconda del criterio utilizzato per definire il paziente in politerapia ed a seconda della popolazione in studio. In ogni caso, si stima attualmente che circa il 50% dei pazienti over 65 sia in politerapia. In particolare, secondo quanto riportato in letteratura, un anziano assume da 6 a 8 farmaci al giorno [14].

Il numero di farmaci assunti è un fattore predittivo di scarsa aderenza al trattamento e di potenziali interazioni tra farmaci. In particolare l’analisi della relazione tra il numero di farmaci prescritti e la probabilità di potenziali reazioni avverse dovute ad interazioni tra farmaci è stata oggetto di diversi studi negli ultimi anni. *Johnell et al* [15], nel 2007, hanno dimostrato una forte correlazione tra il numero di farmaci prescritti e il verificarsi di interazioni clinicamente rilevanti: il rapporto tra le due variabili in studio cresce in maniera lineare (**Figura 2**).

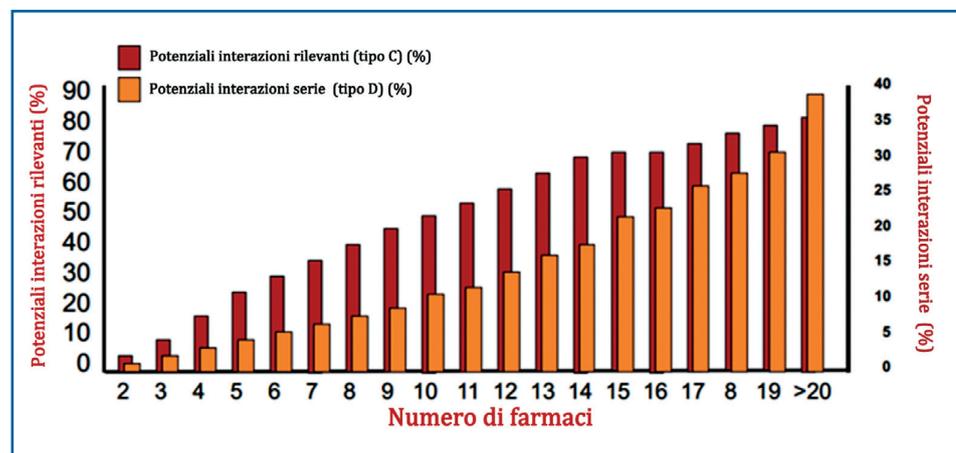
Le potenziali interazioni tra farmaci e il conseguente rischio di sviluppare ADR sono attualmente una problematica di grande rilievo dal punto di vista farmaco-epidemiologico. In una review recentemente pubblicata da *Sultana et al* [16] è riportato che l’incidenza dei ricoveri causati da ADR negli Stati Uniti varia dal 4,2% al 30% mentre in Europa tale percentuale varia dal 2,5% al 10,6%. Inoltre, nella suddetta review è evidenziato che negli Stati Uniti la percentuale degli accessi al pronto soccorso dovuti ad ADR, in pazienti anziani, varia dall’11% al 36%, mentre in Europa la percentuale dei ricoveri ospedalieri geriatrici dovuti ad ADR varia dal 10% al 20%. Per quanto riguarda i costi relativi alla gestione delle ADR si stima che, negli Stati Uniti, essi ammontino a circa 30 miliardi di dollari l’anno (mediamente circa 2200 dollari per ogni singola ADR).

Le ADR possono essere dovute ad interazioni tra farmaci in una percentuale che varia dal 6% al 30%. Tale percentuale presenta valori estremamente variabili a seconda delle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti selezionati e della metodologia applicata per la conduzione dello studio.

Non esiste, a tutt’oggi, un elenco o un database univoco delle interazioni tra farmaci di significato clinico rilevante, validato dalla comunità scientifica, a cui fare riferimento per studiarne la prevalenza e l’incidenza nei diversi contesti. Diversi autori utilizzano elenchi o database spesso differenti tra loro che portano a stime non direttamente confrontabili. Inoltre, le stime epidemiologiche risentono in particolare dell’età della popolazione oggetto di studio. Infatti, si rileva che la percentuale di popolazione generale interessata da potenziali interazioni farmacologiche è relativamente bassa; di contro, la valutazione dello stesso dato in coorti di pazienti anziani ha portato alla misurazione di livelli di prevalenza superiori all’80% [17]. Un ulteriore fattore che può

Figura 2

Relazione tra il numero di farmaci prescritti e le potenziali interazioni tra farmaci negli anziani
Riadattato da Johnell & Klarin [15]



influenzare le stime epidemiologiche è rappresentato dal setting assistenziale oggetto di studio. Difatti la frequenza di interazioni tra farmaci nell'anziano varia dal 6% al 53% a seconda che si tratti di pazienti ambulatoriali o istituzionalizzati [18]. Ciò può essere spiegato con il fatto che gli anziani istituzionalizzati o ricoverati in reparti di lungodegenza sono in genere soggetti più "fragili" e con un numero elevato di patologie, per lo più croniche, che inducono i medici alla polifarmacoterapia. In ambito geriatrico, a fronte di una vasta letteratura relativa alle reazioni avverse da farmaco, sono ancora pochi gli studi che valutano l'impatto e il significato clinico delle interazioni, anche se la più recente letteratura si sta arricchendo in tal senso.

Farmacoutilizzazione e database amministrativi nella promozione dell'appropriatezza in ambito geriatrico

Il monitoraggio delle potenziali prescrizioni inappropriate rappresenta un efficace indicatore della qualità delle cure.

Il monitoraggio delle potenziali prescrizioni inappropriate, effettuato sulla base degli strumenti di rilevazione dell'appropriatezza disponibili, rappresenta un efficace indicatore della qualità delle cure. Questo tipo di processo trova come possibile fonte di dati sia gli archivi amministrativi aziendali che i database clinici [19]. In particolare gli archivi amministrativi aziendali, realizzati in modo autonomo per specifici scopi dipartimentali, dispongono spesso dei requisiti necessari per poter essere integrati tra loro al fine di creare una banca dati di popolazione. In tal modo è possibile ricostruire per ciascun assistito il profilo analitico e cronologico dei trattamenti effettuati e delle risorse assorbite e, al contempo, il modo in cui il paziente ha utilizzato le risorse a lui destinate. Seppur con alcune limitazioni, le banche dati amministrative offrono numerose opportunità di studio e di ricerca. La loro rappresentatività in termini di popolazione osservata consente di studiare la reale pratica clinica e i profili di utilizzo dei farmaci. Inoltre, la loro facile reperibilità e i limitati costi di riutilizzo rendono il metodo accessibile ed efficiente [20]. In questo contesto, si calano diversi studi, condotti a livello nazionale e pubblicati in ambito internazionale, volti a valutare l'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano con particolare attenzione alle potenziali interazioni tra farmaci.

Gagne et al [21] hanno condotto uno studio osservazionale a partire dalle banche dati delle prescrizioni farmaceutiche di tutti i farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale del nostro Paese con l'obiettivo di evidenziare la prevalenza delle potenziali interazioni tra farmaci di gravità rilevante e di definire i possibili predittori di esposizione alle stesse. Sono state prese in considerazione 12 coppie di farmaci e sono state indagate le relative prescrizioni con un periodo di copertura sovrapponibile di almeno 5 giorni. I risultati suggeriscono che la prevalenza delle potenziali interazioni identificate è di 211/100.000 soggetti (8894 casi). Si evince, inoltre, che l'esposizione a tali interazioni risulta maggiore nei soggetti over 65, maschi ed in condizioni di multimorbidità. Analogamente *Nobili et al* [22], nel 2009, hanno eseguito uno studio volto alla stima della prevalenza delle potenziali interazioni tra farmaci di gravità severa e alla definizione della relazione con età, sesso e numero di farmaci utilizzati. I risultati dello studio mettono in evidenza che la prevalenza delle potenziali interazioni tra farmaci è di circa il 16% e aumenta in funzione dell'età dei pazienti e del numero di farmaci utilizzati. Gli anziani che assumono più di 5 farmaci in maniera cronica hanno un rischio significativamente più alto di sviluppare interazioni tra farmaci di gravità severa rispetto ai soggetti che, invece, assumono meno di 3 farmaci. Il più recente studio condotto da *Tragni et al* [23] nel 2013 conferma una frequenza non trascurabile delle potenziali interazioni tra farmaci, soprattutto nei soggetti anziani.

A tal proposito l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nella prospettiva della promozione e garanzia dell'uso appropriato dei farmaci, ha istituito un gruppo di lavoro geriatrico costituito da esperti di settore con l'obiettivo di sviluppare una gamma di indicatori di qualità della prescrizione farmaceutica negli anziani. Tale gruppo di lavoro ha condotto, per la prima volta in Italia, uno studio [24] sui pazienti anziani con l'obiettivo di quantificare l'ampiezza del fenomeno della politerapia e della qualità prescrittiva su tutta la popolazione anziana (7,3 milioni di donne e 5,2 milioni di uomini per un totale di oltre 12 milioni di persone). Per la realizzazione di tale studio sono stati analizzati i dati presenti all'interno dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali dell'AIFA (Osmed), riguardanti tutti i farmaci rimborsati dal SSN, nell'anno

2011, relativi all'intera popolazione italiana con età maggiore o uguale a 65 anni. Dai risultati è emerso che il 50% dei pazienti è costituito da soggetti con età compresa tra i 65 e i 74 anni, il 36,4% dei pazienti è costituito da soggetti con età compresa tra i 75 ed 84 anni, il 13,6% dei pazienti è costituito da soggetti over 85. Nel complesso sono stati identificati 13 indicatori di qualità delle cure relativi a politerapia, aderenza alle terapie croniche, cascata delle prescrizioni, sottotrattamento, interazioni farmaco-farmaco e farmaci da evitare. Per quanto riguarda i soggetti in politerapia, è emerso che circa il 50% degli over 65 assume dai 5 ai 9 farmaci e ben l'11% degli over 65 assume 10 o più farmaci. Stratificando tale dato per età si evince che i pazienti con età compresa tra i 75 e gli 84 anni sono esposti al più alto carico di trattamenti farmacologici. La prevalenza della mancata aderenza e del sottotrattamento aumenta all'aumentare dell'età: infatti, i valori più elevati si riscontrano nei soggetti con età maggiore o uguale a 85 anni. Stime di prevalenza inferiori al 3% si verificano per gli indicatori di qualità che valutano la cascata della prescrizione, le interazioni farmaco-farmaco e i farmaci da evitare. In generale, i risultati dell'indagine evidenziano che, in alcuni casi, gli effetti positivi dei farmaci non sono ampiamente recepiti e che, a volte, ci sono comportamenti potenzialmente a rischio che richiedono non solo approfondimenti ma anche lo sviluppo di nuove strategie atte a limitarli.

Conclusione

I pazienti anziani, affetti per lo più da patologie cronico-degenerative e sottoposti a regimi di politerapia, hanno una maggiore probabilità di ricevere prescrizioni potenzialmente inappropriate. L'inappropriatezza prescrittiva può essere dovuta: ad un dosaggio inappropriato, alla durata del trattamento, all'utilizzo in circostanze controindicate e, molto spesso, ad una potenziale interazione farmacologica. Essa aumenta il rischio di scarsa aderenza al trattamento e di insorgenza di reazioni avverse, con conseguente incremento di morbilità e mortalità.

Tenendo conto che gli anziani rappresentano la quota di popolazione destinata a crescere maggiormente nei prossimi anni, il numero di soggetti a rischio di sviluppare problemi su base iatrogena è in aumento, in maniera consistente, sia dal punto di vista clinico che economico. Proprio per questo motivo la gestione dell'inappropriatezza prescrittiva nel paziente anziano rappresenta una priorità sia a livello nazionale che internazionale.

Nel corso degli anni sono stati sviluppati numerosi strumenti atti ad individuare la potenziale prescrizione inappropriata nella popolazione anziana. I primi, quelli di Beers, sono volti ad individuare le classi di farmaci inappropriate o da utilizzare con cautela, ma poiché essi presentano dei limiti legati alla loro applicabilità nella reale pratica clinica, diverse sono state le iniziative volte all'identificazione di ulteriori strumenti di più semplice applicabilità (criteri di STOPP and START, MAI ed ACOVE). Inoltre, poiché le interazioni farmacologiche e il conseguente rischio di sviluppare ADR rappresentano una problematica di grande rilievo dal punto di vista farmaco-epidemiologico, attualmente particolare interesse da parte della comunità scientifica è volto all'utilizzo di database amministrativi al fine di individuare la prevalenza ed i fattori predittivi delle potenziali interazioni farmacologiche. In questo contesto si calano diversi studi i cui risultati mostrano che i pazienti anziani in politerapia hanno un rischio elevato di sviluppare interazioni tra farmaci di grado severo, con conseguenti ripercussioni sia dal punto di vista clinico che economico.

Il problema di una inappropriata prescrizione negli anziani, pertanto, risulta essere rilevante e questo richiederà dei programmi educazionali ad hoc rivolti sia ai medici che a tutti gli operatori sanitari, nonché l'implementazione di sistemi a supporto della prescrizione farmaceutica mirati a ridurre le ADR prevenibili e a migliorare la sicurezza dei pazienti.

Bibliografia

- [1]. Meridiano Sanità – Le coordinate della salute – Rapporto 2012 - <http://www.ambrosetti.eu/it/notizie/2012/il-nuovo-meridiano-sanita-2012> [ultimo accesso Gennaio 2014]
- [2]. Rapporto Osmmed 2012 - <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2012> - [ultimo accesso Gennaio 2014]

- [3]. Gurwitz JH, 'Polypharmacy: a new paradigm for quality drug therapy in the elderly? Arch Intern Med 2004; Oct 11, 164 (18): 1957-9
- [4]. A. Corsonello, S. Garasto, F. Corica 'I farmaci nell'anziano. Guida alla polifarmacoterapia' – Ed. SEED 2009
- [5]. A. Nobili, S. Garattini, P. M Mannucci 'Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium' - Journal of Comorbidity 2011;1:28-44
- [6]. Beers M.H., Ouslander J.G., Rollinger I. et al 'Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine' - Arch Intern Med, 151, 1991, pp. 1825-1832
- [7]. Beers M.H. 'Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update' Arch Intern Med, 1997; 157: 1531-1536.
- [8]. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 616-31.
- [9]. Maio V, Del Canale S, Abouzaid S et al Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. J Clin Pharm Ther. 2010 Apr;35(2):219-29. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01094.x.
- [10]. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, ' STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation'- Int J Clin Pharmacol Ther. 2008 Feb;46(2):72-83.
- [11]. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP et al 'A method for assessing drug therapy appropriateness' - J Clin Epidemiol. 1992 Oct;45(10):1045-51
- [12]. Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC et al 'Acove quality indicators'. Ann Intern Med. 2001 Oct 16;135(8 Pt 2):653-67.
- [13]. Quaderni del Ministero della Salute – Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano. Ministero della Salute, 6, novembre-dicembre 2010 - <http://www.quadernidellasalute.it/> [ultimo accesso Gennaio 2014]
- [14]. I.K. Bjorkman, J. Fastborn, I. Schmidt, C.B. Bernsten and PEER Group 'Drug-drug interactions in the elderly' - The Annals of Pharmacotherapy, 2002 November Volume 36
- [15]. Johnell K, Klarin I. 'The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register'. Drug Saf. 2007;30(10):911-8.
- [16]. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G 'Clinical and economic burden of adverse drug reactions' – Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics – December 2013 – Volume 4 – Supplement 1
- [17]. Straubhaar B, Krähenbühl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. Drug Saf 2006;29(1):79-90.
- [18]. Lamy PP. Geriatric drug therapy. Am Fam Physician. 1986 Dec;34(6):118-24.
- [19]. Farmer KC. 'Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice'- Clin Ther 1999;21(6):1074-90.
- [20]. Birnbaum HG, Cremieux PY, Greenberg PE, LeLorier J, et al 'Using healthcare claims data for outcomes research and pharmaco-economic analyses'. Pharmacoeconomics 1999;16(1):1-8.
- [21]. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz BS 'Prevalence and predictors of potential drug – drug interaction in Regione Emilia Romagna, Italy' – Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2008) 33,141-151
- [22]. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M et al ' Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database' - Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2009) 34,377-386
- [23]. E.Tragni, M. Casula, V. Pieri et al 'Prevalence of the Prescription of Potentially Interacting Drugs' October 2013 - Volume 8 - Issue 10
- [24]. Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al 'High Prevalence of Poor Quality Drug Prescribing in Older Individuals: A Nationwide Report From the Italian Medicines Agency (AIFA)'- J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013 Aug 2.

IL MONITOR FACILITATORE: RUOLO ATTIVO NELLA CLINICAL GOVERNANCE E NELLA CREAZIONE DI UNA CULTURA DI FARMACOVIGILANZA, INTESA COME STRUMENTO PER LA TUTELA DELLA SALUTE PUBBLICA E STRATEGIA DI RAZIONALIZZAZIONE DELLA SPESA OSPEDALIERA

The Facilitating Monitor: an active role in clinical governance for improving pharmacovigilance culture as a tool for protecting public health and reducing healthcare expenditure

Elisa Formenti¹, Matteo Peru¹, Lara Magro²

¹Pharmacovigilance, GlaxoSmithKline SpA, Verona

²AOUI, Unità Semplice Organizzativa di Farmacologia, Verona

KEY WORDS

Pharmacovigilance
Clinical governance
Preventable adverse drug reactions
Medication errors
Avoidable costs
Healthcare expenditure

ABSTRACT

The constant growth of public health expenditure is mainly due to population aging, scientific and technological innovation, increasing demand for health. Adverse drug reactions (ADRs) lower patients quality of life and increase costs of care, mainly in hospitals. Active pharmacovigilance projects - as already being implemented in the USA - may contribute to cut such avoidable costs. The present project innovation consists in employing pharmacovigilance as an additional tool to reduce health expenditure, in a collaborative way. It is therefore necessary - also in our country - to join resources and competencies at various levels (local, regional, national) to reach the common target of public health protection. Our project considers 4 phases: fact-finding, engagement of 8 hospital wards in Verona, expansion at regional level, national expansion. The "Facilitating Monitor" should be the specific professional figure - funded by the hospital administration - dedicated to pharmacovigilance at the hospital wards, to monitor and therefore prevent/decrease ADRs, reducing the resulting length of stay. Prof. Minuz conducted a pivotal study to estimate the number of ADRs due to medication errors, their causes, the preventability of the ADRs and the consequent lengths of stay. We used the raw data coming from the study to calculate the costs for 229 in-patients who reported at least one ADR during a 146 days observation period. The total avoidable cost, due to the increased length of stay for in-patients who experienced at least one preventable ADR, was € 212,700 i.e. 8% of the hospitalization cost for in-patients who experienced an ADR and 2% of the total cost of hospitalization. The results were extrapolated to obtain the total annual saving in Verona university hospitals, which could be around € 8-9 millions.

Introduzione

Per meglio comprendere il valore del farmaco nella società moderna si potrebbe riflettere anche solo su un dato eclatante: in Italia dal 1951 ad oggi ogni 4 mesi se ne è guadagnato uno di vita in più. L'Italia è tra i Paesi più longevi al Mondo e il primo in Europa per età media [1]. Le nuove terapie hanno in questi anni abbattuto il tasso di mortalità e determinato il miglioramento della qualità di vita, anche se esistono ancora molti bisogni di cura insoddisfatti. In Italia nel 2010, il mercato farmaceutico globale, comprensivo della prescrizione territoriale e di quella erogata attraverso le Strutture Pubbliche (ASL, Aziende Ospedaliere, Policlinici Universitari, ecc.), è stato di oltre 26

Corrispondenza: Elisa Formenti, Pharmacovigilance, GlaxoSmithKline SpA
Via A. Fleming 2, 37135 Verona, e-mail: elisa.l.formenti@gsk.com

miliardi di euro, di cui il 75% rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale. In media, per ogni cittadino italiano, la spesa per farmaci è stata di 434 euro.

La spesa relativa ai farmaci erogati attraverso le Strutture Pubbliche (ospedali, ASL, IRCCS, ecc.), pari a 7 miliardi di euro, rappresenta oltre un quarto della spesa complessiva per farmaci in Italia nel 2010 [2]. Anche nei primi 3 mesi del 2011, la spesa dei farmaci in ospedale ha accumulato un debito di 569 mln di euro, quasi il doppio del *budget* massimo annuo a disposizione: il 4,4% dell'intera spesa sanitaria, contro il limite del 2,4% [3].

L'analisi della prescrizione farmaceutica nella popolazione italiana conferma che l'età è un fondamentale fattore predittivo dell'uso dei farmaci. Infatti la spesa media di un assistibile di età superiore a 75 anni è di circa 13 volte maggiore a quella di una persona di età compresa fra 25 e 34 anni (la differenza diventa di 17 volte in termini di dosi). La popolazione con più di 65 anni assorbe il 60% della spesa e delle DDD (*Defined Daily Dose*); al contrario, nella popolazione fino a 14 anni si consuma meno del 3% delle dosi e della spesa. Alti livelli di esposizione si osservano nei bambini e negli anziani: 8 bambini su 10 ricevono in un anno almeno una prescrizione (in particolare di antibiotici e antiasmatici); negli anziani, a fronte di una maggiore prevalenza di patologie croniche (quali per esempio l'ipertensione e il diabete) si raggiungono livelli di uso e di esposizione vicini al 100%: praticamente l'intera popolazione risulta aver ricevuto almeno una prescrizione nell'anno [2, 3]. Nonostante queste due categorie di popolazioni rappresentino la quota maggiore delle prescrizioni e della spesa farmaceutica, anziani e bambini non sono coinvolti negli studi clinici. Di conseguenza la conoscenza del profilo di tollerabilità dei farmaci in queste "popolazioni speciali" è solitamente poco conosciuto, quindi la sorveglianza post-marketing diventa indispensabile per la tutela della loro salute e benessere.

Anche a livello internazionale si stima che la spesa farmaceutica pro-capite 2005/2006 si sia attestata tra 7,61-431,6 US \$ e che il 60% della popolazione mondiale che vive nei Paesi "high-income" pesi per il 78% della spesa farmaceutica mondiale [3, 4]. Questi dati dimostrano che ogni valutazione sul valore del farmaco non può prescindere dalle considerazioni sulla razionalizzazione della spesa e della sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Tale questione deve essere necessariamente inquadrata in uno scenario macroeconomico internazionale critico che rende indispensabile una sinergia tra industria, che sempre più dovrà investire in termini di crescita, innovazione, internazionalizzazione e volontà di conciliare le proprie strategie aziendali con le politiche pubbliche, e le autorità politiche e istituzionali, il cui ruolo a fianco delle imprese appare cruciale come non mai [5].

È evidente, quindi, che il problema della crescita della spesa sanitaria rappresenta attualmente la questione emergente dell'impegno economico dello Stato nella maggior parte dei Paesi industrializzati e almeno tre fattori inducono a ritenere che la tendenza sia ancora in aumento: l'invecchiamento della popolazione, l'alto tasso di innovazione scientifica e tecnologica, propria del settore sanitario, la crescente domanda di salute. La fiducia nella politica è uno dei presupposti per poter lavorare a un miglioramento della situazione e per continuare a garantire il Welfare e il diritto alla salute. Un altro presupposto è la convinzione che ci siano ancora molti spazi per risparmi possibili, soprattutto in ambito ospedaliero. Le alte tecnologie sono costose, ma nel loro insieme rappresentano solo una parte limitata del tutto; è pertanto necessario esaminare criticamente i meccanismi di base dell'attività, riducendo i costi di molte procedure e rendendo più spediti molti passaggi anche per quanto riguarda gli acquisti, responsabilizzando in modo sostanziale i decisori [6].

In uno scenario di crisi economica e di spesa in costante crescita, la razionalizzazione delle risorse disponibili per la spesa sanitaria impone che le decisioni di politica sanitaria siano, a tutti i livelli, "informate" e "consapevoli" circa le implicazioni cliniche, economiche, legali e organizzative inerenti l'impiego di tecnologie sanitarie (intese nell'accezione ampia del termine, ovvero apparecchiature elettromedicali, terapie farmacologiche, procedure e servizi all'interno dei sistemi e delle strutture sanitarie). Un valido supporto per rispondere a questa esigenza viene fornito dall'*Health Technology Assessment* che può mettere a disposizione degli *stakeholder* informazioni accessibili e utilizzabili, basate sulle evidenze e finalizzate a un'efficiente allocazione delle risorse.

Con questi presupposti e proprio in ambito ospedaliero si colloca il progetto ivi descritto: esso ha come obiettivo quello di incrementare la cultura della Farmacovigilanza (FV) mediante lo stanziamento, da parte delle Direzioni Sanitarie e auspicabilmente di Farmindustria, di risorse dedicate alla Farmacovigilanza presso i singoli reparti, o gruppi di reparti, impiegando figure professionali con il ruolo di Monitor Facilitatori. L'insorgenza di reazioni avverse (ADR), infatti, oltre a diminuire la qualità di vita del paziente, incrementa il numero di visite mediche, le ospedalizzazioni e persino i decessi, determinando complessivamente un incremento dei costi dell'assistenza sanitaria [7], soprattutto ospedaliera. Tale progetto, quindi, potrebbe fornire ai decisori una strategia di risparmio e di razionalizzazione della spesa sanitaria in ospedale, ossia uno strumento per:

- ridurre i numeri di ricoveri e delle visite mediche al Pronto Soccorso a causa dell'insorgenza di reazioni avverse in generale e in particolare negli anziani e nella popolazione pediatrica;
- ridurre il numero di casi in cui si prolunga il tempo di degenza a causa dell'insorgere di ADR;
- contenere il numero di ADR, che si tradurrebbe in una riduzione dei costi per il trattamento delle ADR, di esami diagnostici e analisi per la diagnosi differenziale;
- ridurre i decessi causati dalle ADR;
- ridurre le spese legali (l'aumento dell'appropriatezza terapeutica si traduce in minor numero di errori e di conseguenti possibili denunce);
- incrementare la capacità di evitare la cascata prescrittiva, dovuta all'incapacità di riconoscere una ADR e di interpretarla come un'ulteriore patologia, somministrando ulteriori farmaci con il conseguente aumento del rischio di insorgenza di ADR (il paziente continua ad assumere il farmaco che ha provocato l'ADR, oltre al rischio di incorrere in un'interazione tra farmaci), e uno spreco di risorse economiche. La cascata prescrittiva infatti, soprattutto nell'anziano, è spesso causa di politerapia.

Le ragioni della Farmacovigilanza: rationale del progetto "Monitor Facilitatori"

Il finanziamento di questo progetto sembra in assoluta controtendenza rispetto allo scenario appena descritto, ma in questo capitolo si cercherà di elencare quali sono le logiche e le ragioni, in generale, alla base della Farmacovigilanza e che costituiscono il suo rationale.

Perché rinforzare il ruolo della Farmacovigilanza in ospedale? La risposta è lineare ed è fornita da questi dati internazionali presentati a giugno 2011 all'IPA Conference da Henry Fitt (*Head, Coordination and Networking European Medicines Agency*) [8]:

- circa il 5% dei ricoveri ospedalieri è imputabile ad ADR;
- nel 5% circa dei pazienti ricoverati insorge una ADR;
- le ADR sono la 5a causa più comune tra i decessi in ospedale;
- in Europa si stimano 197.000 decessi/anno a causa di ADR;
- il costo sociale in Europa per le ADR è pari a 79 miliardi/anno.

La farmacovigilanza ha quattro obiettivi principali [9]:

1. riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove ADR;
2. migliorare e allargare le informazioni su ADR sospette o già note;
3. valutare i vantaggi di una terapia farmacologica rispetto ad altre;
4. comunicare efficacemente l'informazione in modo da migliorare la pratica terapeutica.

Il principale obiettivo della farmacovigilanza, riconoscendo il più precocemente possibile nuove ADR, è quello di individuare un segnale (potenziale allarme) quanto più precocemente possibile [10]. Ciò innesca una serie di eventi caratterizzati da: a) generazione di un'ipotesi; b) rafforzamento dell'ipotesi e valutazione preliminare dei dati disponibili; c) verifica, valutazione e spiegazione del segnale.

La sottosegnalazione è uno dei principali limiti di un sistema di segnalazione spontanea: si stima che soltanto il 6% di tutte le reazioni avverse venga notificato alle autorità regolatorie [11]. In una review recente [12] sono state identificate le principali caratteristiche associate alla sottosegnalazione:

- ignoranza (solo le ADR gravi sono da riportare) nel 95% degli studi;
- diffidenza (paura di apparire ridicolo) nel 72% degli studi;

- procrastinazione, mancanza di interesse o tempo e altre “scuse” nel 77% degli studi;
- indifferenza (un caso non può contribuire alla conoscenza) e insicurezza (è praticamente impossibile determinare se un farmaco è o non è responsabile di una ADR) nel 67% degli studi;
- *complacency* - compiacimento, indolenza, refrattarietà - (sul mercato ci sono solo farmaci sicuri) nel 47% degli studi.

Su tali motivazioni si può e si deve agire nell'interesse del paziente, del medico ma anche del sistema-salute in generale e ciò potrebbe essere ottenuto anche tramite i Monitor Facilitatori.

Perché monitorare i farmaci dopo l'immissione in commercio

Al momento dell'immissione in commercio le informazioni sul profilo di tollerabilità di un farmaco sono limitate alla conoscenza delle reazioni avverse più comuni e dovute a un eccesso dell'attività stessa del farmaco o a una attività farmacologica secondaria che il composto possiede o a interferenze farmacocinetiche e dose-correlate, ossia alle ADR di tipo A. Sebbene la loro incidenza e morbilità sia elevata, raramente mettono in pericolo la vita del paziente. Gli eventi indesiderati più rari, le interazioni farmacologiche e i rischi in gruppi di pazienti speciali (bambini, anziani, donne gravide etc.) difficilmente sono identificati nel corso degli studi clinici pre-autorizzativi. Nella **Figura 1** vengono evidenziate le principali differenze fra sperimentazione pre-marketing (mondo irrealistico) e condizioni di uso del farmaco dopo l'immissione in commercio (mondo reale) [13]. Lo sviluppo clinico di un farmaco, prima della sua eventuale introduzione sul mercato, presenta una serie di limitazioni intrinseche [14], caratterizzate da:

1. Breve durata della sperimentazione clinica.

Per farmaci che saranno di uso cronico (es. antiepilettici, antiinfiammatori, antiipertensivi, ecc.) la sperimentazione pre-marketing non potrà mai essere condotta per il periodo di tempo (anni, tutta la vita del paziente, ecc.) in cui è prevedibile che il farmaco verrà poi utilizzato.

2. Popolazione selezionata.

Nell'interesse del paziente volontario e dello sperimentatore gli studi clinici sono condotti selezionando i pazienti sulla base di criteri di inclusione ed esclusione. Verranno, pertanto, volontariamente esclusi neonati, donne in gravidanza, pazienti molto anziani o con patologie complicanti o con politerapie, ecc.

3. Indicazione ristretta.

Il farmaco verrà sperimentato nell'uomo in base alla indicazione per cui è stato previsto e precedentemente studiato negli animali. L'amantadina (farmaco oggi utilizzato anche nel morbo di Parkinson) fu pensato come farmaco antivirale e gli studi pre-

Figura 1
Principali differenze fra sperimentazione pre-marketing (mondo irrealistico) e condizioni di uso del farmaco dopo l'immissione in commercio (mondo reale)



clinici furono ovviamente condotti allo scopo di dimostrare questa attività. Pertanto in tali studi furono volutamente esclusi i pazienti con morbo di Parkinson.

4. Ambiente della sperimentazione.

La maggior parte degli studi clinici viene condotta in strutture ospedaliere dove i pazienti sono strettamente controllati.

5. Numero ristretto di pazienti.

Il numero di soggetti su cui viene studiato un farmaco, fra volontari sani e volontari pazienti arriva a circa 5000-6000 individui, mentre per avere il 95% di probabilità di individuare una o più reazioni avverse, in base all'incidenza della stessa reazione avversa, sono necessari spesso numeri molto elevati. Ne consegue che solo reazioni avverse con incidenza approssimativa di 1 a 1000 o maggiore possono essere individuate negli studi pre-marketing.

A causa di queste limitazioni gli studi clinici pre-marketing raramente identificano o definiscono la frequenza di tutte le reazioni avverse gravi. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) riporta le informazioni disponibili al momento della approvazione del farmaco. Ne consegue che, dopo la immissione in commercio, il paziente e il medico si trovano quasi nella condizione di "continuare a sperimentare il farmaco", ma in un mondo molto più reale di quello degli studi precedenti [13]. Il profilo di tollerabilità del farmaco è in continua evoluzione e quindi il monitoraggio costante durante tutto il ciclo di vita diventa un elemento indispensabile.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la farmacovigilanza come "la scienza e l'insieme delle attività volte all'identificazione, la valutazione, la comprensione e la prevenzione degli eventi avversi e di tutti gli altri problemi legati all'assunzione di un farmaco". In ultima analisi queste attività sono finalizzate alla protezione dei pazienti e della salute pubblica verso i possibili danni iatrogeni [15].

Assicurare la tutela del paziente dagli effetti dannosi dei medicinali deve essere una responsabilità condivisa tra aziende farmaceutiche, Agenzie Regolatorie, operatori sanitari e pazienti dato che tutti hanno la necessità di comprendere i potenziali rischi dei farmaci e la propria parte di responsabilità nel minimizzare e nel gestire tali rischi [16].

Farmacovigilanza in popolazioni speciali

I BAMBINI

Il ruolo della farmacovigilanza post-marketing diventa essenziale nella popolazione pediatrica proprio perché dalla nascita fino alla pubertà i bambini rappresentano i soggetti maggiormente esposti agli effetti tossici e indesiderati dei farmaci. Durante questa fase della vita, infatti, l'organismo non è ancora maturo e i vari apparati e organi sono in via di sviluppo: queste condizioni possono determinare alterazioni significative nei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione dei farmaci nel bambino rispetto a quanto solitamente osservato nei soggetti adulti coinvolti negli studi registrativi dei medicinali [17]. A ciò va aggiunto che meno del 15% di tutti i farmaci commercializzati a livello mondiale e meno del 50% di quelli espressamente destinati alla fascia pediatrica vengono utilizzati sulla base di prove cliniche attestanti le specifiche caratteristiche di rischio/beneficio nel bambino [18]. Ciò perché l'esclusione dei pazienti pediatrici dai trial clinici controllati non permette di valutare efficacemente il profilo di sicurezza delle terapie farmacologiche in pediatria con conseguente, diffuso, impiego "off-label" dei farmaci in questa fascia di età (con dosaggi, indicazioni e formulazioni non provati specificatamente per l'età pediatrica) [18]. Inoltre, le ADR che si possono manifestare in età pediatrica non sempre sono assimilabili a quelle dell'adulto [19]. Proprio a causa dell'incompleta maturità degli organi e degli apparati o per via di una maggiore suscettibilità degli stessi a sviluppare alcune ADR si possono osservare solo nei bambini (ad esempio aspirina e sindrome di Reye). I RCP di nuovi farmaci spesso non forniscono ai medici indicazioni relative a dosaggio, efficacia e tollerabilità dei prodotti in età pediatrica e da ciò derivano numerosi errori clinici, quali il sovra o il sottodosaggio. In ospedale, il 36-67% dei bambini riceve prescrizioni di farmaci "off-label", percentuale che aumenta in pazienti con patologie complesse (neoplastiche e renali) [20] o nelle unità di terapia intensiva [21, 22]. Da alcuni studi effettuati nella popolazione pediatrica extra-ospedaliera, la per-

centuale di farmaci usati "off-label" risulta abbastanza elevata (13,2% in Germania e 22,7% in Olanda) e ciò mette in risalto la necessità di soppesare attentamente il rapporto rischio/beneficio dei trattamenti farmacologici in età pediatrica. Da un'indagine di farmacovigilanza condotta dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nell'arco di 38 mesi in bambini sotto i 2 anni di età, è risultato che l'uso di farmaci era associato a una media di 243 decessi per anno, in molti casi legato a problemi di sovradosaggio. Nel 24% delle segnalazioni di ADR, il farmaco era stato assunto dalla madre durante la gravidanza, il parto o l'allattamento [23]. Infatti, questo quadro, già di per sé allarmante, è ulteriormente aggravato dal fatto che il numero di eventi gravi o fatali è stato sottostimato. Un rapporto dell'ADRAC (*Adverse Drug Reactions Advisory Committee*), l'agenzia di farmacovigilanza australiana, indicava che solo il 3% delle segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci pervenute nel corso del 2004 erano riferite a bambini di età compresa tra 0 e 12 anni, suggerendo un possibile rischio di *under-reporting* (sottosegnalazione) [24], problema evidente anche in Italia dove circa il 20% delle segnalazioni di ADR pervenute all'AIFA nel corso del 2007 ha riguardato i bambini e la maggior parte di esse erano relative ai vaccini, mentre le ADR segnalate dai pediatri di libera scelta nel corso del quinquennio 2004-2008 non ha raggiunto il 5% del totale [25].

Da una meta-analisi su 8 studi prospettici in pediatria risulta che l'1,8% dei ricoveri in pediatria sono dovuti ad ADR e che in ospedale il 10,9% dei bambini ricoverati ha una ADR. Per migliorare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci nella popolazione pediatrica si devono realizzare attività e sinergie a diversi livelli (Governo, AIFA, Dirigenti sanitari ospedalieri, Centri Regionali, Aziende Farmaceutiche, operatori sanitari) [26].

La *European Medicines Agency* (EMA) riveste un ruolo molto importante nello sviluppo dei medicinali pediatrici. Nel passato molti farmaci autorizzati in Europa non sono stati adeguatamente studiati in questa fascia di popolazione, e quindi nemmeno autorizzati, per l'impiego nei bambini. Ciò ha creato problemi principalmente ai pazienti e ai loro familiari, ma ha anche posto in notevole difficoltà i pediatri. Per contribuire alla risoluzione di questo problema, la *European Union's Paediatric Regulation* nel 2007 ha affidato all'EMA la responsabilità di stimolare la ricerca per l'impiego dei medicinali nei bambini con lo scopo di autorizzarne l'uso anche in questa fascia di età. Con questa finalità EMA ha istituito un comitato specifico: il *Paediatric Committee* (PDCO). La stessa AIFA ha istituito un *Pediatric Working Group* la cui attività si focalizza sul monitoraggio dei farmaci in pediatria e sulla rivista "Medico e Bambino 4/2008" compare un articolo scritto da E. Napoleone, C. Santuccio, F. Marchetti, a nome del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici dell'AIFA, che tra le conclusioni riporta: "È necessario migliorare i programmi di sorveglianza dei farmaci attraverso la destinazione di competenze e risorse a sistemi di sorveglianza definiti "pro-attivi" (ad es. registri di pazienti)" [27]. Ciò, quindi, supporta la necessità di un programma di farmacovigilanza attivo quale potrebbe essere quello dei Monitor Facilitatori.

GLI ANZIANI

Ci si attende che il numero di persone in Europa con età ≥ 65 anni cresca da 84 milioni nel 2008 a circa 141 milioni entro il 2050 (dato Eurostat, 2008); ciò rappresenta un incremento dal 17% al 30% della popolazione europea totale. Poiché la popolazione anziana cresce, EMA ha ravvisato la necessità di tenere in considerazione questa categoria durante l'iter di sviluppo, approvazione e impiego dei medicinali. Infatti a Febbraio 2011 EMA ha pubblicato la sua strategia sulle medicine geriatriche [28] che consiste nell'assicurare che le medicine impiegate negli anziani siano di alta qualità e adeguatamente studiate in questa popolazione, sia prima che dopo l'autorizzazione, e nel migliorare l'accesso alle informazioni per l'uso dei medicinali da parte degli anziani. L'importanza attribuita alla sicurezza in questa popolazione è tale che in Maggio 2011 il CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) dell'EMA ha creato un *Geriatric Expert Group* la cui attività principale sarà di fornire valutazioni e pareri al CHMP proprio su aspetti specifici relativi all'impiego dei medicinali negli anziani. L'incremento notevole della popolazione anziana è particolarmente rilevante in Italia, che in base ai dati Eurostat rappresenta da sola il 13% della popolazione europea, e

quindi si stima che nel nostro Paese entro il 2050 si avrà una quota di ultrasessantacinquenni pari a circa il 34,4% e il 14,2% di ultraottantenni con conseguente aumento dell'incidenza delle patologie cronicodegenerative e, quindi, della medicalizzazione. Ciò graverà pesantemente sul Sistema Sanitario Nazionale e sul Welfare, dato che in questa fascia d'età è assai frequente l'uso regolare di 2-5 farmaci al giorno, e l'uso di 5 farmaci si verifica nel 20-40% dei pazienti ultrasessantacinquenni [29].

A oggi, dai dati della distribuzione per età e sesso della spesa e dei consumi territoriali di classe A degli ultimi 4 anni (2007-2010), pubblicati sui Rapporti nazionali OsMed, si calcola che mediamente circa il 57% della spesa totale (per una media di circa il 62% di consumo di DDD) è assorbito dalla fascia di età 65-74 e ≥ 75 anni. Come già detto, paradossalmente, però, i pazienti anziani sono quasi sempre esclusi dagli studi clinici randomizzati e quindi si hanno pochi dati sull'efficacia clinica e sulla tollerabilità dei farmaci e in particolare sulla politerapia. Oltre al rischio indotto dalla politerapia, l'anziano è di per sé un soggetto fragile a causa della comorbilità, della sovrapposizione degli esiti patologici, della presentazione clinica atipica, della tendenza al rapido aggravamento, delle complicanze e dei scompensi a cascata, dei problemi nutrizionali e delle perdite funzionali (fisica, cognitiva, comportamentale e socio-economica). A causa di tutti questi fattori, l'ospedale diventa per l'anziano un luogo "pericoloso" a causa di un maggior rischio di interazioni farmacologiche e in generale di ADR.

La politerapia e il problema delle interazioni

La politerapia costituisce un problema per la prescrizione razionale dei farmaci negli anziani [30-33]. Tra i pazienti anziani ospedalizzati la prevalenza di politerapia varia dal 20% al 60%, con una variabilità imputabile al diverso metodo adottato per selezionare i pazienti e raccogliere i dati nell'ambito dei diversi studi clinici [34-36].

Sebbene non esista una definizione di politerapia comunemente accettata, molto spesso è definita da cut-off stabiliti sulla base del numero di medicinali assunti, che possono variare da 2 a 10 [37-39]. Tuttavia, indipendentemente dalla definizione, è stato riportato che la sua prevalenza aumenta con l'età ed è associata a un aumentato rischio di prescrizione inappropriata, sottoutilizzo del trattamento corretto, errori nel trattamento farmacologico, scarsa aderenza alla terapia farmacologica, interazioni farmaco/farmaco o farmaco/patologia e ADR [32, 40-45].

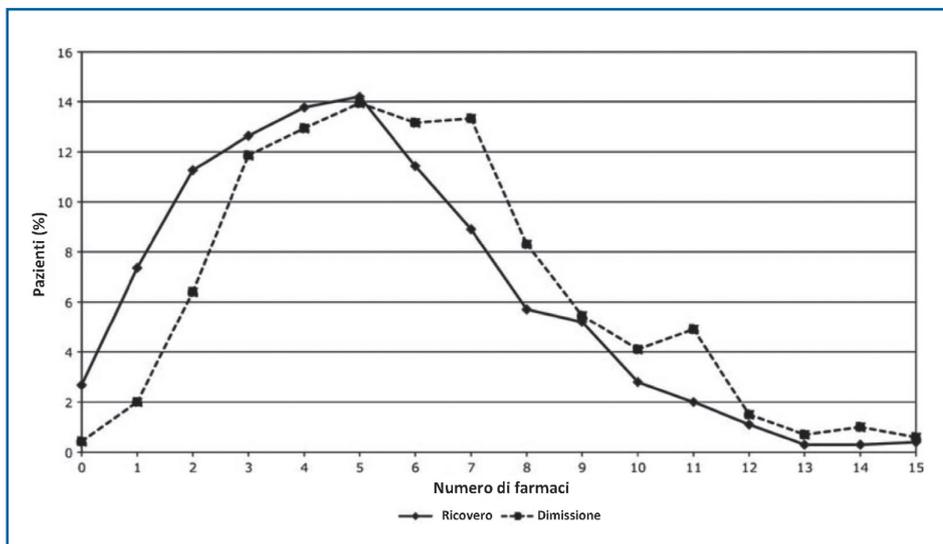
Sia la politerapia che l'età avanzata sono associate a un sostanziale incremento del rischio di ADR; l'incidenza delle ADR non aumenta in modo lineare, bensì esponenzialmente con il numero dei farmaci assunti [33, 38, 42, 46-48].

La politerapia è spesso conseguenza di patologie croniche, che inducono i medici a prescrivere più di un farmaco, aumentando in questo modo il rischio di disabilità, ospedalizzazione e mortalità [49-54]. Sebbene le linee guida disponibili abbiano migliorato e razionalizzato la prescrizione negli anziani, rimangono ancora carenti per quanto riguarda l'esposizione alla politerapia spesso iniziata a causa della coesistenza di molteplici patologie croniche: una patologia cronica potenzialmente può peggiorarne un'altra, i farmaci possono interagire negativamente tra loro, aumentando il rischio di ADR e riducendo il beneficio terapeutico atteso [55, 56].

Questi pazienti sono di solito fragili e altamente sensibili alla terapia farmacologica a causa dei cambiamenti nei loro parametri farmacocinetici e farmacodinamici e spesso vengono ricoverati per patologie acute, che possono aumentare la loro suscettibilità alla politerapia [38, 48].

L'ospedalizzazione è il rischio maggiore per le persone anziane, soprattutto quelle molto anziane, e in molti casi è associata a un declino irreversibile dello stato funzionale, della performance cognitiva e della qualità di vita [41, 47, 51, 57]. Da un recente studio prospettico [58] effettuato su una coorte di 1332 pazienti anziani (≥ 65 anni) ricoverati in 38 ospedali dislocati in diverse regioni italiane è emerso che al momento della dimissione la prevalenza di pazienti in politerapia (5 o più farmaci) aumentava del 15,1% e i pazienti venivano dimessi con una media di 6 ($\pm 2,9$) farmaci per persona. Tra i 1155 pazienti dimessi, il 29,5% era ricoverato e dimesso non in politerapia; 18,2% è passato a politerapia al momento della dimissione, il 3,5% assumeva politerapia al momento del ricovero ma non alla dimissione e il 48,8% era in politerapia sia

Figura 2
Prevalenza dell'uso dei farmaci al momento del ricovero e alla dimissione nei 1155 pazienti. Modificato da Nobili et al. [58]



al ricovero che alla dimissione. La **Figura 2** mostra la prevalenza dell'uso dei farmaci al momento del ricovero e alla dimissione nei 1155 pazienti.

La figura mostra che per il 13% dei pazienti ($n=148$) alla dimissione il numero dei farmaci era inferiore rispetto al momento del ricovero ($\Delta < 0$), per il 25,4% ($n=295$) non è stata riscontrata alcuna differenza ($\Delta = 0$) e per il 61,6% ($n=712$) il numero di farmaci era aumentato ($\Delta > 0$). Mediante un'analisi multivariata è stata analizzata ogni patologia associata per stabilire se questa potesse essere responsabile del maggior numero di farmaci assunti alla dimissione. Alla dimissione in media l'ipertensione ha aumentato di 0,33 (IC 95% 0,09–0,56; $p=0,008$) il numero di farmaci, indipendentemente da sesso, età, numeri di farmaci già presenti al momento del ricovero, reparto, insorgenza di almeno un evento avverso (AE) durante l'ospedalizzazione. Allo stesso modo, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco e BPCO hanno aumentato il numero di farmaci alla dimissione in media di 0,28 (0,04–0,53; $p=0,02$), 0,61 (0,22–1,00; $p=0,003$) e 0,61 (0,28–0,95; $p=0,001$). Nei quadri clinici di demenza il numero di farmaci alla dimissione in media era diminuito di 0,76 (0,30–1,22; $p=0,0002$). Analizzando l'intero campione di 1332 anziani, l'86,7% è stato dimesso, l'8,3% trasferito in un altro reparto e il 5% è deceduto in ospedale. La degenza media è risultata rispettivamente 13,1 ($\pm 11,6$), 13,1 ($\pm 11,3$) e 10,7 ($\pm 8,0$) giorni. L'insorgenza di almeno un AE durante il ricovero era associato ad un prolungamento della degenza di 3,75 giorni (2,32–4,83; $p<0,0001$). Fattori predittivi della mortalità intra-ospedaliera erano l'età (OR 1,04; 1,01–1,09; $p=0,02$) e la comorbilità (OR 1,18; 1,12–1,24; $p<0,0001$). Inoltre, è risultato che l'insorgenza di un AE durante la permanenza in ospedale aumenta di circa 7 volte il rischio di decesso in ospedale, indipendentemente dal sesso, dall'età, dalla comorbilità e dalla politerapia (OR 6,80; 3,58–12,9; $p<0,0001$).

In generale questa popolazione risulta particolarmente vulnerabile agli AE (**Box 1**) soprattutto quelle causate da interazioni farmacologiche, dall'inglese *drug-drug interaction* (DDI) [59]. Studi condotti in pazienti geriatrici ambulatoriali hanno mostrato che fino al 25,5% dei pazienti anziani soffre di reazioni avverse clinicamente significative causate da DDI [60–63]. In particolare nei pazienti anziani ospedalizzati il rischio di insorgenza di ADR dovuta a DDI è pari al 9,3%[64].

Box 1 - Definizioni

AE = Adverse Event = evento avverso a prescindere da qualsiasi nesso causale

ADE = Adverse Drug Event = evento avverso a prescindere da qualsiasi nesso causale in corso di trattamento farmacologico

ADR = Adverse Drug Reaction = evento avverso per il quale è implicita la potenzialità di nesso causale con il trattamento farmacologico

In un altro recente studio Davies et al. stimano un'incidenza di DDI indesiderate in ospedale pari a 8,7% e la mediana dell'età dei pazienti ospedalizzati che hanno sviluppato un'ADR risultava pari a 72 anni mentre quella per i pazienti ospedalizzati che non hanno avuto ADR era 61 anni [65].

Da questi dati risulta evidente l'importanza di monitorare attentamente questa categoria di pazienti dal punto di vista clinico e in particolare dal punto di vista della farmacovigilanza, dato che l'insorgenza di un ADE/ADR comporta un prolungamento dell'ospedalizzazione e un aumentato rischio di decesso in ospedale con conseguente aggravio dal punto di vista umano e socio-economico.

LA CASCATA PRESCRITTIVA

La cascata prescrittiva (**Figura 3**), intesa come interpretazione errata e conseguente trattamento farmacologico di una patologia iatrogena come nuova malattia, è frequentemente causa della politerapia, soprattutto nell'anziano. Un esempio di cascata prescrittiva è spesso osservata in corso di terapia con i FANS, che possono causare ipertensione. Se tale evento non viene riconosciuto come ADR ma come un'ulteriore patologia, il medico erroneamente prescriverà una terapia antipertensiva senza interrompere la terapia con i FANS. Ciò comporta un incremento del rischio di insorgenza di ulteriori ADR. Altri esempi di cascata prescrittiva potrebbero essere [66]:

Idroclorotiazide → gotta → FANS → altro antiipertensivo

Macrolidi o fluorochinoloni → aritmia → antiaritmico

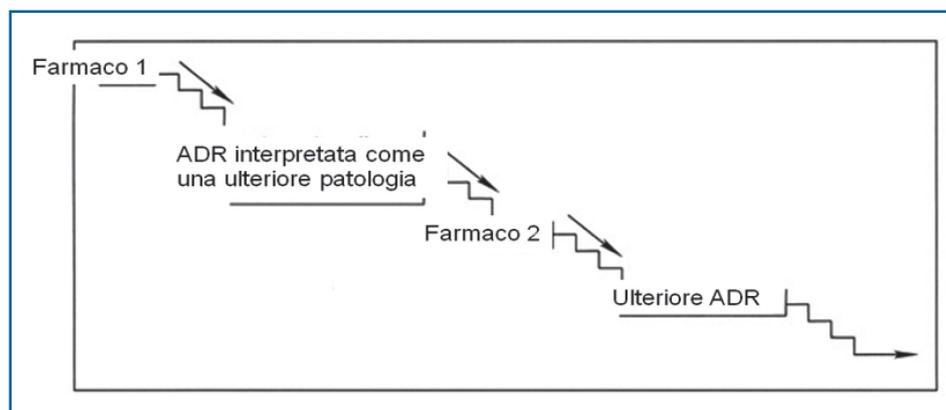
Quindi anche in questo ambito la conoscenza del RCP e della farmacovigilanza, come scienza capace di supportare il medico nell'individuazione, nella gestione e nella raccolta delle informazioni di ADR, risulta di considerevole rilevanza principalmente per la qualità di vita del paziente, ma anche per la tutela della professionalità del medico prescrittore e il bilancio dell'ospedale in termini di contenimento delle spese (spesa farmaceutica per farmaci inutili, spese legali, danni di immagine).

LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Negli ultimi anni l'inibizione degli enzimi del citocromo P450 dovuta alla co-somministrazione di farmaci ha portato al ritiro dal mercato di diversi farmaci. Ad esempio, nei primi anni '90, ci sono state segnalazioni di casi fatali di torsioni di punta indotti da accumulo di terfenadina, il cui metabolismo veniva inibito dalla somministrazione contemporanea di ketoconazolo ed eritromicina [67, 68]. Questa evidenza ha contribuito al ritiro del farmaco nel 1998 e ha spostato l'attenzione sull'enorme rilevanza clinica del citocromo P450 nella mediazione dell'ADR e delle DDI. In seguito, la commercializzazione di cisapride, astemizolo, mibefradil e cerivastatina fu interrotta in tutto il mondo a causa di profili metabolici del CYP450 potenzialmente fatali.

L'incidenza delle DDI reali è considerevolmente inferiore rispetto all'incidenza di quelle potenziali, ma in ogni caso il numero assoluto di pazienti coinvolti è elevato e rappresenta una quota significativa di ADR [69]. Le DDI potenziali sono quelle prevedibili sulla base delle proprietà farmacologiche note dei farmaci coinvolti. La lista delle DDI potenziali è molto lunga e include almeno 2500 coppie di farmaci [70]. Le DDI reali

Figura 3
La cascata prescrittiva.
Modificata da Rochon et al.
[66]



possono essere la causa di ricoveri ospedalieri, ricoveri successivi o visite di pronto soccorso.

La **Tabella 1**, tratta dalla review di Magro et al. [69], mostra l'incidenza delle visite al pronto soccorso, dei ricoveri e delle ri-ospedalizzazioni causate dalle interazioni fra farmaci nei differenti studi pubblicati. L'incidenza riportata nei diversi lavori dimostra una grande variabilità a seconda del tipo di pazienti studiati.

L'incidenza delle DDI durante il ricovero sembra essere più elevata rispetto a quanto stimato tra i pazienti ambulatoriali. Pochi studi, comunque, hanno calcolato tale incidenza, come si può notare dalla **Tabella 2** che mostra l'incidenza delle DDI reali durante la permanenza in ospedale nei diversi studi pubblicati [69].

Nella stessa review si riporta che oltre il 20% delle ADR segnalate era associato a DDI e la maggior parte di queste ADR erano gravi e con una più alta incidenza di decessi. Inoltre Leone et al., in uno studio sulle segnalazioni spontanee, hanno rilevato che le ADR causate da DDI risultavano più gravi di altre ADR (67,3 contro 42,5%) e che la percentuale di ADR, correlate alle DDI, che avevano avuto conseguenze gravi o mortali era più elevata rispetto alle altre ADR (4,2 vs 1,4%) [71].

Un altro aspetto non trascurabile è il fallimento terapeutico o la ridotta efficacia indot-

Tabella 1 Incidenza delle visite al pronto soccorso, dei ricoveri e delle ri-ospedalizzazioni causate dalle interazioni fra farmaci nei differenti studi pubblicati. Modificata da Magro et al. [69]

Studio	Anno	Esiti delle DDI	Età	Popolazione (N)	Incidenza di DDI (%)
Dennehy et al.	1996	Visite al PS	tutte	1260	0
Malhotra et al.	2001	Visite al PS	tutte	4764	0,17
Prince et al.	1992	Visite al PS	tutte	10.184	0,020
Raschetti et al.	1999	Visite al PS	tutte	5497	0,16
Schneitman-McIntire et al.	1996	Visite al PS	tutte	62.216	0,042
Bhalla et al.	2003	Ricovero in ospedale	tutte	840	0,24
Dormann et al.	2003	Ricovero in ospedale	tutte	915	0,55
Fokter et al.	2010	Ricovero in ospedale	tutte	323	1,2
Hallas et al.	1990	Ricovero in ospedale	tutte	333	1,2
Hallas et al.	1992	Ricovero in ospedale	tutte	1999	0,19
Hiuc et al.	1994	Ricovero in ospedale	tutte	5237	0,59
McDonnel et al.	2002	Ricovero in ospedale	tutte	20.166	0,12
Mok et al.	1991	Ricovero in ospedale	tutte	200	1,5
Peyriere et al.	2003	Ricovero in ospedale	tutte	156	2,6
Pirmohamed et al.	2004	Ricovero in ospedale	tutte	18.820	1,1
Stanton et al.	1994	Ricovero in ospedale	tutte	691	0,43
Courtman et al.	1995	Ricovero in ospedale	≥65 anni	150	0,67
Doucet et al.	1996	Ricovero in ospedale	≥70 anni	1000	6,2
Lindley et al.	1992	Ricovero in ospedale	≥65 anni	416	2,9
Easton et al.	2004	Ricovero in ospedale*	<18 anni	11.564	0,009
Miranda et al.	2011	Ricovero in ospedale [§]	tutte	298	2,0
Rivkin et al.	2007	Ricovero in ospedale†	tutte	281	4,3
Davies et al.	2010	Nuovo ricovero in ospedale	tutte	403	7,6
Egger et al.	2003	Nuovo ricovero in ospedale	tutte	500	0,2
Herr et al.	1992	Nuovo ricovero in ospedale	tutte	340	0

* ospedale pediatrico

§ reparto oncologico

† reparto di terapia intensiva

Tabella 2 Incidenza delle DDI reali durante la permanenza in ospedale nei diversi studi pubblicati. Modificata da Magro et al. [69]

Studio	Anno	Setting	Età (anni)	Popolazione (N)	Incidenza di DDI (%)
Davies et al.	2009	Reparti di medicina (9) e chirurgia (3)	63 (mediana)	3322	8,7
Sanchez Muñoz-Torrero et al.	2010	Reparti di medicina (2)	68 (mediana)	405	14,3
Passarelli et al.	2005	Reparto di medicina	73,6 (mediana)	186	6,9
Reis, De Bortoli Cassiani	2011	Reparto di terapia intensiva	>18	299	5,3

ti da DDI, ma solo pochi studi hanno analizzato questo aspetto, che risulta pertanto sottostimato. Nel già citato studio di Leone et al., è stato osservato un inaspettato fallimento della terapia nel 8,6% dei 1159 pazienti che subivano le conseguenze negative dovute a DDI [71].

In una coorte di pazienti geriatrici ambulatoriali nei Paesi Bassi [63] costituita da 674 pazienti che assumevano più di un farmaco, l'11,6% dei pazienti ha mostrato una riduzione dell'efficacia della terapia dovuta a una possibile DDI.

Va detto che le DDI possono non avere solo risvolti negativi e, quindi, il medico prescrittore deve essere a conoscenza delle evidenze che supportano sia l'efficacia che la tossicità della combinazione o se altri farmaci della medesima classe possano avere gli stessi effetti farmacologici e di conseguenza la medesima propensione all'interazione [69]. Risulta, pertanto, fondamentale monitorare strettamente dal punto di vista clinico, fisiologico e biochimico i pazienti e segnalare le eventuali ADR dovute a DDI per poter arricchire questo patrimonio di conoscenza.

ADR e prescrizione inappropriata

L'uso di complessi regimi terapeutici espone la popolazione anziana a elevato rischio di ricevere trattamenti farmacologici inappropriati, definiti come le terapie i cui rischi superano i potenziali benefici e, di conseguenza, di sviluppare ADR.

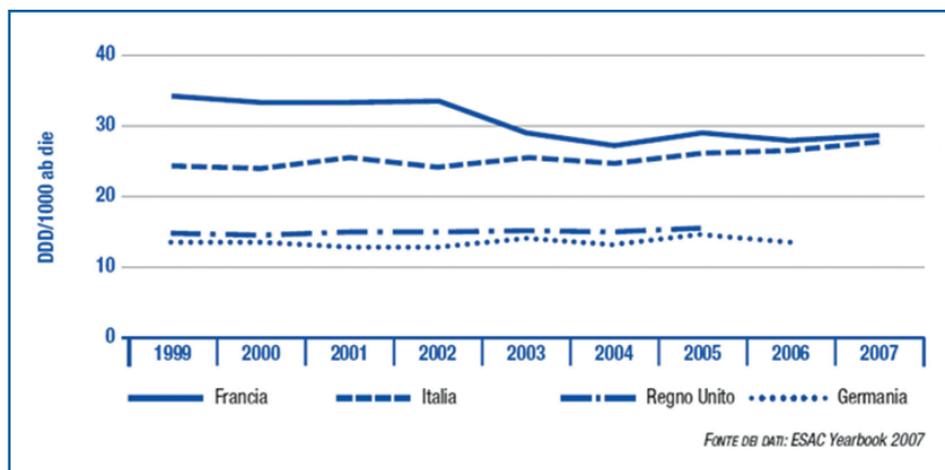
La prescrizione irrazionale non è limitata solo alla popolazione anziana, ma si estende alla popolazione generale. Emblematico è l'uso degli antibiotici iniettabili in Italia. Nel Rapporto AIFA [72] specificatamente dedicato all'utilizzo degli antibiotici viene riportato che il consumo di antibiotici, standardizzato per 1000 abitanti, in Italia è passato da 24,5 nell'anno 1999 a 27,6 DDD/1000 ab die nell'anno 2007 (+13%). Il consumo in Italia è più basso soltanto del consumo di Francia e Cipro (che comprende però anche i consumi ospedalieri) ed è più elevato di quello di tutti gli altri Paesi europei, in alcuni casi di oltre il 100%.

La **Figura 4** evidenzia l'impiego (pubblico e privato) di antibiotici in Francia, Italia, Regno Unito e Germania tra il 1999 e il 2007. Dai dati si evince come la distanza tra i consumi di Francia e Italia si sia progressivamente ridotta e come i consumi dei due Paesi siano attualmente estremamente vicini; i consumi, sostanzialmente stabili, in Germania e Regno Unito sono circa la metà di quelli italiani.

L'Italia è il paese dell'Unione Europea con il più elevato consumo di antibiotici in formulazione iniettabile (0,7 DDD/1000 ab die), corrispondenti a quasi il 3% del consumo totale di antibiotici; il terzo paese con maggior consumo per due dei primi quattro antibiotici maggiormente prescritti in formulazione parenterale (gentamicina, ceftriaxone, cefazolina e lincomicina) e che da soli rappresentano oltre il 50% dell'uso delle formulazioni iniettabili in Europa [73].

Anche il dato di farmacovigilanza deve stimolare la riflessione. Infatti in un'analisi effettuata alcuni anni fa sul database OMS della segnalazione spontanea su 2.850.991 segnalazioni, di cui poco meno dell'1% provenienti dall'Italia, si contavano 382 casi

Figura 4
Impiego (pubblico e privato)
di antibiotici in Francia, Italia,
Regno Unito e Germania
tra il 1999 e il 2007.
Da Rapporto AIFA [72]



di shock anafilattico da antibiotici iniettabili di cui 104 (27%) italiani. Va sottolineato, inoltre, che il 15,4% delle segnalazioni italiane di shock anafilattico da antibiotici iniettabili si riferivano a bambini di età compresa tra 1 e 13 anni e che spesso le prescrizioni erano effettuate per infezioni delle alte vie respiratorie [74], spesso sostenute da virus su cui la terapia antibiotica non ha alcun effetto. AIFA, con la collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità e il patrocinio del Ministero della Salute a novembre 2010 ha realizzato la terza edizione di una Campagna di comunicazione ad hoc, denominata "Antibiotici, difendi la tua difesa. Usali con cautela" e ha comunicato anche i risultati dello studio su sovraconsumo di antibiotici ed eccesso di spesa farmaceutica. Questi, in sintesi, i risultati dello studio: l'Italia presenta un elevato consumo di antibatterici per via sistemica con forti differenze regionali (gradiente Nord-Sud). Se il consumo di tutte le regioni italiane fosse allineato a quello delle sei regioni con consumi più bassi (17,25 DDD/1000 ab die) si potrebbe ottenere un risparmio di 316,6 milioni di euro. Se il costo per DDD degli antibatterici sistemici di tutte le regioni italiane fosse allineato al costo per DDD della regione Lombardia (€ 1,66) si otterrebbe un risparmio di 155,8 milioni di euro. I risparmi totali ottenibili dall'effetto congiunto di una riduzione nel consumo di antibatterici sistemici e dall'efficientamento della spesa ammontano a 413,1 milioni di euro. A questi risparmi vanno aggiunti quelli ottenibili da una riduzione delle reazioni avverse e delle resistenze batteriche non quantificati in questo studio [75].

Si comprende, quindi, come l'inappropriatezza di impiego degli antibiotici iniettabili abbia conseguenze negative in generale sulla spesa sanitaria, in particolare su quella pubblica, oltre che un impatto deleterio sulla salute pubblica. L'appropriatezza della prescrizione diviene fondamentale, anche al fine di contenere gli alti costi generati dalla diffusione della terapia antibiotica iniettabile in ambito extraospedaliero [76].

Estendendo queste considerazioni all'inappropriatezza prescrittiva in generale per tutti i farmaci, pur nella variabilità individuale, l'entità del danno sulla salute e sulla spesa sanitaria diventa difficilmente calcolabile ma facilmente intuibile.

ADR prevenibili

Sul Rapporto 2011 della *World Health Organization* si legge: "Nonostante 40 anni di farmacovigilanza, i pazienti di tutto il mondo continuano a essere colpiti da ADR prevenibili. È importante trarre insegnamento dalle evidenze disponibili, mediante una comunicazione efficace a tutti i livelli e analizzare i gap nazionali e internazionali nell'attuare la strategia di farmacovigilanza allo scopo di promuovere il benessere e assicurare la sicurezza ai pazienti".

Purtroppo il numero reale di pazienti che incorrono in ADR è ancora difficile da stimare a causa di un basso e irregolare tasso di segnalazione (*under-reporting*). Partendo dal presupposto che nessun farmaco è esente da rischi, è necessario fare tutto il possibile per cercare di prevenire le ADR evitabili. In alcuni Paesi il costo delle ADR, come ad esempio per ospedalizzazione, chirurgia e perdita di produttività, può superare il costo dei farmaci stessi.

Circa il 60% [77] delle reazioni avverse sono prevenibili; in linea di massima queste possono essere riconducibili a:

- diagnosi sbagliata della condizione del paziente;
- prescrizione del farmaco sbagliato o dosaggio errato del farmaco giusto;
- una condizione medica non riconosciuta, genetica o di allergia, che potrebbero causare una reazione del paziente;
- auto-medicazione con farmaci da prescrizione;
- carenza nel seguire le istruzioni per l'assunzione del farmaco;
- reazioni con altri farmaci (compresi i farmaci tradizionali) e di alcuni alimenti;
- utilizzo di farmaci "sub-standard", la cui composizione e gli eccipienti non soddisfano adeguati requisiti scientifici, che possono essere inefficaci o pericolosi;
- uso di medicinali contraffatti, senza principi attivi o con gli eccipienti sbagliati, che possono essere pericolosi o letali.

Anche quando le situazioni di cui sopra si riescono a evitare, l'assunto di base rimane che tutti i farmaci possono produrre benefici, ma nello stesso tempo possono potenzialmente arrecare danni. Pertanto, poiché gli effetti di un qualsiasi trattamento

farmacologico non può essere previsto con assoluta certezza, diventa fondamentale attivare un'efficiente sistema di farmacovigilanza post-marketing, direttamente dipendente dalla partecipazione attiva degli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri, dentisti e altri) che sono nella posizione migliore per segnalare le sospette ADR che possono rilevare nell'ambito della loro normale pratica clinica.

Le ADR che determinano il ricovero in ospedale presentano un'alta prevalenza e la maggior parte di esse sono prevenibili. In un recente studio retrospettivo [78], effettuato presso il *Veterans Affairs Medical Centers* americano, che ha analizzato 678 ricoveri non programmati di pazienti ≥ 65 anni, selezionati in modo casuale, sono state identificate 70 ADR (con 113 farmaci sospetti) in 68 ospedalizzazioni (10%); di queste 25 (36,8%) erano prevenibili. Estrapolando a una popolazione di oltre 2,4 milioni di veterani più anziani, è stato stimato che più di 8000 ricoveri sarebbero stati prevenibili nel corso di questo lasso di tempo. Considerando il tempo medio di degenza di 7,4 giorni emerso da questo studio e il costo giornaliero di degenza di 1880 \$/d (*Veterans Affairs Health Economics Resource Center*), si ottiene che le ospedalizzazioni prevenibili, associati a politerapia, sono costate oltre 110 milioni di dollari [79].

Questi costi sanitari possono essere applicati anche a setting che non coinvolgano popolazioni di veterani. Una revisione sistematica di studi prospettici osservazionali in pazienti di età ≥ 60 anni, che si ponevano come obiettivo di valutare la prevalenza delle ospedalizzazioni associate alle ADR, ha riportato una mediana del tasso di prevalenza delle ADR pari a 10,7% [80]. Questi risultati dovrebbero incoraggiare ulteriori studi sulla morbilità ADR-correlata, incluso il rischio di un maggior ricorso al sistema sanitario (ad esempio visite al pronto soccorso [81] e ricoveri) nei pazienti più anziani e indurre i *policy makers* a evidenziare le possibili aree per gli interventi futuri, così da ridurre tali importanti problemi sulla sicurezza, in buona misura prevenibili [78].

Nello studio di Lövborg et al. sono state individuate 1290 ADR, di cui 1255 sono state considerate almeno possibilmente correlate al farmaco. Di questi, 172 (14%) sono state considerate ADR prevenibili, 35 (20%) erano classificate come sicuramente evitabili e 137 (80%) come possibilmente prevenibili [82]. Un altro studio riporta che il 19,4% dei ricoveri è stato causato da ADR, il 65% dei quali era prevenibile [83].

Tabella 3 Classi di farmaci più frequentemente associate a ricoveri prevenibili da cause iatrogene, *overtreatment*, *undertreatment* e problemi di aderenza alla terapia da parte del paziente. Modificata da Howard et al. [84]

Classi di farmaci	Tutti i ricoveri prevenibili da cause iatrogene, N (%) (N=1406)	Reazioni avverse da farmaco e <i>overtreatment</i> , N. (%) (N=1263)	Problemi di aderenza, N (%) (N=98)	<i>Undertreatment</i> , N (%) (N=45)
Antiaggregante (inclusa aspirina quando usata come antiaggregante)	225 (16,0)	219 (17,3)	2 (2,0)	4 (8,9)
Diuretici	223 (15,9)	202 (16,0)	20 (20,4)	3 (2,2)
Farmaci antinfiammatori non steroidei	155 (11,0)	151 (12,0)	4 (4,1)	0
Anticoagulanti	117 (8,3)	113 (8,9)	4 (4,1)	0
Analgesici oppioidi	69 (4,9)	68 (5,4)	1 (1,0)	0
β -bloccanti	65 (4,6)	56 (4,4)	4 (4,1)	5 (11,1)
Farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (es. ACE-inibitori)	62 (4,4)	58 (4,6)	4 (4,1)	0
Farmaci antidiabetici	49 (3,5)	40 (3,2)	9 (9,2)	0
Inotropi positivi	45 (3,2)	41 (3,2)	3 (3,1)	1 (2,2)
Corticosteroidi	44 (3,1)	41 (3,2)	2 (2,0)	1 (2,2)
Antidepressivi	42 (3,0)	41 (3,2)	1 (1,0)	0
Calcio-antagonisti	39 (2,8)	34 (2,7)	1 (1,0)	4 (8,9)
Antiepilettici	32 (2,3)	11 (0,9)	8 (8,2)	13 (28,9)
Nitrati	24 (1,7)	15 (1,2)	5 (5,1)	4 (8,9)
Corticosteroidi inalatori	8 (0,6)	0	7 (7,1)	1 (2,2)
Attivatori dei canali del potassio	7 (0,5)	1 (0,1)	2 (2,1)	4 (8,9)
Anti-asmatici (broncodilatatori inalatori e orali e altri farmaci anti-asmatici)	5 (0,4)	0	5 (5,1)	0
Totale	1211 (86,1)	1091 (86,4)	82 (83,7)	40 (88,9)

Tabella 4 Cause più comuni alla base dei ricoveri ospedalieri dovuti a ADR evitabili. Modificata da Howard et al. [84]

Cause sottostanti	Numero (%) di ricoveri					Mediana % (range) per tutti gli studi
	Bigby 1987 (N=36)	Courtman 1995 (N=18)	Dartnell 1996 (N=36)	Hallas 1992 (N=67)	Howard 2003 (N=178)	
Problemi di prescrizione	4 (11)	5 (28)	11 (30)	28 (42)	63 (35)	30,6 (11,1–41,8)
Problemi di monitoraggio	12 (33)	7 (39)	15 (42)	14 (21)	53 (30)	22,2 (0–31,3)
Problemi di aderenza	6 (17)		8 (22)	21 (31)	46 (26)	33,3 (20,9–41,7)
Non classificate	14 (39)	6 (33)	2 (6)	4 (6)	16 (9)	
Totale	36 (100)	18 (100)	36 (100)	67 (100)	178 (100)	

Nel 2007 è stata pubblicata la review condotta da Howard et al. da cui è emerso che i gruppi di farmaci più frequentemente associati a tutti i tipi di ospedalizzazioni dovute ad ADR prevenibili sono: antiipiastrinici, diuretici, FANS e anticoagulanti. La **Tabella 3** riporta le classi di farmaci più frequentemente associate a ricoveri prevenibili farmacocorrelati, relativi ad ADR, *overtreatment*, *undertreatment* e problemi di adesione alla terapia da parte del paziente (*compliance*) [84].

Come viene mostrato nella **Tabella 4**, le cause più comuni alla base dei ricoveri ospedalieri dovuti a ADR evitabili sono riconducibili a problemi di prescrizione e alla compliance del paziente alla terapia, con una mediana di 30,6% (range 11,1%–41,8%) e 33,3% (range 20,9%–41,7%), rispettivamente; si è calcolato, inoltre, che il 22,2% (range 0–31,3%) delle ospedalizzazioni correlabili ad ADR prevenibili erano imputabili a problemi di monitoraggio.

Nonostante il gran numero di studi che sono stati condotti per stimare la reale incidenza delle ADR prevenibili e delle ospedalizzazioni associate, **è necessario pianificare ulteriori studi che permettano di comprendere le cause che sono alla base di questi ricoveri. Ciò potrebbe aiutare nello sviluppo di strategie e interventi allo scopo di migliorare la sicurezza nella prescrizione e nel monitoraggio dei farmaci**, incrementando l'aderenza alla terapia del paziente stesso. Concentrando gli interventi sui gruppi di farmaci maggiormente implicati, si potrebbe ridurre sensibilmente il numero di ricoveri legati ad ADR prevenibili [84] e quindi i costi a essi associati.

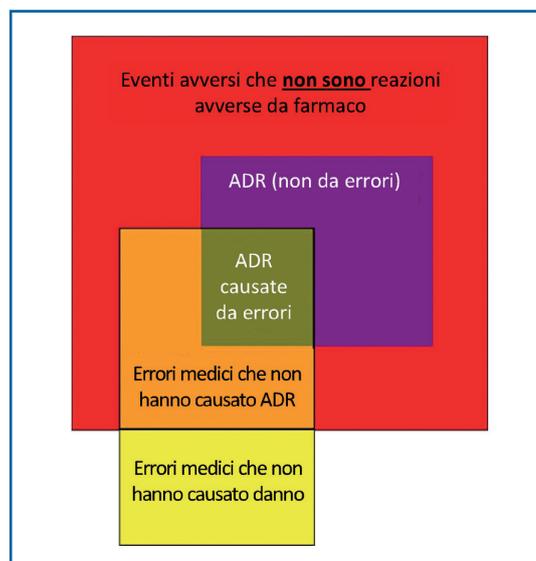
ERRORI NEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO CHE PROVOCANO REAZIONI AVVERSE

Gli errori nel trattamento farmacologico sono definiti come errori prevenibili che possono nuocere o meno al paziente [85], come illustrato nella **Figura 5** [86].

Esempi di errori nel trattamento farmacologico includono, ma non sono limitati a:

- errori nella prescrizione, trascrizione, distribuzione, somministrazione e monitoraggio dei farmaci;

Figura 5
Descrizione di Eventi Avversi, ADR, Errori medici. Modificata da Aronson [86]



- farmaco sbagliato, formulazione sbagliata, errori di dosaggio;
- somministrazione del farmaco al paziente sbagliato;
- confusione sulla denominazione dei medicinali o sulla confezione simili (*look-alike/sound-alike* o LASA);
- calcolo o errori nella preparazione;
- uso improprio di attrezzature mediche.

L'ADR associata a errori nel trattamento farmacologico può non arrecare danno al paziente, ma non riportare questa tipologia di eventi significa perdere importanti informazioni epidemiologiche e precludersi la possibilità di prevenire l'insorgenza degli stessi. Per individuare possibili errori terapeutici, già nel 1992, l'FDA, oltre a esaminare le segnalazioni in MedWatch, il sistema di reporting degli ADE della FDA, ha iniziato il monitoraggio dei report di errori nel trattamento farmacologico, che gli vengono inviati da:

1. *United States Pharmacopeia* (USP), un'organizzazione scientifica no-profit il cui mandato è di migliorare la salute delle persone in tutto il mondo attraverso standard pubblici e relativi programmi, allo scopo di garantire qualità, sicurezza e benefici di farmaci e alimenti. Tra i vari programmi attivati da USP anche il *National Medication Errors Reporting Program*, che è un programma, su base volontaria, che fornisce un'analisi, elaborata da un team di esperti, sulle cause degli errori terapeutici di sistema.
2. *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP), un'altra organizzazione no-profit interamente dedicata alla prevenzione degli errori terapeutici e all'uso di farmaci sicuri.

La FDA pubblica poi gli alert sul proprio sito web. A puro titolo di esempio, è il caso dell'uso improprio del medicinale per la tosse Tussionex nel marzo del 2008. Tale farmaco causava gravi problemi respiratori che mettevano in pericolo di vita i bambini al di sotto dei 6 anni, se somministrato in un'unica dose o a dosi più ravvicinate rispetto a quanto prescritto, ed era inoltre associato a problemi respiratori letali anche nei bambini di età >6 anni, negli adolescenti e negli adulti.

Anche l'organizzazione mondiale della Sanità ha lanciato nell'ottobre del 2004 l'Alleanza Mondiale per la Sicurezza del Paziente proprio per studiare l'impatto degli errori nel trattamento farmacologico sulla sicurezza dei pazienti [87] poiché ritiene che indagare sull'epidemiologia e la natura degli ADE e degli errori nel trattamento farmacologico in ambito locale sia essenziale per la sicurezza del paziente, sia dal punto di vista locale che globale. Lo scopo di tale Alleanza è, dunque, quello di ridurre le conseguenze sanitarie e sociali degli incidenti terapeutici e degli errori nel trattamento farmacologico.

In Italia, un recente manuale del Dipartimento Qualità del Ministero della Salute raccoglie i principali strumenti finora prodotti per il miglioramento della sicurezza delle cure e la gestione del rischio clinico nell'uso dei farmaci, come la Raccomandazione n.1 sul corretto utilizzo delle soluzioni concentrate di Cloruro di Potassio (KCl) e la Raccomandazione n.7 per la prevenzione della morte, coma o grave danno e la gestione degli eventi avversi derivati da errori in terapia farmacologica.

Nel documento viene anche presentato il progetto per la gestione dei farmaci LASA, farmaci che possono essere facilmente scambiati con altri per la somiglianza grafica e/o fonetica del nome e per l'aspetto simile delle confezioni.

L'ADE associato agli errori nel trattamento farmacologico si verifica con allarmante frequenza nei pazienti critici [88, 89]. Alcuni reparti, infatti, come le unità di terapia intensive hanno una più alta incidenza di ADE [90, 91]. I pazienti in terapia intensiva possono essere a rischio particolarmente elevato per i seguenti motivi [92, 93]:

1. complessità delle patologie;
2. stato fisiopatologico caratterizzato da una vasta gamma di cambiamenti dovuti ad una disfunzione d'organo (con alterazione della farmacocinetica);
3. elevato numero di farmaci somministrati;
4. somministrazione di regimi terapeutici complessi;
5. aumento della durata della degenza ospedaliera.

I costi di un ADE nei pazienti in terapia intensiva può essere sostanziale per i sistemi sanitari, con un supplemento di \$ 6,000-9,000 per singolo evento [92].

Nel luglio 2008, a Erice, su invito del Prof. Velo, un gruppo di esperti ha discusso e approfondito il tema degli errori nel trattamento farmacologico. Da tale incontro è nato EMERGE: *The Erice Medication Errors Research Group*. Il gruppo ha identificato due percorsi iniziali: mettere a punto delle raccomandazioni in materia di errori terapeutici e preparare un numero speciale del *British Journal of Clinical Pharmacology*, al fine di evidenziare in dettaglio tutti gli aspetti del problema. Sono state identificate 15 raccomandazioni, il cui tema comune è la mancanza di farmacologi clinici specialisti e farmacisti clinici in grado di insegnare e formare gli altri colleghi, di svolgere attività di ricerca, di monitorare gli errori nel trattamento farmacologico e di controllare l'attuazione delle procedure correttive. Sei di queste riguardavano l'insegnamento e la formazione, pertanto l'educazione specifica è stata valutata di fondamentale importanza [94].

Per rilevare e prevenire gli errori nel trattamento farmacologico e gli eventi avversi associati esistono diversi metodi pratici. I principali sono la revisione delle cartelle, l'impiego di supporti computerizzati per il controllo, database amministrativi e dati di reclami, mediante osservazione diretta, *incident reporting* e monitoraggio del paziente. Nei processi di rilevamento e prevenzione dovrebbero essere coinvolti gli stessi pazienti oltre che tutti i membri del team di assistenza sanitaria, e la chiave è la comunicazione. Infatti i sistemi computerizzati possono contribuire alla prevenzione e all'accertamento, ma sono costosi e possono generare proprie forme di errore. Sono disponibili metodi più semplici ed economici come, ad esempio, la farmacovigilanza, che può giocare un ruolo importante [95].

In una review del 2010 [96] si riporta un'incidenza di ADE/1000 giorni-paziente in un range dal 2,4-87,5 ottenuta dall'analisi di vari studi svolti nei reparti di terapia intensiva. Gli autori attribuiscono questa variabilità a differenze nella definizione dello stesso tipo di evento e dei metodi utilizzati per rilevare gli eventi.

Tenendo in considerazione quanto scritto all'inizio del paragrafo, ossia che non tutti gli errori nel trattamento farmacologico provocano danno ai pazienti, è facile comprendere come gli errori nel trattamento farmacologico siano più frequenti rispetto all'insorgenza di ADE. Proprio a questo proposito, Rothschild et al. [97] hanno stimato che l'incidenza dell'errore nel trattamento farmacologico è pari a 129,5/1000 giorni-paziente, mentre il tasso di ADE era 37,6/1000 giorni-paziente. Negli Stati Uniti si è stimato che circa 98.000 decessi/anno siano imputabili a errori nel trattamento farmacologico. Ciò, oltre a determinare una perdita della fiducia da parte dell'opinione pubblica, comporta anche un aumento della morbilità e della mortalità del paziente e un incremento della spesa sanitaria. Sebbene le stime delle ADR prevenibili varino molto, IOM (*Institute of Medicine*) [98] suggerisce che 1,5 milioni di ADE che si verificano negli Stati Uniti ogni anno siano evitabili, classificando le ADE prevenibili come uno delle fonti più costose e comuni di danno prevenibile (circa 3,5 miliardi dollari l'anno per ADE prevenibili che si verificano in ospedale, che comprendono il 26% di tutte le ADE prevenibili).

Almeno 11 organizzazioni hanno pubblicato linee guida per prevenire gli errori terapeutici, che sono riassunte nella **Tabella 5** [98].

La cultura sulla sicurezza e il lavoro di squadra sono due caratteristiche altamente interconnesse nelle organizzazioni altamente affidabili e che comunemente sono invocate come fondamento di qualità e sicurezza nella cura del paziente [99]. Il *Comprehensive Unit-based Safety Programma* (CUSP) è uno dei pochi interventi noti incentrato sulla cultura della sicurezza dei farmaci. Le strategie includono l'educazione del personale riguardo il funzionamento dell'intero sistema di farmacovigilanza, consentendo loro di affrontare problemi di sicurezza del paziente nell'ambito della loro Unità, di costruire relazioni tra la leadership esecutiva e lo staff, di fornire strumenti per indagare gli errori e migliorare la comunicazione e il lavoro di squadra. Nell'ambito del programma CUSP è migliorata la cultura della sicurezza, si è ridotto il tempo di degenza e sono diminuiti gli errori nel trattamento farmacologico nell'unità di terapia intensiva [100]. Anche se gli errori nel trattamento farmacologico non comportano necessariamente danni, offrono l'opportunità unica di identificare la necessità di cambiamenti del sistema, e quindi potenzialmente di prevenire danni ai pazienti. Anche la misurazione dei tassi di ADE è utile, dal momento che "fotografa" la situazione reale. L'incidenza degli

Tabella 5 Linee guida per prevenire gli errori terapeutici. Modificata da Aspden et al. [98]

Raccomandazione	Prescrittore
Riconciliare le terapie farmacologiche nei punti di passaggio (ricovero, dimissione, trasferimento, etc.)	Tutti
Rendere routinaria la riconciliazione delle modifiche terapeutiche con il registro della farmacia	CR/AD, MG
Evitare ordini verbali, tranne in situazioni urgenti o in caso di emergenze	O
Al momento della prescrizione, essere a conoscenza degli altri farmaci assunti dal paziente	CR/AD
Tenere un'accurata lista dei farmaci (comprendendo farmaci OTC e terapie complementari e alternative)	MG
Chiedere al paziente di portare con sé i farmaci che assume	MG
Chiedere al paziente di eventuali allergie quando si prescrive un farmaco nuovo	MG
Informare il paziente delle indicazioni di tutti i farmaci prescritti	MG
Chiedere regolarmente al paziente se sta assumendo tutti i farmaci prescritti, compresi quelli al bisogno, dato che la non-aderenza può rivelare problemi diversi da carenze conoscitive, difficoltà pratiche o fattori attitudinali	MG
Chiedere alla farmacia territoriale di riferimento la storia delle forniture al paziente	MG
Considerare che nuovi problemi di salute possono essere effetti collaterali della terapia	CR/AD
Spiegare al paziente i possibili effetti collaterali comuni o significativi dei farmaci prescritti	MG
Chiedere regolarmente al paziente circa eventuali eventi avversi da farmaci	Tutti
Quando possibile, utilizzare i sistemi di prescrizione elettronica	Tutti
Chiedere conferma, quando possibile, della comprensione di quanto prescritto	Tutti
Evitare abbreviazioni	Tutti
Quando necessario, considerare l'età e il peso del paziente	Tutti
Lavorare in team con infermieri e farmacisti ospedalieri	O
Lavorare in team con infermieri e farmacisti consulenti	CR/AD
Lavorare in team con infermieri e farmacisti territoriali	MG
Seguire le linee guida cliniche	Tutti
Usare particolare cautela con farmaci ad alto rischio (specialmente warfarin)	Tutti, CR/AD
Usare particolare cautela in situazioni ad alto rischio (ad esempio, personale stressato, in carenza di riposo, nervoso o addetto alla supervisione di personale inesperto)	Tutti
Consultare referenze elettroniche o di altro tipo in caso di dubbi	Tutti
Riportare errori e ADE	Tutti
Segnalare le terapie farmacologiche in caso di passaggio del paziente ad un altro medico	O
Standardizzare e migliorare il trasferimento del paziente dal medico di riferimento ad altro sanitario	CR/AD
Standardizzare la comunicazione delle prescrizioni tra personale sanitario; standardizzare e migliorare il passaggio al farmacista territoriale	MG
Monitorare attivamente la risposta del paziente al farmaco, utilizzando ove possibile strumenti validati	MG
Minimizzare l'impiego di campioni gratuiti; all'atto della consegna dei campioni gratuiti applicare gli stessi standard che applicherebbe la farmacia	MG

Tutti: tutte le tipologie di prescrittori; O: prescrittori in ospedale; CR/AD: prescrittori in case di ricovero o in assistenza domiciliare; MG: prescrittori nella medicina generale

ADE rappresenta un indicatore della misura in cui i pazienti possono essere danneggiati, permettendo lo sviluppo di politiche sanitarie volte a garantire una maggior tutela del paziente. Infatti, l'identificazione dei farmaci principalmente associati ad ADE può migliorare la sicurezza dei pazienti e nel contempo contenere i costi.

La stessa WHO nel *"Patient Safety Workshop – Learning from Error"* (2008) enfatizza l'importanza di segnalare gli errori nel trattamento farmacologico perché molto spesso rivelano carenze a livello del sistema di base piuttosto che a livello del singolo individuo e ribadisce l'importanza di rafforzare il sistema di reporting, così che questo tipo di informazioni possa emergere [101].

Ricoveri ospedalieri per ADR

Le ADR sono una delle principali cause di morbilità e costituiscono un onere sostanziale alle limitate risorse sanitarie [102]. Nel 2008 Knogkaew et al. hanno condotto una review su 25 studi per calcolare la prevalenza delle ospedalizzazioni associate ad ADR in cui complessivamente erano stati inclusi 106.586 ospedalizzati di cui 2143 avevano avuto una ADR. I tassi di prevalenza delle reazioni avverse variavano dallo 0,16% al

15,7%, con una media complessiva del 5,3% (range interquartile 2,7-9,0%). La mediana dei tassi di prevalenza per l'insorgenza dell'ADR variava tra i gruppi di età [80]. Per i bambini (≤ 16 anni) è stato calcolato un tasso di ricovero a causa di ADR pari a 4,1% (0,16-5,3%). Due studi hanno riportato i principali tipi di farmaci sospetti: antinfettivi (42,6%), farmaci respiratori (17,5%) e vaccini (8,4%) [103, 104]. Per gli adulti (17-60 anni) la mediana del tasso di prevalenza di ADR è stata del 6,3% (3,9-9,0%). Otto di questi studi hanno riportato la tipologia di farmaci sospetti: cardiovascolari (45,7%), antinfiammatori non steroidei (FANS) (14,6%) e agenti del sistema nervoso centrale (9,7%). Per i pazienti anziani (>60 anni) il tasso di prevalenza medio di ospedalizzazione associata ad ADR è stato del 10,7% (9,6-13,3%). Quattro studi hanno riportato le principali classi di farmaci sospetti: cardiovascolari (42,5%), FANS (18,8%) e farmaci del sistema nervoso centrale (13,8%).

Si può notare che il tasso di prevalenza varia nelle diverse fasce d'età e, come atteso, risulta essere più alto tra gli anziani per le motivazioni già esposte. In uno nuovo studio prospettico di Davies et al. [65], durato 6 mesi, sono stati osservati 3695 ADR con coinvolgimento di 3322 pazienti ospedalizzati, di cui il 15,8% con >1 ADR.

In particolare:

- più donne ($n=308$; 17,8%) che uomini ($n=216$; 13,5%) sono andati incontro ad ADR e la differenza è risultata significativa ($\chi^2=11,6$; $df=1$; $p<0,001$),
- nel gruppo con ADR, l'età mediana era significativamente ($p<0,001$) più alta (72 anni) rispetto a quella dei pazienti che non avevano presentato ADR (61 anni);
- gli episodi di ADR erano più frequenti nei reparti di medicina (16%, $n=406$) rispetto a quelli di chirurgia (12%, $n=139$);
- la mediana della durata della degenza nel caso di una ADR era di 20 giorni (intervallo interquartile 12-35) rispetto agli 8 (5-13) della durata di chi non andava incontro ad ADR e la differenza risultava significativa ($p<0,0001$);
- la mortalità era più alta (10,7%, $n=58$) rispetto a quella di coloro che non erano incorsi in una ADR (3,9%) e la differenza era significativa ($\chi^2=42,4$; $df=1$; $p<0,0001$). Le ADR erano corresponsabili di 14 dei 184 decessi (0,4% dei pazienti ricoverati e 8,2% di tutte le morti) con 1 decesso direttamente causato dalla ADR (emorragia gastroenterica da diclofenac associato a deltaeparina). Questo decesso rappresentava lo 0,03% dei pazienti ricoverati e lo 0,5% di tutte le morti.

Sul totale delle 773 diverse ADR identificate:

- il 94,1% (690) era di tipo A;
- il 59,1% (433) era dovuto a interazione farmaco-farmaco, il 91,7% era di tipo farmacodinamico, il 5,3% di tipo farmacocinetico ed il 3% misto (farmacodinamico e farmacocinetico);
- l'82,1% delle ADR era conseguenza della prescrizione del farmaco durante l'ospedalizzazione;
- il numero di farmaci assunto era significativamente ($p<0,0001$) più elevato (mediana 9; intervallo interquartile 6-13) nel gruppo di pazienti andato incontro ad ADR rispetto a quello senza (6; 4-10);
- i farmaci o classi di farmaci più frequentemente implicati nelle ADR risultavano essere gli anticoagulanti (warfarin), i fibrinolitici (streptochinasi), le eparine non frazionate, i diuretici dell'ansa e l'allopurinolo;
- le ADR sono insorte nonostante una profilassi in 67 casi (9,1%) coinvolgenti 10 tipi di ADR e in particolare: stipsi, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, dipendenza da oppioidi, candidosi orale e diarrea.

Nel 27% ($n=147$) dei casi, le ADR sono state causa diretta del prolungamento della degenza, rappresentando l'1,9% della occupazione giornaliera dei posti letto (904 su 50.145). Nei casi in cui l'ADR era la causa diretta del prolungamento della degenza, la mediana era di 4 giorni (intervallo interquartile 2-7).

Questo studio è un'ulteriore conferma che le ADR rappresentano un problema estremamente importante nei pazienti ospedalizzati, contribuendo alla morbilità e alla mortalità e comportando un impiego rilevante di risorse. Più della metà delle ADR sono sicuramente o potenzialmente evitabili. Ciò dovrebbe stimolare i responsabili degli ospedali a intraprendere strategie per ridurre l'impatto delle ADR in ospedale [105]. Il ricovero ospedaliero a causa di un ADR rischia di compromettere sia la salute che la

qualità di vita del paziente ed è nel contempo un dispendio di risorse economiche sia per il paziente stesso che per la comunità. In quest'ottica la prevenzione delle ADR si pone come strumento non solo di salute ma anche di risparmio economico.

ADR come causa di spese sanitarie aggiuntive

Le ADR hanno, oltre a un impatto negativo sulla salute e sulla qualità di vita della popolazione, elevati costi economici, ma questo aspetto, probabilmente perché si è entrati in un'epoca di contenimento dei costi per la sanità, è stato affrontato solo in tempi relativamente recenti. Alcuni lavori, apparsi negli ultimi anni, hanno cercato di quantificare i costi delle ADR, basandosi essenzialmente sulla aumentata incidenza di visite mediche e di ospedalizzazione, sull'impiego di terapie aggiuntive e sul prolungamento della durata della degenza.

Bates et al. nel 1997 [106] hanno valutato l'utilizzazione di risorse aggiuntive associate con gli eventi avversi da farmaci insorti in 11 unità di medicina e chirurgia di due ospedali di Boston, USA. Gli autori hanno stimato che i costi annualmente attribuibili agli eventi avversi da farmaci in un ospedale universitario di 700 posti letto è pari a 5,6 milioni di dollari per tutti gli eventi avversi e di 2,8 milioni di dollari per quelli prevenibili. Goettler et al. nel 1997 [107] mediante la revisione sistematica di 13 studi pubblicati hanno stimato che la durata media della degenza di pazienti ricoverati in ospedale per ADR è di 8,7 giorni (range interquartile 5,8-13,0). Considerando il costo giornaliero di degenza in ospedale in Germania pari a 465 marchi, hanno concluso che una ADR costa in Germania 4045,5 marchi. Pertanto il costo complessivo risulta 1 miliardo e 50 milioni di marchi se rapportato al numero di ricoveri annui a causa di ADR in Germania (4,5 milioni di persone). Inoltre, estrapolando il numero di ADR prevedibili (30,7%) e ipotizzando un'uguale riduzione di ricoveri, hanno stimato potenzialmente un risparmio di circa 350 milioni di marchi all'anno. Moore et al. nel 1998 [108] hanno quantificato il numero di giorni aggiuntivi nei pazienti in cui era insorta una ADR in un reparto di medicina generale francese. La durata media in giorni saliva da $10,9 \pm 0,5$ a $17,7 \pm 1,9$ ($p < 0,05$), con un costo annuo per letto ospedaliero di 37.400 franchi francesi. Raible et al. nel 2007 [109] in una revisione della letteratura internazionale hanno stimato che negli USA i costi per la gestione delle ADE in ospedale variano da € 904 a € 5783. Pirmohamed et al. nel 2004 [110] hanno calcolato che ogni anno si spendono in UK 706 milioni di euro per il solo prolungamento della degenza ospedaliera causato da eventi avversi da farmaco (in media 8 giorni aggiuntivi). Ehsani et al. nel 2006 [111] hanno calcolato che il costo totale degli ADE nei due anni in analisi è stato pari al 15,7% dei costi totali intraospedalieri o, in altri termini, il 18,6% in più del budget ospedaliero previsto per i ricoveri. Davies et al. nel 2009 [65] hanno stimato che il costo delle ADR in ospedale in UK è pari a 5000 sterline per letto ospedaliero per anno. Rottenkolber et al. nel giugno 2011 [112] hanno pubblicato un articolo in cui stimano l'incidenza di ospedalizzazione dovuta ad ADR gravi ambulatoriali con causalità almeno "possibile" pari a circa del 3,25% e la permanenza ospedaliera media pari a 9,3 giorni (DS 7,1). I costi di trattamento medio di una singola ADR sono stati stimati in circa € 2250. Il costo totale è di € 434.000.000 all'anno per la Germania. Considerando la proporzione di casi prevenibili (20,1%), questo equivale a un potenziale risparmio di € 87 milioni all'anno. Hohl et al. a settembre 2011 [113] hanno pubblicato un articolo relativo a uno studio osservazionale prospettico condotto al *Vancouver General Hospital*. Su un totale di 1000 pazienti, 122 (12,2%, IC 95% 10,3%-14,4%) si sono presentati al pronto soccorso a causa di un ADE, di cui 48 ADR. I pazienti con eventi avversi da farmaci avevano un rischio più elevato di prolungare la degenza in ospedale (6,3% versus 3,4%; OR 1,52; IC 95% 1,43-1,62) e un tasso più elevato di visite mediche ambulatoriali (1,73 vs 1,22; rischio relativo 1,20; IC 95% 1,03-1,40). Il costo medio mensile per l'assistenza sanitaria è stato 1,90 volte superiore (325 contro 96\$ canadesi; IC 95% 1,18-3,08). Hug et al. a marzo 2012 [114] hanno pubblicato uno studio retrospettivo di coorte in sei ospedali di comunità in Massachusetts nel corso di un periodo di 20 mesi di osservazione (gennaio 2005-agosto 2006). Da un pool di 109.641 pazienti, trattati durante i 20 mesi del periodo di osservazione, è stato estratto un campione casuale di 2100 pazienti (350 per ciascun centro dello studio). Gli ADE erano associati a un aumento

del costo aggiustato di +3420 dollari e un della durata del tempo di degenza (*Length of Stay*, LOS) di +3,15 giorni. Per ADE prevenibili, le cifre rispettive erano +3511 dollari e +3,37 giorni. La gravità degli ADE è stata anche associata a costi elevati: +2852 dollari per ADE rilevanti (LOS +2,77 giorni), +3650 dollari per ADE gravi (LOS +3,47 giorni) e +8116 dollari per ADE che mettevano a rischio la vita del paziente (LOS +5,54 giorni; tutti i $p < 0,001$). Gli autori sostengono che gli ADE che si verificano negli ospedali di comunità costano più di 3000 dollari in media e causano un aumento medio della LOS di 3,1 giorni. Tali dati sono coerenti con i risultati ottenuti dalle stime precedenti effettuate da istituzioni accademiche.

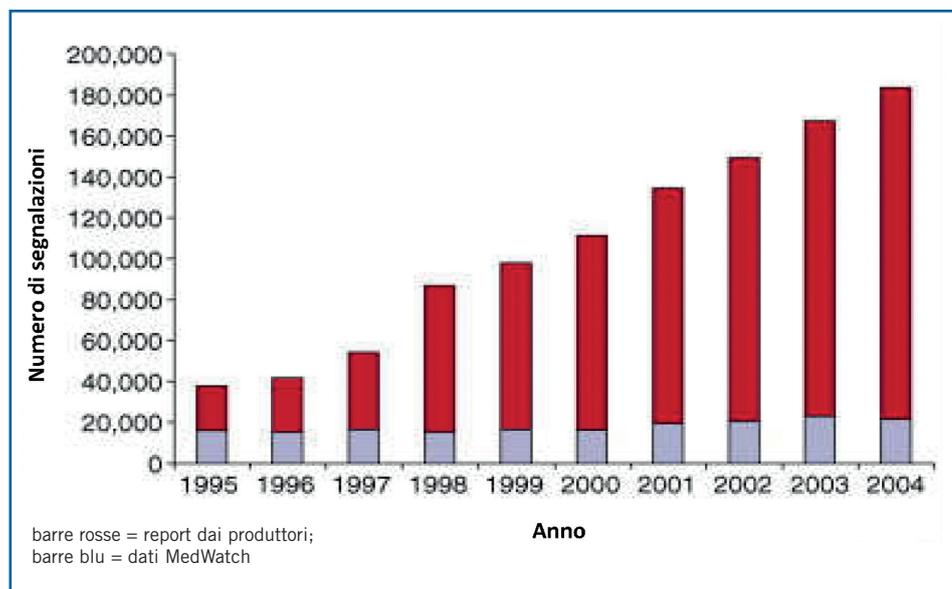
Da un'analisi effettuata sulle segnalazioni riportate all'FDA per il periodo 1998-2005 [108] è emerso che gli ADE gravi sono aumentati di 2,6 volte (da 34.966 a 89.842) e che gli ADE fatali sono aumentati di 2,7 volte (da 5519 a 15.107). Inoltre, gli ADE gravi sono aumentati 4 volte più velocemente rispetto al numero totale delle prescrizioni ambulatoriali. Schmid et al. [115] hanno analizzato il trend degli ADE gravi riportati all'FDA tra il 1995 e 2004 () e rappresentati nella **Figura 6**.

Gli stessi autori affermano che non è possibile stabilire in modo chiaro in quale percentuale un aumentato impiego di medicinali, un incremento del ricorso alla politerapia e l'invecchiamento della popolazione possano aver contribuito a questo trend in aumento del numero delle segnalazioni nel corso degli anni e quale quota sia, invece, attribuibile a un reale aumento delle ADR [115]. In ogni caso, considerando che l'età media della popolazione aumenta, con il conseguente incremento della prevalenza della patologia iatrogena, diventa fondamentale pianificare una strategia di gestione per contenere i costi umani e materiali.

Dalle evidenze disponibili, quindi, appare chiaro che le ADR sono diventate un grande problema di salute pubblica mondiale e, come tale, un intervento deve essere rivolto a tutti i livelli di assistenza sanitaria [16] e coinvolgere tutti gli *stakeholder* coinvolti nel sistema salute.

I metodi per stimare i costi delle reazioni avverse presentano delle limitazioni metodologiche perché si focalizzano solo su certi parametri quale il prolungamento dei giorni di degenza, non tenendo in considerazione ad esempio le risorse (umane, farmacologiche, diagnostiche etc.) necessarie a trattare eventuali complicanze. Pertanto i costi appena elencati aumenterebbero ulteriormente se fosse possibile quantificare esattamente ciascun componente di spesa. Ciononostante, il valore intrinseco e condiviso di tutti questi lavori dovrebbe essere quello di concretizzare l'importanza della farmacovigilanza e sensibilizzare le Direzioni Sanitarie a investire in questo settore determinando un risparmio non solo a livello locale ma per tutto il SSN in Italia nel prevenire o almeno limitare i costi legati alla patologia iatrogena.

Figura 6
Trend degli ADE gravi riportati all'FDA tra il 1995 e 2004.
Modificata da Schmid et al. [115]



Il progetto proposto non ha come finalità il quantificare esattamente i costi di ADE/ADR in ospedale e, quindi, il conseguente risparmio nell'evitarle, come esposto nei paragrafi precedenti, ma creare i presupposti della diminuzione dell'incidenza delle stesse in ospedale, creando una "cultura della farmacovigilanza". Il risparmio, infatti, ne sarebbe una logica conseguenza.

Mortalità dovuta alle ADR

Un assioma fondamentale in farmacovigilanza è che la sicurezza dei medicinali si traduce in sicurezza per il paziente. La sicurezza globale dei farmaci dipende da quanto forte sono i sistemi di farmacovigilanza a livello dei singoli Paesi per monitorare lo sviluppo e la qualità dei medicinali, riportare le reazioni avverse e fornire informazioni quanto più accurate possibili per il loro impiego sicuro. Quindi, non è eticamente possibile trascurare la farmacovigilanza anche e soprattutto alla luce del fatto che le ADR sono tra le principali cause di morte in molti Paesi del mondo.

In letteratura si trovano diversi studi che si sono occupati della mortalità dovuta all'insorgenza di ADR. Nel 1998 Lazarou et al. [116] hanno stimato che negli USA, nel 1994, si sono avuti 106.000 morti (IC 95% 76.000-137.000) provocati da ADR. Questo dato classificherebbe le ADR come la quarta causa di morte negli USA. Nel 2004 Pirmohamed et al. [110] hanno stimato in 5700 (3.800-7.600) le morti annuali da ADR in UK a livello territoriale e in più di 10.000 le morti complessive annuali da ADR (territorio + ospedale). Nel 2007 in Svezia le ADR sono state stimate tra le prime 12 cause di morte [117]. Nel 2008 lo studio condotto da Wester et al. riportava che le reazioni avverse fatali sono la settima causa di morte in Svezia [118]. A gennaio 2011 il CDC (*Centers for Disease Control and prevention*) ha pubblicato il "Rapporto settimanale sulla morbilità e mortalità" in cui si riportava che negli Stati Uniti nel 2007 i decessi correlati ai farmaci sono stati più comuni di quelli causati dall'abuso di alcool o da arma da fuoco [119]. Per esaminare le tendenze e valutare i decessi correlati ai farmaci verificatisi negli Stati Uniti durante il periodo 2003-2007 il CDC ha analizzato i dati del *National Vital Statistics System* (NVSS). Durante il 2007 (ultimo anno per cui sono disponibili i dati nel NVSS) negli USA si sono verificati un totale di 38.371 decessi farmaco-correlati ogni 100.000 persone [120]. Alla fine del 2010 il *Department of Health and Human Services* statunitense ha pubblicato i risultati di uno studio [121] che ha messo in luce l'alta frequenza e gravità degli eventi avversi derivanti da cure ospedaliere, soprattutto dovute ai farmaci, e come quasi la metà di questi casi si sarebbe potuta evitare. Lo studio, condotto negli USA, ha utilizzato i dati del sistema di assicurazione medica statunitense Medicare, che fornisce la copertura sanitaria in particolare agli anziani. Questo studio, che ha coinvolto 780 pazienti rappresentativi di tutti gli afferenti al servizio Medicare e dimessi dall'ospedale nell'ottobre 2008, ha rivelato che un paziente su sette (circa 14,3%) ha subito un evento avverso grave, che ha portato a un prolungamento dell'ospedalizzazione, ad un danno permanente, a rischio di morte o al decesso. Le cause principali identificate sono state: nel 31% dei casi i farmaci (in particolare gli anticoagulanti che hanno provocato emorragie); nel 28% un'assistenza non adeguata (ad esempio sovraccarico di fluidi 10%, aspirazione polmonare 8%); nel 26% interventi chirurgici e altre procedure; nel 15% infezioni. Secondo questo studio, nel 1,5% dei pazienti l'evento avverso, sia correlato al farmaco che a un'assistenza non adeguata, ha contribuito al decesso. Il 44% degli eventi avversi gravi sono stati ritenuti prevenibili. Pertanto, estrapolando questo dato all'intero Paese, il tasso di mortalità è stato stimato in 15.000 morti ogni mese. Poiché in Francia, ci sono pochi dati disponibili sulla mortalità da ADR, ma tali dati sono in linea con i risultati di questo studio americano, gli autori di un articolo pubblicato su *Prescrire International* hanno voluto estrapolare i dati alla realtà francese e hanno calcolato che ogni anno in Francia circa 20.000 pazienti anziani o invalidi muoiono in ospedale per ADR. Analogamente, poiché la dimensione della popolazione francese è simile a quella italiana, si può dedurre che anche in Italia ogni anno si verificano 20.000 decessi di pazienti anziani e disabili ricoverati per ADR.

In Italia la percentuale di segnalazioni di sospette reazioni fatali da farmaci rispetto al totale delle segnalazioni [122] è rappresentata in **Figura 7**.

I farmaci più frequentemente coinvolti nelle reazioni avverse da farmaco sono risultati

Figura 7
Percentuale di segnalazioni di sospette reazioni da farmaco a esito fatale rispetto al totale delle segnalazioni riportate in Italia. Modificata da Leone et al. [122]

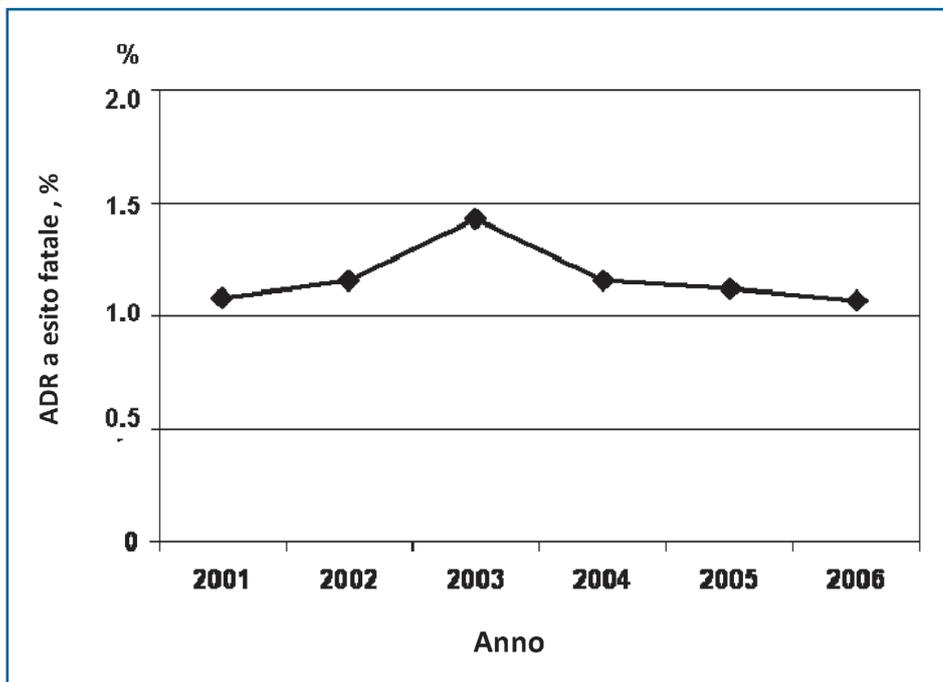


Tabella 6 Farmaci con segnalazioni di ADR fatali (N 450) nel periodo 2001-2006 in Italia. Modificata da Leone et al. [122]

Farmaci	N. totale dei casi fatali	N. schede con ADR causanti la morte	N. schede con ADR contribuenti alla morte
Ceftriaxone	24	18	6
Ticlopidina	22	7	15
Nimesulide	17	5	12
Amiodarone	13	3	10
Allopurinolo	12	8	4
Simvastatina	12	0	12
Warfarin	12	3	9
Paracetamolo	10	4	6

essere quelli di largo impiego e con un ristretto range terapeutico e che più frequentemente danno gravi reazioni cutanee o reazioni allergiche sistemiche. Nella **Tabella 6** si possono vedere i farmaci con segnalazioni di ADR fatali (n 450) nel periodo 2001-2006 in Italia [122].

I farmaci associati con il maggior numero di decessi sono stati: ceftriaxone, ticlopidina e nimesulide; le reazioni che hanno causato il decesso erano già conosciute e ben note per ciascuno dei farmaci sospetti e in alcuni casi ciò riflette un probabile uso inappropriato dei farmaci da parte dei medici italiani. Ciò suggerisce la necessità di una continua formazione in farmacologia clinica, così che molti eventi fatali possano essere prevenuti attraverso una migliore pratica prescrittiva [122]. Uno degli strumenti a disposizione dei medici per poter prescrivere in modo sempre più accurato e sicuro è basarsi sul Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, ma l'aggiornamento del RCP deve avvenire in modo costante e ciò è possibile solo attraverso un sistema di reporting efficace e attento che si attui nella pratica quotidiana. In particolare, in ambito ospedaliero, il progetto dei Monitor Facilitatori trova la sua collocazione ideale perché permette l'attuazione di una farmacovigilanza attenta e attiva a livello dei singoli reparti o gruppi di reparti.

Presentazione del progetto

Questo progetto risulta costituito essenzialmente di quattro fasi.

La FASE I è la stesura del presente materiale informativo per i decisori della sola

Azienda Ospedaliera di Verona: tale informativa ha come scopo principale quello di evidenziare i risparmi che deriverebbero dall'attuazione di questo progetto mediante la presentazione di studi e lavori già in letteratura e delle evidenze risultanti da uno studio pilota sugli errori nel trattamento farmacologico condotto dal Reparto di Medicina Interna C in collaborazione con il Servizio di Farmacologia dell'AOUI [123]. I dati di quest'ultimo studio potranno essere aggiornati nel momento in cui verrà concluso un ulteriore studio, coordinato dal Prof. Velo della AOUI di Verona, presso 7 reparti. Questa fase ampliata di ricerca è partita nel gennaio 2013 e si concluderà entro la metà del 2014. Si potranno così avere a disposizione dei dati di riferimento basale da utilizzare per l'analisi delle fasi successive del presente progetto.

Gli indicatori identificati sono classificati in:

Indicatori a breve/medio termine:

- numero di pazienti che hanno avuto almeno una ADR durante il ricovero;
- numero di pazienti che hanno avuto almeno una ADR evitabile (errore da trattamento medico) durante il ricovero;
- numero medio di giorni di prolungamento del ricovero in pazienti che hanno avuto almeno una ADR evitabile (errore da trattamento medico) durante il ricovero;
- costo del prolungamento del ricovero di pazienti che hanno avuto ADR (probabilmente e sicuramente) evitabili durante il ricovero.

Indicatori a lungo termine:

- riduzione dell'incidenza di ADR durante il ricovero a causa di ADR evitabili;
- riduzione dell'incidenza di ADR evitabili insorte durante il ricovero;
- riduzione del costo del prolungamento del ricovero di pazienti che hanno avuto ADR (probabilmente o sicuramente) evitabili durante il ricovero;
- risparmio sul costo complessivo dei ricoveri.

Una volta ottenuti i finanziamenti e identificati i Monitor Facilitatori (preferibilmente medici), sarà possibile passare alla FASE II, più "pratica", in cui a tempi prestabiliti verranno analizzati gli indicatori a breve/medio termine. Questa suddivisione è legata al fatto che un primo riscontro atteso dovrebbe essere l'aumento del tasso di segnalazione e della qualità delle segnalazioni, mentre l'effetto della creazione di una *forma mentis* in farmacovigilanza avverrà in tempi più lunghi (non prima di tre anni), ma auspicabilmente si protrarrà nel tempo, soprattutto se verrà consolidata la figura professionale del Monitor Facilitatore, grazie all'incremento della conoscenza sulla tollerabilità dei farmaci e a una maggiore appropriatezza nel loro impiego.

Idealmente il numero di risorse da destinare a questo progetto, così che possa essere incisivo, dovrebbe essere almeno un Monitor Facilitatore che si occupi del monitoraggio di massimo 60 letti. In questo modo egli si troverebbe nelle condizioni ottimali per ottemperare al meglio la propria attività.

Le principali attività dei Monitor Facilitatori sarebbero:

1. stimolare la segnalazione e monitorare l'andamento delle segnalazioni;
2. aiutare l'operatore sanitario nella compilazione della scheda di segnalazione di ADR;
3. inviare le schede al Responsabile di FV (e copia al Centro Regionale);
4. seguire richieste di follow up/chiarimenti e cercare proattivamente le informazioni di follow-up;
5. preparare newsletter periodiche da inviare ai singoli medici di reparto.

La comunicazione è fondamentale per la creazione della *forma mentis* e per cercare di prevenire errori. La newsletter mensile dovrà essere sintetica e riportare schematicamente, possibilmente in forma tabellare, la misurazione degli indicatori a breve/medio termine, le associazioni farmaco/ADE con possibile spiegazione eziologica, la descrizione più estesa dei casi più complessi e/o maggiormente istruttivi.

6. identificare l'azione correttiva e preventiva (CAPA) per modificare la pratica clinica che ha determinato l'insorgere delle ADR;
7. controllare le prescrizioni al fine di verificare la loro appropriatezza.

La durata complessiva della fase II sarà di 36 mesi, con una relazione semestrale per valutare gli indicatori a breve/medio termine. Le relazioni saranno frutto della collaborazione tra il Monitor Facilitatore del Reparto, il centro Regionale di Farmacovigilanza di Verona e GlaxoSmithKline.

Le strutture da coinvolgere potrebbero essere:

- 3 reparti di Medicina Interna (B, C, D)
- 3 reparti di Geriatria
- 1 reparto di Medicina Generale/Endocrinologia

Per quanto concerne l'ambito chirurgico, dalla letteratura emerge che nei pazienti che si sono sottoposti a intervento chirurgico si manifesta un consistente numero di complicanze/ADR chirurgiche e/o mediche. Nello studio condotto da De Vries et al. si conclude che, con l'impiego di una "*surgical safety checklist*" per un periodo di 6-9 mesi, il numero di complicanze chirurgiche si riduce del 10,6% rispetto al periodo di baseline di 3 mesi (da 27,3% a 16,7%) e il numero di pazienti con una o più complicanze diminuisce di 4,8 punti percentuali (da 15,4% a 10,6%) [124]. Sarebbe quindi opportuno includere una Chirurgia tra i reparti coinvolti nel progetto. In questo caso, diversamente dagli altri reparti in elenco, il primo anno di lavoro del Monitor Facilitatore sarà fondamentalmente basato sulla raccolta, al baseline, dei dati relativi agli indicatori a breve/medio termine; i due anni successivi verranno utilizzati per valutare l'efficacia del Monitor Facilitatore in termini di diminuzione delle complicanze e quindi di risparmio (indicatori a lungo termine).

In base ai risultati ottenuti nella seconda fase, si valuterà se estendere il progetto a una o più regioni (FASE III) fino ad aspirare a raggiungere una copertura nazionale (FASE IV).

Nelle fasi III e IV sarebbe auspicabile concentrare le risorse sui medesimi reparti della fase II e nei reparti in cui sarebbero più evidenti i vantaggi per il sistema sanitario/paziente, quali ad esempio i reparti oncologici e le terapie intensive. Infatti l'ADE associato agli errori nel trattamento farmacologico si verifica con allarmante frequenza nei pazienti critici [88, 89]. Inoltre, alcuni reparti, come le unità di terapia intensive, hanno una più alta incidenza di ADE [90, 91]. In queste ultime fasi, inoltre, il numero dei Monitor Facilitatori dovrebbe aumentare e si dovrebbe prevederne almeno uno per piano con un massimo di 60 letti (struttura orizzontale del monitoraggio) o idealmente uno per reparto. Queste ultime due fasi prevedono l'inserimento di altri attori, ciascuno con un ruolo preciso e cruciale nel raggiungimento dell'obiettivo comune: tutela della salute pubblica e risparmio nella spesa sanitaria ospedaliera.

Gli attori, coinvolti in questo progetto sono molteplici: AIFA, Decisori (allocatori di budget all'interno dell'azienda ospedaliera), Centri Regionali, Azienda (struttura di Farmacovigilanza, Amministratore Delegato, Responsabile Scientifico, Affari Istituzionali, Aff. Regionali), Operatori Sanitari e Monitor Facilitatori, e pazienti. Tutte queste parti, pur con interessi specifici e nell'individualità che inevitabilmente le caratterizza, devono riuscire a lavorare in modo sinergico e armonico all'interno del progetto. I decisori sono la chiave per poter avviare il motore del cambiamento culturale nella conoscenza e nell'applicazione della farmacovigilanza. Essi devono essere resi edotti, non solo dell'importanza etica e sociale di questa disciplina, ma anche della possibilità di razionalizzare la spesa ospedaliera, sebbene su un parametro temporale a medio-lungo termine, sforzandosi di essere lungimiranti ossia di intuire gli sviluppi e le implicazioni future di un tale investimento. Lo strumento più semplice e immediato per iniziare i decisori alla conoscenza della farmacovigilanza e del suo valore intrinseco potrebbe essere un'informativa, prodotta in collaborazione tra Centri Regionali di Farmacovigilanza e GlaxoSmithKline, in cui agli argomenti di carattere generale si affianchino i risultati dello studio prospettico osservazionale pilota sulle reazioni avverse dovute ad errori nel trattamento farmacologico [123] che misuri i parametri esposti all'inizio del presente paragrafo.

È importante evidenziare che l'azienda non entrerebbe mai in contatto diretto con i medici prescrittori e più in generale con gli operatori sanitari, pertanto è ragionevole pensare che non possa in alcun modo influenzarne le decisioni in senso prescrittivo e/o di segnalazione né esercitare alcuna forma di attività promozionale, nemmeno indiretta. Infatti, il target primario e unico del progetto sono i Dirigenti Sanitari responsabili dell'allocazione del budget, con lo scopo unico di incrementare la cultura della farmacovigilanza a tutela della Salute Pubblica.

Dato lo scenario di spesa sanitaria, così come delineato nei primi paragrafi, al momento la parte pubblica non sembrerebbe in grado di disporre di finanziamenti sufficienti

per allocare risorse (economiche ed umane) che possano raggiungere in modo capillare i decisori dei singoli ospedali (fase III e IV). Gli stessi centri regionali non riuscirebbero ad attivare un progetto che abbia come target i decisori ospedalieri a livello regionale/nazionale, nemmeno il Centro Regionale della Lombardia e del Veneto, che sono tra i più attivi in termini di progetti in farmacovigilanza. Pertanto questo progetto, che in queste ultime due fasi potrebbe auspicabilmente essere patrocinato dall'AIFA, permetterebbe di sfruttare, a costi contenuti, un canale già esistente in azienda. Infatti il personale aziendale (Affari Regionali/Affari Istituzionali) nell'ambito della propria attività lavorativa avrebbe l'opportunità preziosa di presentare il materiale informativo ai Decisori. Ciò potrebbe procurare ad AIFA un'ulteriore occasione di mantenere fede alla propria "mission". In un recente comunicato ANSA il direttore generale dell'AIFA, Dr. Luca Pani, ribadisce il mandato dell'Agenzia e afferma che "la priorità per l'AIFA è quella di proteggere e promuovere la salute dei pazienti e delle loro famiglie". Dal canto suo il Dr. Rasi, direttore AIFA uscente e nominato direttore esecutivo EMA, ha delineato "le criticità del settore che vanno dalla sostenibilità dei sistemi alla nuova legge sulla farmacovigilanza che descrive male le modalità della sua implementazione e prevede costi difficili da affrontare in un momento di crisi come questo". Il Dr. Rasi afferma che "bisognerà cambiare l'approccio culturale non focalizzando più l'attenzione sui blockbuster ma su un modello che possa mediare fra le necessità delle industrie farmaceutiche e quella dei sistemi sanitari" [125].

Per i Decisori, a fronte di un investimento economico, si potrebbe evidenziare il seguente vantaggio: coerenza con i Nuovi LEA, la cui prerogativa è "Basta esami inutili, ricoveri solo quando necessari, parola d'ordine *appropriatezza*" (31 Dic. 2012). L'aspirazione nel finanziare questo progetto sarebbe quella di riuscire a instaurare un circolo virtuoso, così come rappresentato nella **Figura 8**.

Questo progetto anche per l'Azienda Farmaceutica, oltre a costituire un progetto innovativo che premia lo spirito creativo, ossia vedere la farmacovigilanza anche come strumento per contenere la spesa sanitaria, potrebbe instaurare un circolo virtuoso come raffigurato nella **Figura 9**.

Inoltre approfondire la conoscenza del profilo di tollerabilità dei propri farmaci per l'azienda significa prevenire il ritiro del farmaco dal mercato, qualora venga impiegato in modo improprio, ed evitare danni di immagine che graverebbero sul bilancio dell'azienda più pesantemente che il ritiro del farmaco stesso.

I possibili svantaggi sarebbero:

- costo della stampa del materiale informativo;

Figura 8
Circolo virtuoso a livello del sistema sanitario

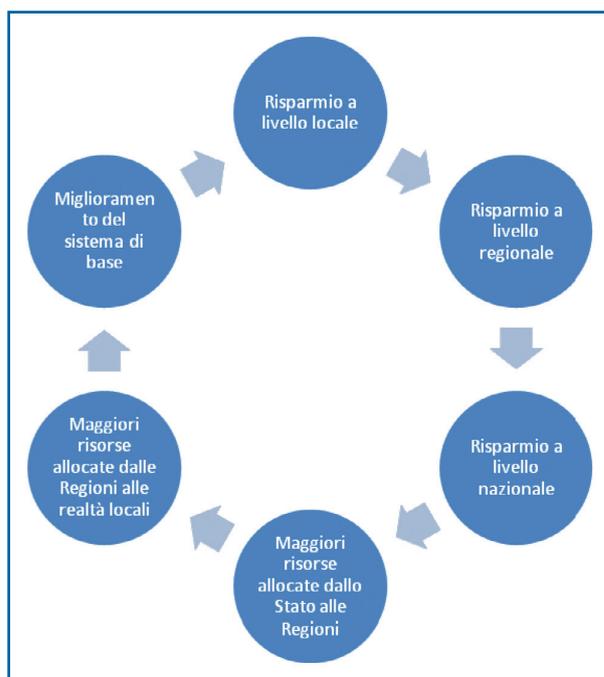
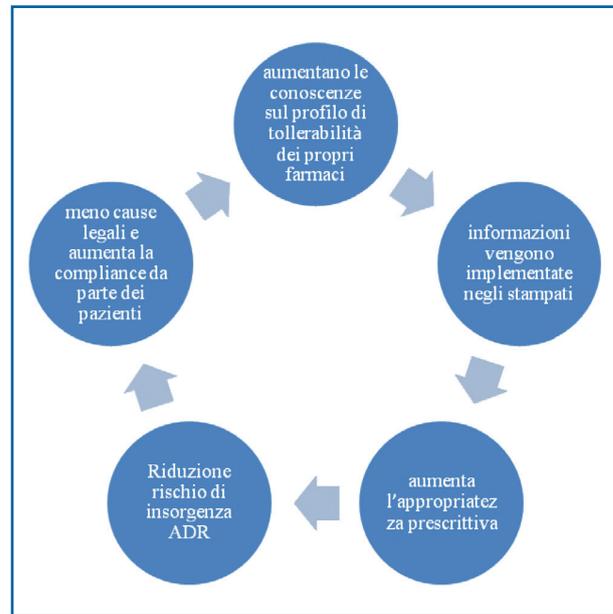


Figura 9
Circolo virtuoso a livello del sistema aziendale



- costo in termini di tempo per la formazione e la realizzazione del progetto;
- costo in termini di tempo delle risorse GSK dedicate per far conoscere il progetto ai Decisori Sanitari.

In particolare per la struttura di Farmacovigilanza aziendale:

Vantaggi:

- ampliamento degli orizzonti, sia esterni (diffondere la conoscenza della FV ad alti livelli decisionali) che interni (relazioni con Amministratore Delegato, Affari Regionali, Affari Istituzionali)
- anche in azienda si rafforza la cultura della FV e dell'importanza della segnalazione

Svantaggi:

- dedicare tempo ed energie per illustrare il progetto all'Amm. Delegato, il Resp. Scientifico e i responsabili delle strutture aziendali coinvolte
- formazione delle strutture GSK coinvolte (in particolare Aff. Regionali e Aff. Istituzionali)
- stesura del materiale informativo

Per gli operatori sanitari

Vantaggi:

- accrescimento culturale e professionale
- riduzione del numero di cause legali
- aumentata fiducia del paziente nei loro confronti e quindi rafforzamento della loro credibilità

Svantaggi:

- deve aumentare il livello di attenzione durante l'interazione con i pazienti per prevenire o identificare e prontamente gestire eventuali problemi legati al farmaco appena essi insorgano e conseguentemente segnalare/coinvolgere il Monitor Facilitatore
- adeguare la propria pratica clinica in accordo alle CAPA identificate e messe in atto dal Monitor Facilitatore
- partecipare ad eventuali training sulla farmacovigilanza, che potrebbero comunque rientrare in corsi ECM

Per i Monitor Facilitatori

Vantaggi:

- accrescimento culturale e professionale con identificazione di un ruolo specifico dedicato alla farmacovigilanza
- possibilità di relazionarsi con i Centri Regionali il cui personale, altamente qualificato, può trasmettere conoscenze e creare l'opportunità per la stesura di articoli scientifici

Svantaggi:

- partecipare ad eventuali training sulla farmacovigilanza, che potrebbero comunque rientrare in corsi ECM
- trattandosi di un ruolo nuovo potrebbe verificarsi un momento iniziale di assestamento e un periodo di avviamento del progetto dispendioso in termini di tempo e fatica.

Per il paziente

Vantaggi:

- maggiormente seguito e monitorato anche sull'aspetto relativo alla tollerabilità dei farmaci
- maggior sicurezza e tutela del suo benessere

Svantaggi:

- viene stimolato a descrivere eventuali ADE/ADR e ciò potrebbe essere percepito da alcuni come un "fastidio"

Nella **Figura 10** vengono sinteticamente esposti i passaggi e le tempistiche del progetto.

Analisi SWOT per il Progetto

Questo tipo di analisi permette di valutare in modo strategico il progetto, considerando i punti di *forza* (**Strengths**), le *debolezze* (**Weaknesses**), le *opportunità* (**Opportunities**) e le *minacce* (**Threats**). L'analisi SWOT può essere utilizzata non solo nell'ambito di un processo decisionale ma anche in situazioni di "pre-crisi", ossia come strumento di pianificazione preventiva nella gestione delle crisi (**Tabella 7**).

Esistono già segnali di un aumentata sensibilità verso il ruolo che potrebbe rivestire

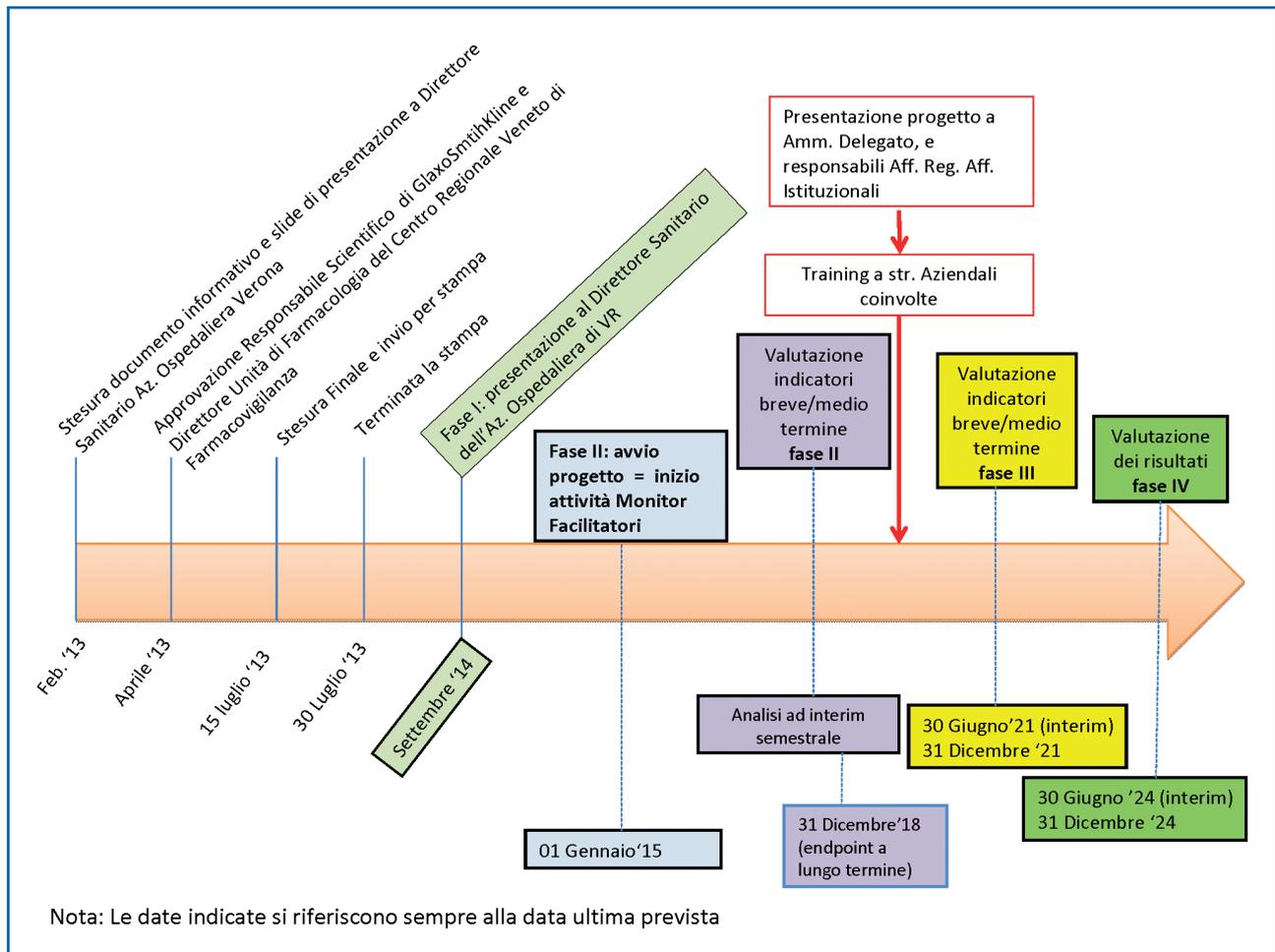


Figura 10 Fasi e tempistiche del progetto

Tabella 7 Analisi SWOT

		UTILE al raggiungimento dell'obiettivo	RISCHIOSO per il raggiungimento dell'obiettivo
INTERNO (legato all'organizzazione)	<i>Strengths:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Canale/relazioni già esistenti in azienda • Costi contenuti • Indicatori per la valutazione dell'efficacia del progetto già presenti (n. segnalazioni, SDO, DRG) • Possibilità di espansione e sviluppo sul territorio regionale e in seguito nazionale 	<i>Weaknesses:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Analisi dei dati potrebbe rivelarsi complessa • Dati non convincenti o comunicati in modo non appropriato • Sfiducia dei decisori verso il progetto perché il ritorno economico non è immediato (indicatori a lungo termine)
	<i>Opportunities:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Progetto innovativo • Fornisce ai decisori un'ulteriore strategia di risparmio e razionalizzazione • I Monitor Facilitatori possono collaborare con i centri regionali così da aumentare la qualità della segnalazione • AIFA ha a disposizione un ulteriore strumento per aumentare il tasso di segnalazione e, quindi, affinare il data mining sui dati contenuti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza • Aumenta la cultura della farmacovigilanza sia a livello ospedaliero che aziendale 	<i>Threats:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Mancata espansione a livello regionale e nazionale (target finale del progetto) • Nella fase di ampliamento del progetto i costi per l'azienda potrebbero aumentare • Per la nuova figura professionale del Monitor Facilitatore, la fase iniziale del progetto potrebbe configurarsi più difficoltosa
ESTERNO (legato all'ambiente)			

la farmacovigilanza nel contenere la spesa farmaceutica. In Francia, ad esempio, nel rapporto pubblicato a giugno 2011 dall'IGAS (*Inspection generale des affaires sociales*), l'organismo interministeriale di controllo e valutazione delle politiche sociali che svolge compiti consultivi nei confronti del governo, si trova tra le altre proposte anche quella di vietare le visite degli Informatori Scientifici del Farmaco ai medici, con una previsione di riduzione del prezzo dei farmaci. Le economie così realizzate dovrebbero essere impiegate per il finanziamento della formazione continua dei prescrittori (ad esempio sulla farmacovigilanza), della ricerca pubblica e privata sui farmaci e dell'informazione istituzionale al grande pubblico. Ad agosto 2011 la regione Marche ha comunicato la propria strategia per contenere ulteriormente la spesa farmaceutica e migliorare l'assistenza sanitaria attraverso un uso appropriato dei medicinali. La Giunta regionale ha adottato tre delibere con le quali ha istituito un Centro regionale di farmacovigilanza, ha partecipato a un progetto interregionale per il monitoraggio epidemiologico dei farmaci utilizzati in pronto soccorso (accedendo a un finanziamento nazionale), ha disposto nuovi indirizzi per regolamentare l'assistenza farmaceutica convenzionata (medicinali erogati attraverso le farmacie) e quella ospedaliera. Le disposizioni per la farmaceutica 'ospedaliera' prevedono prescrizioni che riguardano l'uso di farmaci ad alto contenuto tecnologico, la valutazione della loro appropriatezza, il monitoraggio del consumo degli stessi, l'aumento della distribuzione tramite le farmacie degli ospedali.

In Italia, inoltre, sono già stati attivati, anche se in modo non strutturato, progetti che prevedevano la figura del Farmacista Ospedaliero inserito in un team che opera a fianco del medico e al letto del paziente, come già da tempo avviene in molte realtà internazionali. Tali esperienze sono state così incoraggianti da indurre il Ministero della Salute (Ufficio III della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria) e la SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi farmaceutici della Aziende Sanitarie) ad avviare uno specifico Programma finalizzato a sperimentare il modello del Farmacista di Dipartimento e a promuovere l'implementazione di tale figura professionale nel nostro Paese [126]. Tra le conclusioni di questo programma, riportate nel manuale teorico-pratico, si afferma che la figura del Farmacista di Dipartimento assume notevole rilevanza in quanto, in concerto con la Direzione Sanitaria, potrà eseguire al meglio analisi farmaco-economiche (minimizzazione dei costi, costo/efficacia, costo/beneficio, costo/utilità). Nell'ambito della *Clinical Governance* contribuisce alla sicurezza dei pazienti, concorrendo da un lato a prevenire gli errori in

terapia farmacologica e minimizzarne gli esiti, con conseguente diminuzione di costi [126]. Al termine di questo programma è emersa la necessità di un forte impegno manageriale per la promozione della cultura della sicurezza, che non si genera in modo autonomo ma deriva dalla condivisione di competenze, attitudini e valori all'interno dell'organizzazione stessa [126].

Tra le conclusioni di uno studio recente, che ha analizzato il sistema di reporting spontaneo in Europa dal 2007 al 2009 si riporta che la segnalazione a livello nazionale, che è correlata a quella internazionale attraverso Eudravigilance, è di vitale importanza. In generale, quindi, sembra che l'atteggiamento delle Autorità Regolatorie sia essenziale per qualsiasi rafforzamento di tale attività, anche a livello internazionale. Gli stessi autori hanno, inoltre, evidenziato l'impatto favorevole sul reporting in presenza dei Centri Regionali, contrariamente all'effetto rilevato in caso di obbligo giuridico da parte degli operatori sanitari o di possibilità di segnalazione direttamente dai pazienti. Infine concludono che, come da risultati emersi nel corso di studi precedenti, generalmente il reporting è influenzato positivamente da una cultura di educazione e di supporto degli operatori sanitari [127]. Pertanto la strada verso una maggiore apertura e sensibilità verso la farmacovigilanza è segnata e dovrebbe essere perseguita in modo capillare a livello locale con indubbi vantaggi da parte di tutti gli attori del progetto.

Indicatori di partenza del progetto

Un *medication error* è qualunque evento prevenibile che può causare o portare a un uso inappropriato del farmaco o a un danno per il paziente. Questi eventi possono riguardare le fasi di prescrizione, trascrizione, allestimento, dispensazione e somministrazione di un farmaco, monitoraggio della terapia [123, 128]. L'identificazione di questi eventi, l'entità del problema e la caratterizzazione di contesti particolarmente a rischio sono cruciali per una miglior comprensione dei meccanismi sottostanti e per la pianificazione di interventi mirati. Le fonti di informazione maggiormente utilizzate sono cartelle cliniche e documentazioni ospedaliere, database sanitari e amministrativi e segnalazioni da parte del personale sanitario o dei pazienti.

Qualsiasi fase del processo prescrittivo può generare errori. I *prescribing fault*, un sottogruppo dei *medication error*, devono essere distinti dai *prescription error*, in quanto rappresentano un *failure* nella prescrizione [129]. Le cause dei suddetti errori possono essere: conoscenza o competenza non adeguate, informazioni incomplete in merito alle caratteristiche cliniche e a precedenti trattamenti del singolo paziente, un ambiente di lavoro non sicuro, procedure complesse o non ben definite, comunicazione non adeguata tra il personale sanitario [129]. Data l'elevata incidenza di questi eventi e le significative ricadute in termine di salute e di costi per la società, sono necessari interventi attivi mirati a ridurre gli errori di prescrizione, siano essi *prescription error* o *prescribing fault* [129]. Questi interventi dovrebbero focalizzarsi su educazione e formazione dei prescrittori, identificazione e correzione delle problematiche nei sistemi entro i quali operano i prescrittori (anche attraverso *audit* mirati) e messa a punto di linee guida di farmacoterapia e procedurali. La rilevazione della storia medica è un atto fondamentale per prevenire gli errori di prescrizione e i conseguenti rischi per i pazienti [129].

Sulla base dei dati raccolti nel corso dello studio pilota coordinato dal Prof. Minuz [123] presso il Reparto di Medicina Interna C, per un periodo d'osservazione di 146 gg, si sono potuti analizzare e valutare gli indicatori al tempo zero del presente progetto. La significatività di questi indicatori verrà poi ri-analizzata e confrontata nel corso di ogni fase successiva, per poter valutare l'efficacia globale del progetto. I dati analizzati sono stati raccolti nel corso di due periodi d'osservazione successivi rispettivamente della durata di 69 e 77 gg su un campione di 229 pazienti.

Complessivamente per i due periodi d'osservazione, considerando l'intero campione di pazienti, si calcola che circa il 15% dei pazienti è incorso in un ADR (34/229). Le ADR evitabili insorte durante il ricovero sono pari al 7% (16/229). Infatti il numero di pazienti in cui si sono verificate ADR durante il ricovero risulta pari a 34, di cui 11 ADR sicuramente evitabili e quindi circa il 32%. Considerando anche le ADR probabilmente evitabili, la percentuale sale al 47% delle ADR complessivamente rilevate. Inoltre, se rapportiamo questo numero al numero medio di pazienti all'anno che affe-

riscono al Reparto di medicina Interna C ne risulta che in un anno si verificherebbero circa 150 ADR. Complessivamente, per i due periodi d'osservazione, il numero di pazienti che sono stati ammessi in ospedale a causa di un ADR risulta pari a 17. Per calcolare il tempo medio di degenza (**Tabelle 8 e 9**), dal calcolo sono stati esclusi i pazienti deceduti, trasferiti ad altri reparti (nefrologia, rianimazione, oncologia etc.)

Tabella 8 Tempo medio di degenza per il primo set di dati (periodo d'osservazione 69 gg)

	Numero di pazienti (pz)	LOS (gg)
Totale pz inclusi	126	14
Pz che NON hanno avuto ADR	102	13
Pz con ADR non evitabili	11	25
Pz ricoverati a causa di un ADR	12	16
Pz che hanno avuto almeno un ADR durante il ricovero	24	22
Pz che hanno avuto ADR dovute ad errore	11	17
Pz che hanno avuto ADR dovute ad errore PROBABILMENTE evitabile	4	15
Pz che hanno avuto ADR dovute ad errore SICURAMENTE evitabile	7	19

Tabella 9 Tempo medio di degenza per il secondo set di dati (periodo d'osservazione 77 gg)

	Numero di pazienti (pz)	LOS (gg)
Totale pz inclusi	103	14
Pz che NON hanno avuto ADR	89	13
Pz con ADR non evitabili	5	23
Pz ricoverati a causa di un ADR	5	19
Pz che hanno avuto almeno un ADR durante il ricovero	10	19
Pz che hanno avuto ADR dovute ad errore	5	16
Pz che hanno avuto ADR dovute ad errore PROBABILMENTE evitabile	1	21
Pz che hanno avuto ADR dovute ad errore SICURAMENTE evitabile	4	15

Tabella 10 Costi annui per i due periodi di osservazione e costo annuo totale

	Costo annuo (€) - 1°set	Costo annuo (€) - 2°set	Costo annuo (€) - TOTALE
Ricoveri in cui non si sono verificate ADR	4.910.043	3.839.136	8.749.179
Ricoveri a causa di ADR	710.956	315.227	1.026.183
Ricoveri di pazienti che hanno avuto almeno un ADR durante il ricovero	1.955.130	630.455	2.585.585
Ricoveri di pazienti che hanno avuto almeno un ADR EVITABILE (errore nel trattamento farmacologico) durante il ricovero	692.442	265.455	957.897
Ricoveri di pazienti che hanno avuto ADR NON evitabili durante il ricovero	1.018.297	381.591	1.399.888
Ricoveri di pazienti che hanno avuto almeno un ADR probabilmente evitabile (errore nel trattamento farmacologico) durante il ricovero	222.175	69.682	291.857
Ricoveri di pazienti che hanno avuto almeno un ADR sicuramente evitabile (errore nel trattamento farmacologico) durante il ricovero	492.485	199.091	691.576
Prolungamento ricovero in pazienti che hanno avuto almeno un ADR durante il ricovero	199.091	799.826	998.917
Prolungamento ricovero di pazienti che hanno avuto ADR (probabilmente e sicuramente) evitabili durante il ricovero	162.927	49.773	212.700
Prolungamento ricovero di pazienti che hanno avuto almeno un ADR NON evitabili durante il ricovero	488.783	232.273	721.056

perché presuppongono una situazione clinica di base più grave. Il costo giornaliero della degenza nel reparto di Medicina Interna C era € 700,00.

Sulla base di questi dati, per ciascuno dei due periodi d'osservazione, sono stati quindi calcolati i rispettivi costi riferiti a un intero anno (**Tabella 10**).

Il costo per la degenza dei pazienti che sono stati ricoverati a causa di un ADR è pari a € 1.026.183. Si tratta di un costo che non è arginabile attraverso questo progetto perché esula dal target previsto: reparti ospedalieri. Fornisce comunque una stima di quale potrebbe essere il risparmio se anche sul territorio si operasse un'adeguata sensibilizzazione in materia di farmacovigilanza.

Considerando i costi imputabili al prolungamento dell'ospedalizzazione per pazienti che hanno avuto una ADR probabilmente e sicuramente evitabile è pari a € 212.700 e quindi il risparmio sui costi complessivi dei ricoveri per il Reparto di Medicina Interna C si stima intorno all'8% (212.700/2.585.585)

A questo punto s'impone un'ulteriore considerazione. Il numero medio annuo di pazienti ricoverati (in regime ordinario) nella AOUI di Verona negli ultimi anni (2009-2010-2011) è pari a 51.798 (non si è considerato il dato di circa 20.000 *day hospital* perché, per definizione, o terminano in giornata o altrimenti confluiscono nei ricoveri ordinari). Assumendo che in tutti i reparti vi sia la stessa probabilità di avere ADR evitabili (7%) riconducibili ad errore nel trattamento medico (e quindi prevenibili) e considerando che:

- l'incidenza di ADR evitabili sia pari al 7% (dato che trova riscontro anche in letteratura);
- la durata media del prolungamento della degenza in pazienti che hanno avuto ADR evitabili è pari a 3,5 giorni;
- il costo medio giornaliero (preso il dato del costo giornaliero nel reparto di medicina interna C) è € 700;

risulta un risparmio complessivo annuo per AOUI di € 8.883.357. Se, avvalendosi in modo stabile e continuativo della figura del Monitor Facilitatore nel prevenire gli errori nel trattamento farmacologico e/o chirurgico si riuscisse ad avere un risparmio anche solo del 20-30% di tale cifra, ciò costituirebbe comunque un notevole risultato.

Questi dati e l'importanza di questo progetto trovano riscontro anche nello studio condotto da IMS *Institute for Healthcare Informatics*, pubblicato a Giugno 2013 [130], in cui è stato calcolato a quanto ammonterebbe il risparmio sulla spesa sanitaria americana in un anno analizzando tutte le aree che contribuiscono a costi sanitari non necessari. La valutazione ha preso in considerazione i fondi utilizzati per le ammissioni evitabili in ospedale, i risultati dei trattamenti dei pazienti, le prescrizioni emesse, gli accessi in pronto soccorso, la non aderenza alle terapie, il ritardo nell'inizio di queste, il cattivo uso degli antibiotici o anche veri e propri errori nei trattamenti. La cifra è risultata pari all'8% della spesa sanitaria americana.

Nello scenario sanitario statunitense sono state attivate un cospicuo numero di progetti con l'obiettivo di riconoscere le cause di spesa e migliorare l'uso dei farmaci. Tra questi si stanno individuando nuovi metodi di intervento per questo problema, analisi critica delle soluzioni possibili, cooperazione tra gli attori in causa. Molte di queste iniziative implicano un maggiore coinvolgimento dei farmacisti, un approccio integrato alle problematiche dei pazienti, un migliore utilizzo delle risorse finanziarie, un uso maggiore dell'*e-health* per guidare il processo decisionale e monitorare il progresso delle iniziative stesse.

Conclusioni

Il Sistema Sanitario fornisce al paziente cura e benessere per mezzo dei farmaci, ma talvolta la stessa terapia può essere causa di dolore e sofferenza, che però sono in larga misura prevenibili e quindi evitabili, in primis per motivi etici e poi per motivi prettamente economici.

Nel 1997, Leone e collaboratori [131], a margine della presentazione dei risultati della loro indagine conoscitiva sulla farmacovigilanza, proponevano alcune possibili strategie d'intervento per migliorare il sistema di farmacovigilanza in Italia. Esse sono assolutamente condivisibili e tuttora attuali e possono essere riassunte come di seguito:

- fornire ai medici indicazioni dettagliate su come, cosa e per quali farmaci segnalare;

- creare un bollettino periodico dedicato al problema della ADR che fornisca un'informazione di ritorno ai medici;
- porre in atto iniziative formative (pre- e post-laurea) che chiariscano gli scopi e le modalità della segnalazione spontanea;
- rendere visibile il sistema attraverso iniziative promozionali nazionali e locali;
- realizzare centri di farmacovigilanza che mantengano un rapporto stretto e costante tra sistema nazionale di farmacovigilanza e medici e farmacisti.

Appare pertanto necessario realizzare specifici programmi di farmacovigilanza nelle strutture di pronto soccorso, allo scopo di colmare il distacco esistente tra le attività di farmacovigilanza territoriali e ospedaliere, presidiando un ambito che, per le caratteristiche di criticità, presenta un rischio molto elevato di mancata segnalazione [132]. In questa prospettiva diventa fondamentale la sinergia tra industria del farmaco (che sempre più dovrà investire in termini di crescita, innovazione, internazionalizzazione e volontà di conciliare le proprie strategie aziendali con le politiche pubbliche) e autorità politiche e istituzionali, il cui ruolo a fianco delle imprese appare cruciale [5].

Il presente lavoro, che prende spunto dal peso e dai costi diretti e indiretti delle patologie iatrogene, presenta una proposta di progetto che possa coinvolgere tutti le parti del sistema-salute, avendo come presupposto fondamentale il benessere e la salvaguardia del paziente e la convinzione che tale sia l'obiettivo indiscusso di ogni servizio di farmacovigilanza, pubblico e privato, incluso quindi anche il personale che lavora alle dipendenze di un'industria farmaceutica, nel rispetto della normativa ma soprattutto dell'etica e della coscienza scientifico-professionale. In un contesto di ristrettezze economiche l'approccio pragmatico di unire risorse e competenze nella realizzazione di questo progetto può risultare la scelta ottimale per il raggiungimento dell'obiettivo comune: la tutela della salute pubblica.

Infine un'ultima considerazione a supporto di questo progetto: se il Direttore Generale decidesse di assegnare anche solo un Monitor Facilitatore per ogni reparto, considerando che il costo annuo per ciascun Monitor Facilitatore sarebbe pari a circa € 45.000, l'investimento risulterebbe comunque esiguo rispetto all'effettivo recupero sui costi delle ospedalizzazioni per pazienti che hanno avuto almeno un ADR durante il ricovero.

Bibliografia

- [1]. C. Tomino: *Alla ricerca del farmaco perduto* Ed. MediService 01/2011
- [2]. Rapporto OsMed, 2010
- [3]. Il Sole 24 Ore: pag.6 del 21/06/2011
- [4]. WHO, 2011
- [5]. *Il settore farmaceutico italiano nel panorama internazionale: trend in atto e strategia di impresa*. Centro di Ricerca Imprenditorialità e Imprenditori (EntER), SDA Bocconi, 2010.
- [6]. Sanità del Sole 24 Ore (settimanale), 18-24 ottobre, pag. 16,17
- [7]. S. Palanisamy et al. *Teach&Practices*, Int. J.Pharm. 2011;2(3):96-101
- [8]. H. Fitt *The new Pharmacovigilance legislation: an EMA perspective* – IPA Conference 14-15 giugno 2011
- [9]. IR. Edwards *Who cares about pharmacovigilance?* Eur J Clin Pharmacol. 1997;53:83-88
- [10]. Inman WHW, editor. *Monitoring for drug safety*. 2nd ed, Lancaster. MTP Press, 1986
- [11]. L. Hazell et al. *Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review*. Drug Saf. 2006;29:385-96
- [12]. E. Lopez-Gonzalez et al. *A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review*. Drug Safety 2009;32:19-31
- [13]. A. Caputi – *La Farmacovigilanza*, www.farmacovigilanza.org
- [14]. SA. Goldman et al. *Clinical therapeutics and the recognition of drug-induced disease.*, MedWatch Continuing Education Article, eds. Rockville, Md Food and Drug Administration, June 1995
- [15]. WHO (2002a). *The importance of pharmacovigilance*. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>
- [16]. U. Mehta, *Pharmacovigilance: the devastating consequences of not thinking about adverse drug reactions*. CME 2011;29(6):247-51
- [17]. D. Goldmann et al. *Time to tackle the tough issues in patient safety*. Pediatrics 2002;110:823-82
- [18]. L. Pellegrini *Linee guida per la sperimentazione clinica dei farmaci in età pediatrica*. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali 2010
- [19]. EMEA. *Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population*. London: EMEA: 2007
- [20]. B. Horen et al. *M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients*. Br J Clin Pharmacol. 2002;54:665-70
- [21]. R. Bücheler et al. *Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study*. BMJ 2002;324:1311-2
- [22]. E. Schirm et al. *Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study*. BMJ 2002;324:1312-3
- [23]. T.J. Moore et al. *Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age*. Pediatrics 2002;110:e53
- [24]. Adverse Drug Reactions Advisory Committee. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2005;24:18-21
- [25]. MR. Filograna et al. *La progettualità in Farmacovigilanza: dal reporting alla safety in pediatria*, Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri, n.2, 2011
- [26]. A. Clavenna et al. *Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts* Arch Dis Child. 2009;94(9):724-8.
- [27]. E. Napoleone et al. *La farmacovigilanza: potenzialità e prospettive anche in pediatria* Medico e Bambino 2008;4:214-5

- [28]. Geriatric medicines strategy, 23/02/2011, geriatrics@ema.europa.eu
- [29]. TL. Jorgensen et al. *Polypharmacy and drug use in elderly Danish cancer patients during 1996 to 2006*. J. Geriatr Oncol 2012;3(1):33-40
- [30]. JH. Gurwitz *Polypharmacy. A new paradigm for quality drug therapy in the elderly?* Arch Intern Med 2004;164:1957-9
- [31]. ER. Hajjar et al. *Polypharmacy in elderly patients*. Am J Geriatr Pharmacother 2007;5(4):345-51
- [32]. SN. Hilmer et al. *The effects of polypharmacy in older adults*. Clin Pharmacol Therapeutics 2009;85:86-98
- [33]. MA. Steinman et al. *Polypharmacy and prescribing quality in older people*. J Am. Geriatr Soc 2006;54: 1516-23
- [34]. A. Corsonello et al. on behalf of the Gruppo Italiano di Farmacovigilanza (GIFA) investigators *Polypharmacy in the elderly patients at discharge from the acute care hospital*. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3:197-203
- [35]. M. Wawruch et al. *Polypharmacy in elderly hospitalised patients in Slovakia*. Pharm World Sci 2008;30:235-42
- [36]. J. Schuler et al. *Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal medicine patients in Austria*. Wien Klin Wochenschr 2008;120:733-41
- [37]. KK. Viktil et al. *Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems*. Br J Clin Pharmacol 2006;63:187-95
- [38]. JC. Milton et al. *Prescribing for older people*. BMJ 2008;336: 606-9
- [39]. W. Simonson et al. *Medication-related problems in the elderly. Defining the issues and identifying solutions*. Drug Aging 2005;22:559-69
- [40]. T. Linjakumpu et al. *Use of medications and polypharmacy are increasing among elderly*. J Clin Epidemiol 2002;55:809-17
- [41]. Y. Koh et al. *Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender*. Therapeutics and Clinical Risk Management 2005;1:39-48
- [42]. BC Lund et al. *Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults*. Ann Pharmacother. 2010 doi:10.1345/aph.1M657
- [43]. A. Spinewine et al. *Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?* Lancet 2007;370:173-84
- [44]. LJG. Veehof et al. *Polypharmacy in the elderly-a literature review*. Eur J Gen Pract 2000;6:98-106
- [45]. J. Jyrkka et al. *Polypharmacy stands as an indicator of mortality in an elderly population*. Drugs Aging 2009;26:1039-48
- [46]. G. Onder et al. *Adverse drug reactions as cause of hospital admission: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA)*. J Am Geriatr Soc 2002;50:1962-8
- [47]. G. Onder et al. *Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults*. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:1453-9
- [48]. R. Bressler et al. *Principles of drug therapy for the elderly patients*. Mayo Clin Proc 2003;78:1564-77
- [49]. M. van den Akker et al. *Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature*. Eur J Gen Pract 1996;2:65-70
- [50]. M. van den Akker et al. *Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases*. J Clin Epidemiol 1998;51:367-75
- [51]. LM. Verbrugge et al. *Comorbidity and its impact on disability*. Milbank Q 1989;67:450-84
- [52]. R. Gijsen et al. *Causes and consequences of comorbidity: a review*. J Clin Epidemiol 2001;54:661-74
- [53]. JL. Wolff et al. *Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly*. Arch Intern Med 2002;162:2269-76
- [54]. CM Boyd et al. *From bedside to bench: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research conference on comorbidity and multiple morbidity in older adults*. Aging Clin Exp Res 2008;20:181-8
- [55]. ME Tinetti et al. *Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions*. N Engl J Med 2004;351:2870-4
- [56]. CM Boyd et al. *Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance*. JAMA 2005;294:716
- [57]. MC. Creditor *Hazard of hospitalization of the elderly*. Ann Intern Med 1993;118:219-23
- [58]. A. Nobili et al. *Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study*. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:507-19
- [59]. L. Mallet et al. *The challenge of managing drug interactions in elderly people*. Lancet 2007;370:185-91
- [60]. J. Doucet et al. *Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients*. J Am Geriatr Soc 1996;44:944-8
- [61]. CM. Lindley et al. *Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients*. Age Ageing 1992;21:294-300
- [62]. CM. Hohl et al. *Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department* Annals of Emergency Medicine 2001;38 (6):666-71
- [63]. LR. Tulner et al. *Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance*. Drugs Aging 2008;25:343-55
- [64]. MC. Passarelli et al. *Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause*. Drugs Aging 2005;22:767-77
- [65]. EC. Davies et al. *Adverse drug reactions in hospital inpatients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes*. PLoS One 2009;4:e4439
- [66]. P. Rochon et al. *Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade* BMJ 1997;315:1096
- [67]. DR. Mathews et al. *Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use*. JAMA 1991;266:2375-6
- [68]. RL. Woosley et al. *Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine*. JAMA 1993;269:1532-6
- [69]. L. Magro et al., *Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions*, Expert Opin. Drug Saf. 2012;11(1):83-94
- [70]. K. Baxter *Stockley's Drug Interactions*. Pharmaceutical Press;London: 2008
- [71]. R. Leone et al. *Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy*. Drug Saf 2010;33:667-75
- [72]. *Rapporto sull'uso dei farmaci antibiotici - analisi del consumo territoriale nelle regioni italiane*, AIFA 2009
- [73]. S. Coenen et al. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient parenteral antibiotic treatment in Europe*. J Antimicrob Chemother 2009;64:200-5
- [74]. R. Leone, lezione master di "Farmacovigilanza e discipline regolatorie del farmaco", 11.02.2011
- [75]. Studio dell'Agenzia Italiana del Farmaco: sovra consumo di antibiotici ed eccesso di spesa farmaceutica, nov. 2010
- [76]. C. Lucioni et al. *Modalità di prescrizione in Italia degli antibiotici iniettabili e orali nel trattamento delle infezioni delle vie aeree inferiori negli anni 1993-2002* PharmacoEconomics - Italian Research Articles 2004; 6(2):59-67
- [77]. WHO Fact sheet n. 293, Oct2008 *Medicines: safety of medicines - adverse drug reactions*, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/en/index.html>
- [78]. Z. Marcum et al. *Prevalence of Unplanned Hospitalizations Caused by Adverse Drug Reactions in Older Veterans*, J Am Geriatr Soc 2012;60:34-41

- [79]. Health Economics Resource Center. Resources [on-line]. Available at <http://www.herc.research.va.gov/resources/consulting.asp> Accessed January 18, 2011
- [80]. C. Kongkaew et al. *Hospital admissions associated with adverse drug reactions: A systematic review of prospective observational studies*. *Ann Pharmacother* 2008;42:1017–25
- [81]. DS. Budnitz et al. *Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults*. *Ann Intern Med* 2007;147:755–65
- [82]. H. Lövborg et al. *A prospective analysis of the preventability of adverse drug reactions reported in Sweden*, *Eur J Clin Pharmacol*, DOI 10.1007/s00228-012-1237-2
- [83]. P. Menéndez-Conde et al. *Adverse drug reactions which provoke hospital admission*, *Farm Hosp*. 2011;35(5):236-43
- [84]. RL. Howard et al. *Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review*. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:136-47
- [85]. Committee of experts on management of safety and quality in health care expert group on safe medication practices(sp-sqs). Glossary of terms related to patient and medication safety. World HealthOrganization,2005.Available:from:URL:http://www.who.int/patientsafety/highlights/coe_patient_and_medication_safety_gl.pdf>
- [86]. Aronson JK. *Medication errors: definitions and classification*. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Jun;67(6):599-604
- [87]. DW. Bates et al. *Global priorities for patient safety research*. *BMJ*. 2009;338:b1775
- [88]. EL. George et al. *Nursing implications for prevention of adverse drug events in the intensive care unit*. *Crit Care Med* 2010;38 [6 Suppl]:S136–44
- [89]. S. Kane-Gill et al. *Adverse drug- event rates for high-cost and high-use drugs in the intensive care unit*. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(19):1876–81
- [90]. SL. Kane-Gill et al. *Adverse drug event reporting in intensive care units: a survey of current practices*. *Ann Pharmacother* 2006;40(7–8):1267–73
- [91]. DJ. Cullen et al. *Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units*. *Crit Care Med* 1997; 25(8):1289–97
- [92]. SL. Kane-Gill et al. *Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care*. *Crit Care Med* 2010;38 [6 Suppl]: S117–25
- [93]. L. Joshua et al. *Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(7):639–45
- [94]. J. Aronson *Medication errors: EMERGING solutions*. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):589–91
- [95]. A. Agrawal et al. *Medication errors: problems and recommendations from a consensus meeting*. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):592–8
- [96]. A. Wilmer et al, *Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review*, *Qual Sah Health Care* 2010; 19:1-9
- [97]. JM. Rothschild et al. *The critical care safety study: the incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care*. *Crit Care Med* 2005;33:1694e700
- [98]. P. Aspden et al. *Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series*. eds. 2006 Washington, DC: Inst. Med., Natl. cad. Press
- [99]. J. C. Pham et al. *Reducing Medical Errors and Adverse Events*, *Annu. Rev. Med.* 2012;63:447–63
- [100]. PJ. Pronovost et al. *Improving patient safety in intensive care units in Michigan*. *J. Crit. Care* 2008;23(2):207–21
- [101]. Patient Safety Workshop – *Learning from Error*, WHO, 2008
- [102]. Institute of Medicine. *Preventing medication errors*. Washington, DC: National Academies Press, 2007
- [103]. I. Martinez-Mir et al. *A prospective study of adverse drug reactions as a cause of admission to a paediatric hospital*. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:319-24
- [104]. SP. Lamabadusuriya et al. *Adverse drug reactions in children requiring hospital admission*. *Ceylon Med J* 2003;48:86-7
- [105]. P. Cutroneo et al. *Reazioni avverse a farmaci in pazienti ospedalizzati. Ulteriori evidenze www.farmacovigilanza.org*
- [106]. DW. Bates et al. *The costs of adverse drug events in hospitalized patients*. *Adverse Drug Events Prevention Study Group*, *JAMA*, 1997;277(4):307–11
- [107]. M. Goettler et al. *Adverse Drug Reaction Monitoring - Cost and benefits considerations part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission*. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997;6(S3): S79-S90
- [108]. TJ. Moore et al, *Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005* *Arch Intern Med*. 2007;167:1752-9
- [109]. C. Raible *Arzneimittelmanagement im Krankenhaus: Eine theoretische und empirische Analyse*. Peter Lang: Frankfurt, 2007
- [110]. M. Pirmohamed et al. *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2004; 329:15–19
- [111]. JP. Ehsani et al. *The incidence and cost of adverse events in Victorian hospitals 2003–04* *Med J Aust* 2006; 184(11):551-5
- [112]. D. Rottenkolber et al. *Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(6):626-34
- [113]. CM. Hohl et al, *Outcomes of Emergency Department Patients Presenting With Adverse Drug Events*, *Annals of Emergency Medicine* 2011;58(3):270-9.e4
- [114]. BL. Hug et al. *The Costs of Adverse Drug Events in Community Hospitals*, *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* 2012;38(3):120-6(7)
- [115]. EF. Schmid et al. *Communicating the risks and benefits of medicines* *Drug Discovery Today* 2007;12:355-64
- [116]. J. Lazarou et al. *Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients*, *JAMA* 1998;279(15):1200-5
- [117]. B. Wettermark et al. *The new Swedish Prescribed Drug Register—Opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months*, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007;16:726–35
- [118]. K. Wester et al. *Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study*. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(4):573–9
- [119]. JQ. Xu et al. *Deaths: final data for 2007*. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Health Statistics. National Vital Statistics Reports, Vol. 58, No. 19. Available at http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr58/nvsr58_19.pdf
- [120]. J. L. Paulozzi *Drug-Induced Deaths — United States, 2003–2007* *Centers for disease control and prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2011, Vol. 60
- [121]. Department of Health and Human Services, *Prescribe Int*. 2011;20:185
- [122]. R. Leone et al. *Drug-Related Deaths: An Analysis of the Italian Spontaneous Reporting Database* *Drug Safety* 2008;31(8):703-13
- [123]. R. Leone et al. *A pilot prospective observational hospital study on adverse drug reactions due to medication errors www.sfm.univr.it/it/download/ERRORS.pdf*

- [124]. EN. De Vries et al. *Effect of a comprehensive surgical safety system on patient outcomes*. N. Engl J Med 2010;363:1928-37
- [125]. Comunicato ANSA, Roma 13 Ottobre 2011
- [126]. *Il Farmacista di Dipartimento quale strumento per la prevenzione degli errori in terapia e l'implementazione delle politiche di Governo Clinico in ambito oncologico*, Manuale Teorico-pratico, Ministero della Salute, SIFO et al. Ottobre 2011
- [127]. J. Srba et al. *Adverse drug reactions: Analysis of spontaneous reporting system in Europe in 2007–2009*, Eur J Clin Pharmacol 2012; DOI 10.1007/s00228-012-1219-4
- [128]. E. Tragni et al. GIFF volume 3, numero 1, ottobre 2010
- [129]. E. Tragni et al. GIFF volume 4, numero 1, gennaio 2012
- [130]. IMS Institute for Healthcare Informatics *Avoidable Costs in U.S. Healthcare: The \$200 Billion Opportunity from Using Medicines More Responsibly*. Report by the IMS Institute for Healthcare Informatics, June 2013
- [131]. R. Leone et al. *Indagine conoscitiva sulla farmacovigilanza*. SIMG - Rivista di Politica Professionale della Medicina Generale 1996;1:18-21
- [132]. M. Cosentino et al. *Perché i medici italiani non segnalano le sospette reazioni avverse ai farmaci?* – www.farmacovigilanza.org

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Rischio di ictus associato all'uso di FANS

Park K, Bavry AA

Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Vasc Health Risk Manag 2014; 10:25-32

RIASSUNTO

Introduzione

Subito dopo la commercializzazione degli inibitori selettivi della COX-2 (coxib), hanno cominciato a emergere problematiche di safety. I ritiri di diversi coxib si sono basati su studi che avevano dimostrato un aumento significativo del rischio di eventi avversi cardiovascolari. In seguito all'emergere di queste evidenze e alla revoca dell'AIC di questi prodotti, si è osservata una significativa diminuzione della loro prescrizione, con un concomitante aumento nella prescrizione di agenti antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi di circa il 20%. Attualmente, ibuprofene è tra i FANS OTC più usati negli Stati Uniti.

In seguito al ritiro di rofecoxib e valdecoxib, sono stati condotti studi volti a valutare un potenziale rischio cardiovascolare dei FANS non selettivi. Tuttavia, la maggior parte delle analisi si è focalizzata sull'infarto miocardico (IM) o su end point cardiovascolari compositi comprendenti IM, ictus e/o insufficienza cardiaca. L'ictus è una causa comune di morbidità e mortalità nella popolazione generale ed è stato suggerito un ruolo dei FANS come fattori di rischio. L'articolo discute le evidenze a favore di un'associazione tra FANS selettivi e non selettivi e il rischio di ictus.

Revisione della letteratura

Gran parte delle indicazioni iniziali a favore di un'associazione tra FANS e rischio cardiovascolare provenivano da studi prospettici non specificamente progettati per valutare gli eventi vascolari avversi. La maggior parte di questi studi era concentrata principalmente sul confronto dell'efficacia di vari FANS riguardo alla prevenzione degli adenomi del colon, degli effetti collaterali gastrointestinali o della demenza. In questi primi studi, che hanno portato al ritiro di rofecoxib e valdecoxib, il rischio di eventi cardiovascolari, in particolare di IM, era evidente. Tuttavia, l'incidenza assoluta di eventi di ictus rispetto agli eventi coronarici era significativamente inferiore, rendendo così difficile l'interpretazione delle analisi. Il trial APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*), nel 2005, ha documentato relativamente pochi eventi di ictus, e ha dimostrato una tendenza verso un aumento del rischio di ictus con rofecoxib che tuttavia non raggiungeva la significatività statistica. Il trial APC

(*Adenoma Prevention with Celecoxib*) ha valutato l'uso di 400 mg o 800 mg di celecoxib per la prevenzione degli adenomi coloretali. È stato definito un end point cardiovascolare composito, quindi non è stata eseguita un'analisi specifica per l'ictus. L'incidenza di ictus negli utilizzatori di basse dosi di celecoxib, pari allo 0,4%, non era differente dal placebo, anche se con la dose più alta di celecoxib l'incidenza saliva allo 0,7%. Questa stessa dose è stata in realtà associata con un minor numero di eventi di ictus nel confronto con diclofenac o ibuprofene in un altro studio. Altre sottoanalisi non hanno dimostrato alcuna associazione sicura tra il rischio di ictus e l'uso di naprossene, celecoxib o rofecoxib.

Poiché il tasso di ictus rilevato negli studi precedentemente citati di FANS sulla demenza e la prevenzione del cancro era insufficiente per eseguire analisi dettagliate, gran parte dei dati che specificamente dimostrano un'associazione tra uso di FANS e ictus si basano su studi osservazionali, che hanno fornito dati non conclusivi, sebbene alcuni studi abbiano suggerito la presenza di un'associazione farmaco-evento. Un primo studio effettuato nel 2003 con oltre 4000 pazienti non ha dimostrato alcun aumento del rischio di ictus emorragico o ischemico con qualsiasi tipo di FANS. Tuttavia, molti altri studi hanno riportato un certo grado di rischio, sebbene l'associazione tra FANS specifici fosse variabile. Il segnale più consistente di rischio elevato è stato osservato con rofecoxib e valdecoxib. Un ampio studio di coorte longitudinale di quasi 75.000 pazienti, che ha valutato il rischio di infarto miocardico e di ictus ischemico, ha riportato che solo rofecoxib era associato a un aumentato rischio di ictus se confrontato con il non uso di FANS, mentre naprossene era effettivamente associato a una diminuzione del rischio. Un altro studio, con oltre 450.000 pazienti studiati in un'analisi caso-controllo innestata, ha trovato che l'uso di rofecoxib ed etoricoxib, ma non di celecoxib, era associato a un rischio aumentato di ictus ischemico. Questo studio ha stimato un eccesso di 21 eventi di ictus per rofecoxib e 41 per etoricoxib per 10.000 persone esposte per anno. È stato anche suggerito che il rischio di ictus possa essere proporzionale al grado relativo di selettività per la COX-2. Uno studio condotto nel 2007 ha analizzato oltre 300.000 pazienti, categorizzando i FANS come scarsamente selettivi (naprossene e ibuprofene), moderatamente selettivi (etodolac, meloxicam, celecoxib e nabumetone) e altamente selettivi (rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib e lumiracoxib). Gli autori hanno osservato che l'incidenza di ictus aumentava proporzionalmente al grado di selettività per la COX-2 e che l'uso di agenti altamente selettivi era significativamente associato a un rischio maggiore di ictus rispetto agli agenti poco selettivi. Un altro studio

osservazionale ha dimostrato un aumento di circa tre volte del rischio di ictus ischemico quando si utilizzavano agenti selettivi rispetto ad agenti non selettivi.

Poiché la questione dell'associazione tra FANS e rischio di eventi vascolari rimane aperta, alcune recenti metanalisi hanno cercato di caratterizzare meglio l'associazione attraverso analisi combinate. La valutazione di questi dati dimostra ancora una volta la scarsità di eventi di ictus. In una network metanalisi del 2011, dei 31 studi inclusi, 26 fornivano informazioni sull'incidenza di ictus, con soli 337 eventi osservati. È interessante notare che rofecoxib e celecoxib avevano le stime più piccole di rischio per l'ictus, mentre ibuprofene e diclofenac erano associati con il rischio più alto. In una recente metanalisi pubblicata da *Coxib and the traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration* a maggio 2013, i ricercatori non hanno trovato alcuna associazione tra qualsiasi tipo di FANS e gli eventi di ictus quando si confrontavano i coxib con placebo, diclofenac, ibuprofene o naprossene, anche se, ancora una volta, si era verificato un numero relativamente scarso di eventi. Un'ampia metanalisi sui coxib ha anche dimostrato nessun aumento del rischio di ictus in oltre 85.000 pazienti da 40 studi che includevano confronti con il placebo o FANS non selettivi. Un'altra metanalisi limitata ad analizzare il rischio di ictus ha trovato per rofecoxib e diclofenac il più alto rischio di ictus ischemico, ma gli autori hanno osservato che i singoli dati erano insufficienti per determinare l'effetto della dose o della durata nei vari studi.

Rischio specifico per FANS

Sebbene la letteratura generale suggerisca una possibile associazione tra rischio di ictus e uso di FANS, il rischio, se presente, di uno specifico FANS non è ancora definito. Si hanno evidenze che la selettività COX-2 è direttamente proporzionale all'aumento del rischio di ictus, tuttavia i dati su celecoxib, l'unico agente COX-2 selettivo rimasto disponibile sul mercato americano, sono forse troppo contrastanti per trarre conclusioni; in alcuni studi non è stata evidenziata alcuna associazione, in confronto ad agenti scarsamente selettivi, in altri studi osservazionali che hanno specificamente studiato l'esposizione a celecoxib non è emerso alcun aumento del rischio rispetto ai non utilizzatori di FANS.

Per i FANS non selettivi, sono necessarie ulteriori indagini, a causa di dati incoerenti. Forse il miglior esempio della mancanza di chiarezza si ha per quanto riguarda naprossene. Uno studio del 2000 di tossicità gastrointestinale associata a FANS ha suggerito un possibile effetto protettivo di naprossene rispetto a rofecoxib sul rischio di IM, forse dovuto alla sua quasi completa inibizione COX-1 ad alto dosaggio. Tuttavia, anche se alcuni studi osservazionali non hanno mostrato un'associazione tra naprossene e rischio di ictus, altri hanno mostrato segnali di possibile danno con questo agente. Naprossene è stato associato a un significativo aumento della pressione arteriosa, che è un fattore di rischio noto per l'ictus. Due studi hanno osservato come l'uso di naprossene

fosse associato a un elevato rischio di ictus. A complicare ulteriore il quadro, diverse metanalisi hanno usato naprossene come gruppo di riferimento per il confronto con altri FANS, sia selettivi che non selettivi. Pertanto, anche se non è evidente un'associazione definitiva tra uso di naprossene ed eventi di ictus, in base al suo noto effetto sulla pressione sanguigna sarebbe ragionevole aspettarsi una possibile correlazione.

Sottopopolazioni

I pazienti anziani meritano una particolare attenzione, poiché l'uso cronico di FANS aumenta con l'età, e oltre il 40% degli individui di età superiore ai 65 anni utilizza FANS sia OTC che su prescrizione. Gli anziani sono noti per avere un metabolismo alterato, e a causa dell'aumento del rischio di effetti avversi gastrointestinali ed effetti collaterali cardiovascolari da FANS, l'uso di questi farmaci nella popolazione anziana è stato sconsigliato. Anche gli effetti ipertensivi dei FANS possono essere particolarmente rilevanti nei soggetti anziani. Poiché la popolazione continua ad invecchiare e aumenta la richiesta di FANS, è importante valutare il rischio in questo sottogruppo. Alcuni studi hanno specificamente commentato o valutato l'effetto dell'età. Un grande studio di oltre 300.000 veterani ha trovato che l'incidenza di ictus aumentava proporzionalmente al grado di selettività COX-2. Tuttavia, altri due studi non hanno trovato alcuna associazione tra ictus emorragico o ischemico e qualsiasi tipo di FANS non selettivo in coorti per lo più anziane. Pertanto, l'evidenza attuale non supporta un'associazione tra uso di FANS e rischio di ictus negli anziani. Ad ogni modo, anche se sono necessarie ulteriori ricerche all'interno di questa popolazione, l'uso di FANS dovrebbe essere evitato, se possibile, a favore di altri analgesici.

Anche se non esistono dati specifici riguardanti la sicurezza relativa di uso di FANS nelle donne, ogni associazione può essere di particolare interesse a causa del differente rischio di ictus tra i due sessi. Il rischio di ictus nel corso della vita è più alto nelle donne, e questo rischio è anche modificato dall'età: nelle donne il rischio è più basso in giovane età, ma poi aumenta, soprattutto sopra ai 75 anni. Le donne hanno anche più probabilità, in generale, di usare i FANS. Le attuali linee guida raccomandano nelle donne la valutazione del rischio di ictus invece che di IM, per determinare la necessità di aspirina in prevenzione primaria, tenendo in considerazione l'età come fattore modificante. Ciò suggerisce che qualunque forma di associazione tra uso di FANS e rischio di ictus può anche essere influenzata dal sesso. Tuttavia, poiché i dati complessivi su questo argomento sono limitati, le informazioni specifiche sulle donne sono relativamente scarse. Sebbene la maggior parte degli studi non abbia stratificato i risultati per il sesso, il più grande studio osservazionale in più di 450.000 pazienti non ha trovato un'associazione specifica per genere. D'altra parte, altri due studi in donne prevalentemente anziane hanno osservato l'associazione, con il più alto rischio di ictus cor-

relato all'uso di rofecoxib. Tuttavia, questi studi differivano anche nella valutazione del rischio con naprossene: uno ha trovato un aumento del rischio sia con rofecoxib che con naprossene, un altro ha trovato un aumento del rischio con rofecoxib e una riduzione con naprossene.

Conclusioni

Le evidenze iniziali dai trial prospettici che dimostravano un aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari avversi ha portato al ritiro di alcuni inibitori selettivi della COX-2. Sebbene i primi dati suggerissero un'associazione con gli eventi ischemici coronarici, l'evidenza di un legame tra FANS e ictus rimane fonte di dibattito.

Al momento quindi, non è possibile fornire raccomandazioni definitive per quanto riguarda l'uso dei FANS rispetto al rischio di ictus. Tuttavia, dovrebbero essere considerati analgesici alternativi quando possibile, in particolare negli anziani, e se si utilizzano i FANS la durata deve essere la più breve possibile.

Gli studi futuri dovrebbero concentrarsi sulla valutazione ulteriore del rischio di eventi vascolari specifici, come il rischio di ictus con specifici FANS, sia selettivi che non selettivi.

Benefici clinici dell'uso delle cartelle mediche elettroniche

Spoelstra SL, Given BA, Given CW, et al.

Clinical benefits of electronic health record use: national findings

Health Serv Res 2014; 49:392-404

RIASSUNTO

Introduzione

L'*Health Information Technology for Economic and Clinical Health (HITECH) Act* del 2009 è stato disegnato per supportare la diffusione delle tecnologie di informazione sanitaria al fine di migliorare la cura del paziente. L'*HITECH Act* promuove l'uso razionale delle cartelle cliniche elettroniche (CCE) interoperabili in tutto il sistema di assistenza sanitaria negli Stati Uniti come obiettivo critico di interesse nazionale. L'uso razionale è definito come uso della tecnologia delle CCE e degli applicativi di supporto certificati (ad esempio, strumenti per la prescrizione elettronica, link ai risultati degli esami strumentali o di laboratorio, alert per le prescrizioni di farmaci potenzialmente interagenti) in modo appropriato ed efficace, garantendo lo scambio elettronico di informazioni sanitarie e la messa a disposizione al Sistema Sanitario Nazionale dei dati sulla qualità delle cure e altre misure.

Il concetto di uso razionale poggia sui 5 pilastri, cioè le priorità degli obiettivi di politica sanitaria:

1. migliorare la qualità, la sicurezza, l'efficienza e ridurre le disparità sanitarie;
2. coinvolgere pazienti e famiglie nella loro salute;
3. migliorare il coordinamento delle cure;
4. promuovere la salute del singolo e della popolazione;
5. assicurare adeguata privacy e protezione delle informazioni sanitarie personali.

Capire il punto di vista del medico circa l'impatto delle CCE è importante per valutare e sostenere i progressi verso gli obiettivi formulati da HITECH. La percezione del medico è un fattore chiave nella decisione di adottare e utilizzare le CCE.

Molte informazioni sulle esperienze di CCE dei medici sono su base aneddotica o di studi su singoli gruppi di specialisti o in singoli contesti locali. Ci sono pochi dati recenti rappresentativi a livello nazionale sulla percezione del medico circa l'impatto delle CCE e di come le esperienze dei medici con le CCE differiscono in base alle caratteristiche di questo strumento.

Questo studio ha utilizzato dati di indagini rappresentative a livello nazionale per esaminare le percezioni dei medici che usano le CCE, in particolare la misura in cui i medici ne hanno riferito benefici clinici, e se i benefici percepiti variavano in base a due caratteristiche delle CCE: se il loro sistema di CCE rispondeva ai criteri di uso razionale e la durata dell'esperienza con qualsiasi CCE, ipotizzando che questi due fattori abbiano associazioni positive indipendenti con la probabilità di riportare benefici clinici.

Metodi

Sono stati utilizzati i dati di due indagini rappresentative a livello nazionale di medici di medicina generale negli Stati Uniti: (1) la *National Ambulatory Medical Care Survey* (NAMCS) del 2011, un'indagine via posta da cui sono state ottenute le caratteristiche degli ambulatori e se venivano utilizzate CCE; (2) uno studio di follow-up via posta elettronica, la *NAMCS Physician Workflow Survey*, che ha chiesto ai medici intervistati informazioni circa le loro attitudini e le esperienze con le CCE. Questa analisi si è concentrata sulla percezione di chi aveva adottato CCE per quanto riguarda i benefici clinici del loro impiego, utilizzando le informazioni raccolte dal questionario. Così, l'analisi si è limitata agli intervistati che hanno utilizzato una cartella clinica elettronica presso la propria sede nel 2011 (n=1793).

Dopo aver escluso le osservazioni con dati mancanti su variabili chiave indipendenti, la dimensione finale del campione era 1727.

Le percezioni del medico dei benefici delle CCE sono state valutate in base alle risposte a 10 domande. Le principali variabili indipendenti di interesse erano (1) se la CCE adottata dal medico rispondeva ai criteri di uso razionale (No vs Sì) e (2) la durata dell'esperienza con qualsiasi sistema di CCE (<1 anno vs ≥2 anni).

Risultati

Dei medici che avevano adottato una CCE, il 76% ha riferito che il loro strumento rispondeva ai criteri di utilizzo razionale e otto su dieci hanno riferito 2 o più anni di esperienza con un sistema di CCE.

Quasi 8 su 10 medici con CCE riportavano che, nel complesso, l'uso della cartella clinica elettronica migliorava l'assistenza ai pazienti (78%), mentre c'era variabilità nella misura in cui i medici che avevano adottato una CCE riferivano i nove vantaggi specifici (**Tabella 1**). La maggioranza ha riportato che l'uso delle CCE aiuta ad accedere alle informazioni del paziente a distanza (81%), avvisa di un potenziale errore terapeutico (65%) e avverte in caso di valori di laboratorio critici (62%).

Controllando per le caratteristiche del medico e dell'ambulatorio, il fatto che la cartella clinica elettronica soddisfacesse i criteri di uso razionale e gli anni di esperienza con le CCE erano indipendentemente associati a una maggiore probabilità di riportare benefici clinici. Ad esempio, i medici con CCE rispondenti ai criteri di uso razionale avevano una probabilità di 9,9 punti percentuali più alta di riportare un miglioramento complessivo della cura del paziente, e i medici con 2 o più anni di esperienza con le CCE erano 25,4 punti percentuali più propensi a riferire questo risultato.

Discussione

I criteri di uso razionale richiedono che le CCE includano applicativi ritenuti fondamentali per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria, come l'acquisizione di dati essenziali del paziente, la prescrizione elettronica e gli strumenti di supporto alle decisioni cliniche. L'utilizzo di

Tabella 1 Caratteristiche delle cartelle cliniche elettroniche (CCE) e benefici clinici negli ambulatori medici che ne fanno uso (n=1727).

Medici che hanno riportato che l'uso delle CCE ha comportato benefici clinici	
Complessivamente, migliorano la cura del paziente	78%
Facilitano l'accesso alle informazioni cliniche del paziente (ad esempio, da casa)	81%
Segnalano casi di potenziale errore medico	65%
Segnalano casi di valori di laboratorio critici	62%
Aiutano a prescrivere farmaci inseriti nei prontuari	46%
Ricordano di fornire assistenza preventiva (ad esempio, per vaccini o per lo screening del cancro)	47%
Ricordano di fornire le cure ai pazienti con condizioni croniche secondo le indicazioni delle linee guida	45%
Aiutano a richiedere meno test grazie all'immediata disponibilità dei risultati degli esami	37%
Aiutano a identificare i test necessari (come per HbA1c o colesterolo LDL)	33%
Facilitano la comunicazione diretta al paziente (ad esempio, tramite e-mail)	30%

una CCE con queste caratteristiche era significativamente associata alla segnalazione di vantaggi clinici.

È stato anche trovato che l'esperienza con le CCE era associata a una maggiore probabilità di riportare benefici. I risultati possono riflettere una sorta di curva di apprendimento: nel corso del tempo i medici possono integrare la CCE sempre più pienamente nel loro flusso di lavoro e possono essere più attrezzati per utilizzare le funzionalità avanzate di una CCE. I risultati potrebbero anche supportare un fenomeno di "early adopter", per cui i medici che erano più propensi ad attribuire benefici clinici alle CCE avevano adottato le CCE in tempi più precoci. Infine, i medici che non hanno sperimentato benefici immediati delle CCE possono aver smesso di utilizzarle.

Nel 2011, la maggior parte dei medici che utilizzavano CCE avevano sistemi che soddisfacevano i criteri di uso razionale e avevano almeno 2 anni di esperienza con una qualsiasi CCE. La maggioranza di questi medici ha riferito che l'uso di CCE ha portato ad una serie di benefici clinici e al miglioramento della cura del paziente.

Over-aderenza alle terapie chemioterapiche orali e ai targeted agents

Spoelstra SL, Given BA, Given CW, et al.
Issues related to overadherence to oral chemotherapy or targeted agents
Clin J Oncol Nurs 2013; 17: 604-9

RIASSUNTO

Introduzione

L'utilizzo della chemioterapia orale e della *target therapy* modifica il trattamento farmacologico del cancro, consentendo ai pazienti l'auto-somministrazione delle cure a casa. Di conseguenza, l'aderenza del paziente al regime oncologico orale prescritto diventa un aspetto critico affinché l'efficacia del trattamento oncologico non venga compromessa.

Nonostante gli specialisti facciano del loro meglio, l'aderenza terapeutica è un problema diffuso e può essere particolarmente importante per i pazienti affetti da cancro in terapia con farmaci oncologici orali.

Una revisione degli studi oncologici sulla scarsa aderenza alle terapie, o sull'assunzione di quantità inferiori di farmaco rispetto a quelle prescritte, ha mostrato che la percentuale di aderenza oscilla tra il 20 e l'80%. Tre degli studi esaminati segnalano anche casi di over-aderenza o assunzione delle terapie in quantità superiore a quelle prescritte.

L'over-aderenza può rappresentare un problema clinico significativo perché potrebbe portare ad un aumento dei sintomi legati agli effetti indesiderati del trattamento, di eventi avversi di gravità differente fino alla morte o del tasso di interruzione del trattamento, tutte situazioni che potrebbero diminuire l'efficacia della terapia oncologica. Quindi, lo scopo di questa analisi secondaria di dati era di valutare l'over-aderenza confrontando tre gruppi di aderenza:

- a) pazienti aderenti, che stavano assumendo le dosi prescritte di farmaci orali;
- b) pazienti con over-aderenza, che stavano assumendo dosi superiori a quelle prescritte;
- c) pazienti con under-aderenza, che stavano assumendo dosi inferiori a quelle prescritte.

Utilizzando i tre gruppi, gli autori hanno esaminato caratteristiche, complessità (in regime giornaliero o in cicli di terapia a giorni alterni), localizzazione del cancro, gravità dei principali sintomi al basale e sintomi depressivi. Gli autori hanno anche confrontato, settimana per settimana (durante 2-10 settimane di studio), la serietà dei principali sintomi nei tre gruppi di aderenza. Un altro scopo dell'analisi era di verificare se la gravità dei sintomi era maggiore nei pazienti con over-aderenza rispetto a quelli con aderenza o under-aderenza, e se la percentuale di over-aderenza si evidenziava più frequentemente nei pazienti in regimi terapeutici orali complessi.

Metodi

È stato condotto un trial a tre bracci per determinare gli effetti di un intervento per la gestione dei sintomi e l'aderenza alla terapia. Il personale infermieristico di quattro strutture ha ottenuto il consenso di 119 pazienti, di età uguale o superiore a 21 anni, affetti da tumori solidi, sottoposti a chemioterapia o a *target therapy* orali (non ormonali) nel periodo 2008-2010.

Ai pazienti è stato distribuito il *Symptom Management Toolkit*[®] (SMT), un testo contenente informazioni aggiuntive, scritto in forma di "domande più frequenti" (FAQ), che forniva indicazioni pratiche su come gestire gli effetti collaterali dei farmaci e i sintomi della malattia. Al basale è stata condotta un'intervista telefonica con i pazienti arruolati nei tre gruppi. Gli appartenenti al gruppo 1 (n=40) hanno ricevuto 8 telefonate settimanali da un sistema di risposta vocale automatica (*automated voice response*, AVR). Sono stati determinati l'aderenza alla due terapie e i sintomi, e i soggetti che hanno riferito sintomi classificabili a un livello ≥ 4 su una scala 0-10 per uno qualsiasi dei 15 sintomi sono stati indirizzati alle istruzioni dell'SMT. Nel gruppo 2 (n=39) i pazienti, oltre ad essere stati contattati dal sistema AVR, hanno ricevuto telefonate anche da personale infermieristico specializzato (*advanced practice nurse*, APN) per gestire i sintomi gravi e l'aderenza. Nel gruppo 3 (n=40) i pazienti sono stati contattati per la gestione dell'aderenza da un APN, oltre alle chiamate dal sistema AVR. Per tutti i partecipanti sono state condotte interviste telefoniche finali a dieci settimane per valutare sintomi, depressione e aderenza; ai pazienti è stato poi inviato un questionario di soddisfazione. Sono stati acquisiti dati sulle prescrizioni di farmaci e i dati oncologici sono stati esaminati per l'aggiustamento delle dosi.

Risultati

L'età media dei partecipanti era di 59,6 anni, la maggioranza era costituita da donne caucasiche con cancro al seno, da donne affette da cancro al polmone e al colon. Le tipologie di chemioterapia o *target therapy* consistevano principalmente in capecitabina, erlotinib, lapatinib, imatinib, temozolomide e sunitinib; il 25% dei partecipanti stava assumendo inoltre chemioterapie concomitanti per via endovenosa. All'inizio dello studio quattordici pazienti hanno riferito di non assumere i loro farmaci oncologici come prescritto; tuttavia non si sono evidenziate differenze fra i tre gruppi nell'aderenza ($p=0,3$).

Trentatré pazienti su 100 erano non-aderenti ai loro trattamenti orali. Di questi, 20 erano over-aderenti e i rimanenti 13 under-aderenti. In questo campione, non sono state rilevate differenze fra i tre gruppi di aderenza rispetto a età, sesso, razza, braccio dello studio o gravità dei principali sintomi al basale o punteggi CES-D di depressione. È emersa una differenza tra i tre livelli di aderenza nella localizzazione del tumore ($p<0,01$); infatti le pazienti affette da cancro al seno mostravano più probabilità di over-aderenza (n=15) confrontate con le pazien-

ti affette da cancro al colon o al retto (n=4) o altri tipi di tumore (n=1). Sono state evidenziate differenze anche nella complessità del regime ($p<0,01$) e nel tipo di ciclo terapeutico (continuo; 14 giorni in terapia, 7 senza; 7 giorni in terapia, 7 senza; o altri regimi) ($p<0,01$).

In questo campione, non è emersa alcuna differenza significativa per gruppo di aderenza nel tempo. Tuttavia, i pazienti con over-aderenza potevano presentare sintomi più gravi, così come in presenza di under-aderenza i sintomi erano meno gravi. Per capire questo trend, sono stati esaminati i casi individuali di pazienti over-aderenti. Poiché il numero di occorrenze di over-aderenza aumentava in un singolo paziente, sembrava esserci un aumento nella gravità dei sintomi alla fine dello studio (alla 10a settimana). Nei pazienti che hanno riferito 1-4 occorrenze di over-aderenza, aumentavano i punteggi medi di gravità dei sintomi o il tasso di miglioramento della gravità dei sintomi era più lento rispetto ai pazienti aderenti, riflettendo una possibile influenza dell'over-aderenza sulla gravità della sintomatologia.

Per confermare questo risultato è stata condotta la stessa analisi per l'under-aderenza e i trend hanno mostrato (come previsto) che con l'aumento del numero di occorrenze di under-aderenza diminuiva la gravità dei sintomi al termine dello studio. Ciò era più probabile perché i pazienti che erano under-aderenti e che non assumevano il loro regime completo di terapie oncologiche orali sperimentavano un numero inferiore di sintomi. L'unica eccezione è stata il caso che riferiva over-aderenza in nove contatti telefonici; l'elevata entità della riduzione media nella gravità dei sintomi si registrava partendo da un livello basale alto di serietà. Si noti che il numero di pazienti con over-aderenza era basso (n=20) e questi trend non erano statisticamente significativi per questo campione. Alla fine del periodo di osservazione i punteggi di depressione non differivano tra i gruppi di aderenza ($p=0,72$).

Discussione

Questo studio evidenzia un problema clinico potenzialmente significativo nei pazienti che assumono chemioterapia o *target therapy* orali, ossia l'over-aderenza. Sebbene questo fenomeno fosse già stato precedentemente studiato in tre trial su agenti farmacologici orali, non è stato esaminato in modo approfondito.

Nei pazienti di questo studio con problemi di aderenza, era più probabile il verificarsi di over-aderenza che di under-aderenza. In merito alla complessità del regime terapeutico, più questo era complesso maggiore era la prevalenza di over-aderenza. La maggior parte degli specialisti sa che esiste una relazione tra complessità del regime di assunzione e non aderenza e la ricerca ha evidenziato che gli intervalli di tempo fra i dosaggi possono anch'essi influenzare l'aderenza. Molte chemioterapie o *target therapy* orali hanno regimi molto complessi, sia nei tempi di somministrazione che nei dosaggi; infatti spesso la somministrazione è a cicli di giornate alterne o a dosi che aumentano o diminuiscono. Di conseguen-

za, se si crea confusione nei pazienti su quando devono iniziare o sospendere le pillole, si può determinare over-aderenza. Lo studio ha indicato che può esistere una relazione tra questa condizione e la gravità dei sintomi, anche se il risultato non era statisticamente significativo per una non adeguata potenza. Nello studio originale gli autori si aspettavano di riscontrare una correlazione tra aderenza e gravità dei sintomi, supportati da precedenti evidenze.

Dopo la comparsa di sintomi, i pazienti tendono ad auto-regolarsi sul dosaggio, non assumendo una o più dosi, alla scomparsa dei sintomi, poi si rendono conto che non stanno rispettando il regime terapeutico prescritto e quindi raddoppiano le dosi andando verso l'over-aderenza. Come emerso dalle interviste alla fine dello studio, molti casi di over-aderenza erano correlati ad una maggiore severità dei sintomi. Al contrario, i pazienti under-aderenti avevano meno sintomi. Clinicamente questo ha un senso, in quanto i sintomi sono spesso causati dalla chemioterapia stessa, così se i pazienti ne assumono in maggiore quantità (quando si verifica over-aderenza), la severità dei sintomi risulta più elevata. Di conseguenza, il potenziale di eventi avversi dovuti alla tossicità provocata dall'over-aderenza può condurre alla sospensione della terapia.

Questo studio ha individuato due ragioni per le quali i pazienti sono over-aderenti alla chemioterapia o alla *target therapy* orali. La prima: alcuni pazienti sperimentavano over-aderenza quando iniziavano o sospendevano l'oncolitico orale durante i periodi di interruzione del trattamento o le giornate senza farmaco. Pertanto il personale sanitario deve aiutare i pazienti a capire la complessità del loro regime terapeutico orale e a trovare modalità per garantire che i periodi di riposo vengano rispettati come prescritto, ad esempio tenendo un calendario o un diario farmacologico. La seconda: in alcuni casi l'oncolitico orale veniva consegnato al paziente a casa con troppo anticipo, i pazienti andavano in confusione su quando cominciare il trattamento orale ed assumevano le pillole appena arrivava la prescrizione. Le farmacie spesso consegnano gli agenti orali per posta e i centri oncologici preparano e distribuiscono le terapie orali prima della data di inizio del regime terapeutico, magari in occasione di una visita del paziente, per assicurarsi che non si verificino interruzioni nei dosaggi terapeutici. Perciò, il personale sanitario deve informare i pazienti che, nel caso in cui i farmaci siano disponibili o arrivino prima della data di inizio della prescrizione, devono aspettare la data indicata per iniziare la terapia. Inoltre le farmacie potrebbero apporre sulle etichette delle confezioni dei farmaci oncolitici la data corretta di inizio del regime terapeutico.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2011-2012

LA QUALITÀ IN FARMACOVIGILANZA NELLA NUOVA LEGISLAZIONE E LA GESTIONE SECONDO QUALITÀ DELLA NOTIFICA DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE

The quality in the new pharmacovigilance legislation and quality management of ADR

Cristiana Manuela Desogus Flori, Paola Magnani

PhAST Consulting S.r.l.

PAROLE CHIAVE

Quality system of a pharmacovigilance system
Pharmacovigilance legislation
Module I GVP
ISO 9001-2008
Effectiveness indicators

ABSTRACT

Background: The introduction of the new pharmacovigilance legislation in July 2012 has been the biggest change to medicines legislation since the creation of the current European system in 1995. The new rules are accompanied by Good Pharmacovigilance Practices (GVP), a set of measures drawn up to facilitate the performance of pharmacovigilance activities in the European Union (EU).

Aims: Since the new Pharmacovigilance Legislation requires major attention to quality, as described in the Module I, a new Quality Manual is needed for our clients. The Module VI has been examined to evaluate how effectively the structures and processes have been established and how effectively the processes are being carried out in accordance with quality requirement.

Methods: The GVP Module I was examined to assess how to perform a quality system in pharmacovigilance according to the ISO9001 standards. Furthermore the process regarding the collection and reporting of ICSRs (Individual Case Safety Reports) and described in the Module VI, has been assessed.

Results: A new Quality Manual for a client of PhAST was written according to the GVP and the guidance ISO on good quality management practices. After a study on the Organisational Structure of client Company, indicators of the process regarding the collection and reporting of ICSRs were identified to perform the effectiveness assessment. For each function involved in the process, scores of effectiveness was determined in order to understand if corrective and preventive actions would be necessary.

Discussion and Conclusion: The Manual defines the Quality System and highlights the involvement of all Company's departments, especially the high management, as required in the Module I in order to give the due weight to Pharmacovigilance. Following the evaluation of scores obtained, the possible deficiencies were identified and corrective and preventive actions were planned. Continuous efforts are required to marketing authorisation holders to improve the surveillance and to update the risk-benefit profile of their medicinal products.

Introduzione

Nello scenario europeo la nuova legislazione e le nuove linee guida riguardanti la farmacovigilanza richiedono nuove misure al fine di rafforzare il monitoraggio sulla sicurezza dei farmaci. La Commissione Europea ha rivalutato l'attuale sistema e pro-

Corrispondenza: Manuela Desogus. E-mail manuela.desogus@yahoo.it

posto una nuova normativa, al fine di migliorare la sicurezza dei pazienti grazie a una migliore valutazione del rapporto rischio-beneficio dei farmaci [1, 2]. La nuova legislazione, il Regolamento N. 1235/2010 e la Direttiva 2010/84, adottata dal Parlamento Europeo e dal Consiglio dell'Unione europea nel dicembre 2010 [3-5], che emenda rispettivamente il Regolamento N. 726/2004 e la Direttiva 2001/83/EC, rappresenta il più grande cambiamento normativo per i medicinali ad uso umano in Europa dal 1995. Le nuove regole impattano notevolmente sulle attività di farmacovigilanza dei Titolari all'immissione in commercio (MAH) di prodotti medicinali.

La Commissione Europea ha pubblicato nel giugno 2012 il Regolamento di esecuzione (UE) N. 520/2012 della Commissione, che fornisce indicazioni e dettagli sugli aspetti operativi relativi al Regolamento e alla Direttiva sopra citati [6]. Secondo l'Articolo 108a della Direttiva 2010/84 l'EMA, in collaborazione con le Autorità Competenti e le parti interessate, prometteva la redazione di Linee Guida sulle norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza (GVP) sia per le Autorità Competenti che per i Titolari all'immissione in commercio. Infatti, il Volume 9° - Pharmacovigilance *"The rules governing medicinal products in the European Union"* di Eudralex, pubblicato dalla Commissione Europea è stato man mano sostituito dalle GVP, con un periodo di transizione fino al 2015.

Le GVP, costituite da una serie di moduli, vogliono essere delle linee guida per facilitare e migliorare le attività di farmacovigilanza nell'Unione Europea per i Titolari di AIC, per l'EMA e le Autorità Regolatorie in EU, Islanda, Liechtenstein e Norvegia sia per le autorizzazioni centralizzate che per tutti gli altri tipi di autorizzazione [7]. Le GVP fanno parte del sistema delle cosiddette GXP, come le GCP (*Good Clinical Practice*), GMP (*Good Manufacturing Practice*), linee guida rispettivamente per i medicinali nell'ambito clinico, di laboratorio e di produzione.

I moduli correnti in versione finale, pubblicati sul sito di EMA, sono i seguenti [2, 8]:

Module I: Pharmacovigilance Systems and their Quality Systems

Module II: Pharmacovigilance System Master File

Module III: Pharmacovigilance Inspections

Module IV: Pharmacovigilance Audits

Module V: Risk Management Systems

Module VI: Management and reporting of adverse reactions to medicinal products

Module VII: Periodic safety update report

Module VIII: Post-authorisation safety studies

Module IX: Signal management

Module X: Additional monitoring

Module XV: Effectiveness of Risk Minimisation

Module XVI: Risk-minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators

Altri moduli, come si evince dal sito dell'EMA, sono ancora in via di stesura con pubblicazione programmata nel 2014:

Module XI: Public Participation in Pharmacovigilance

Module XII: Continuous PV, Ongoing Benefit-Risk Evaluation, Regulatory Action and Planning of Public Communication

Module XIV: International cooperation

o in versione non definitiva (DRAFT) o sotto nuova revisione:

Module VI: Management and reporting of adverse reactions to medicinal products

Le GVP contengono diverse novità, tra cui una maggiore attenzione al concetto di qualità descritto nel Modulo I (**Figura 1**).

Questo modulo, divenuto effettivo il 2 luglio 2012, contiene le linee guida per la creazione e il mantenimento di un sistema di qualità in farmacovigilanza per i Titolari di AIC, le Autorità Competenti e l'Agenzia.

La definizione di Sistema di farmacovigilanza viene data dall'articolo 1 della Direttiva 2001/83/EC: "Un sistema di controllo e di segnalazione usato dal Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli Stati membri per svolgere le funzioni ed assolvere le responsabilità elencate nel titolo IX, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto rischio/beneficio" [9]. Il Regolamento di esecuzione (UE) N. 520/2012 ha modificato la

Figura 1
Modulo I



definizione come segue: “Il sistema di qualità copre la struttura organizzativa, le responsabilità, le procedure, i processi e le risorse, la gestione appropriata delle risorse, la gestione della conformità e la gestione delle registrazioni” [8].

Nella definizione di sistema di farmacovigilanza si sottolinea l'importanza dell'aggettivo “appropriata” in relazione alla gestione delle risorse: la normativa vuole enfatizzare che non solo la *Qualified Person for Pharmacovigilance* (QPPV) è responsabile delle attività, ma anche il Titolare [8]. Il Direttore Generale ha la responsabilità di supportare la QPPV e assicurarle adeguate risorse. La QPPV dovrebbe essere coinvolta nelle decisioni aziendali, se queste impattano sul sistema di farmacovigilanza, ed essere informata dei contratti relativi alle attività di farmacovigilanza. Il Direttore Generale ha un ruolo chiave nella nuova farmacovigilanza: dovrebbe essere responsabile della motivazione dello staff, dell'assegnazione di ruoli e responsabilità assicurando che le risorse siano adeguate e formate [8]: le responsabilità finali relative alla sicurezza dei prodotti ricadono infatti sul Direttore Generale.

Un altro importante concetto riportato nella GVP riguarda l'interazione fra la *Drug Safety Unit* (DSU) e l'intera struttura aziendale; infatti, la DSU dovrebbe comunicare con gli Affari Regolatori, la Direzione medica, l'ufficio legale, le affiliate, l'*Information Technology*, la *Quality Assurance*, i comitati etici, le *Contract Research Organisation* (CRO), gli sperimentatori, la Direzione Ricerca e Sviluppo e il controllo sulla produzione (Figura 2) [13].

Figura 2
Modello di struttura aziendale

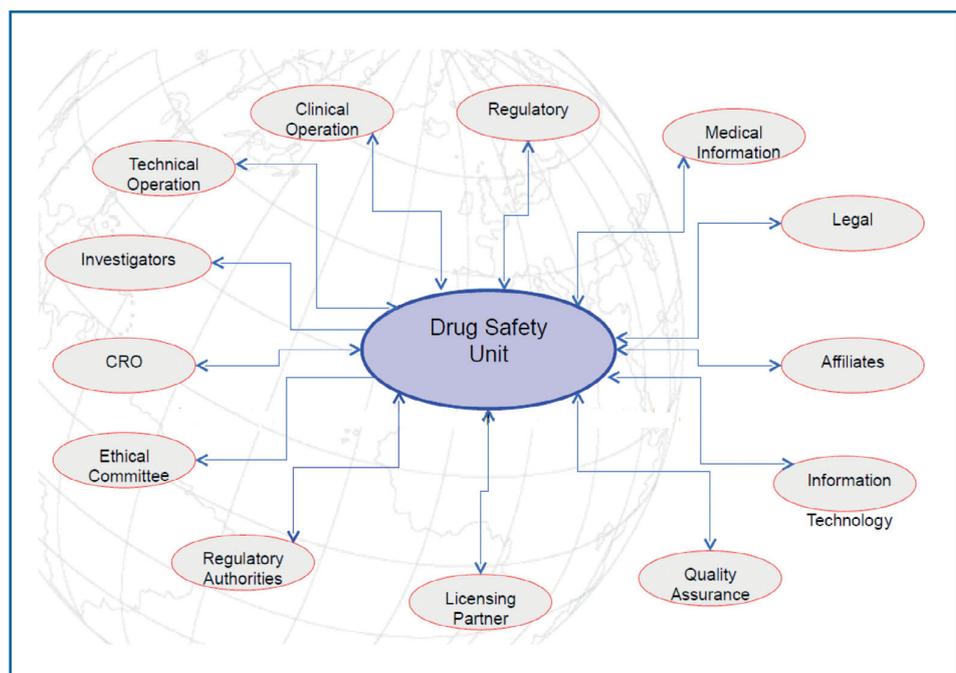


Figura 3
Struttura dei sistemi
di documentazione



Il sistema della qualità prevede alcuni documenti fondamentali come riportato in **Figura 3**: il Manuale della Qualità si trova all'apice della piramide della documentazione [12].

Per fare tutto questo i Titolari di AIC, le Autorità Competenti degli Stati Membri e l'Agenzia devono stabilire e usare un sistema di qualità adeguato ed efficace.

Le linee guida sul sistema di qualità nel Modulo I richiamano i principi generali delle ISO 9000, in particolar modo le ISO 9001-2008 Standard, pubblicate dall'*International Organization for Standardization* (ISO).

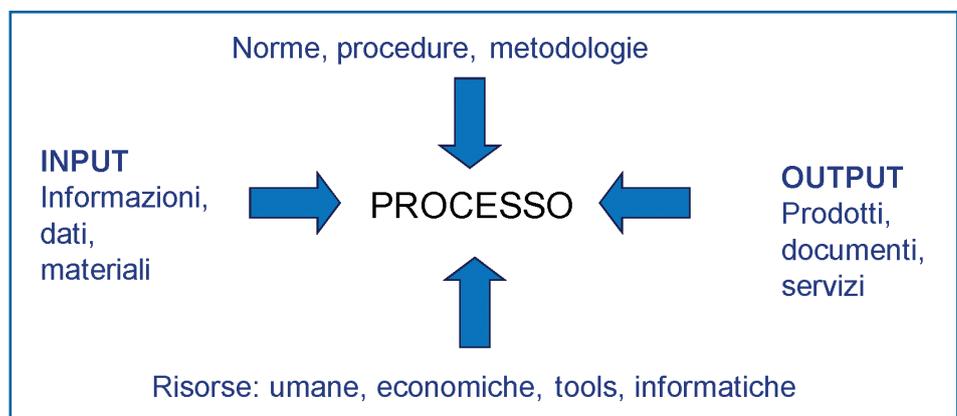
ISO 9000

L'ISO è un organismo internazionale con sede a Ginevra, che dal 1947 si occupa della definizione e gestione di norme tecniche standard. Le ISO sono nate nel 1987 per sollevare le aziende dalla necessità di verifiche ispettive sui fornitori; sono derivate da norme militari americane (MIL-STD) e norme UK-Standard. Nel 1994 nasce la prima edizione di ISO ancora per ambienti manifatturieri. La seconda edizione del 2000 ha portato a una revisione sia della struttura che dei contenuti delle norme, per generalizzarne l'uso alla produzione di servizi.

Secondo la definizione fornita dall'ISO, si tratta di una raccolta di standard generici per un sistema di gestione, cioè l'insieme di ruoli, regole, metodi che l'organizzazione definisce per guidare e tenere sotto controllo i suoi processi o le sue attività.

Le ISO non sono solo delle regole ma un approccio culturale [12]. La definizione di qualità è: "l'insieme delle caratteristiche di un prodotto o di un servizio che conferiscono loro la capacità di soddisfare esigenze espresse e implicite" [11]. Nella più recente definizione il termine "entità" ha sostituito quello di "prodotto" o "servizio"

Figura 4
Schema di un processo



per un'ulteriore generalizzazione [12]. Principio cardine delle norme ISO è l'approccio per processi e la relativa ottimizzazione, misurazione e controllo delle prestazioni. L'approccio per processi si basa sul fatto che un risultato desiderato si ottiene con maggior efficienza quando le relative risorse ed attività sono gestite come un processo, cioè come un insieme di attività correlate o interagenti che trasformano elementi in ingresso in elementi in uscita. In altre parole, determinati input vengono trasformati in output, con valore aggiunto per il cliente (**Figura 4**).

Modello di organizzazione in un Sistema di Gestione Qualità

La **figura 5** rappresenta il modello di organizzazione in un Sistema di Gestione della Qualità (SGQ). Questo prevede due interfacce, verso il cliente e/o il mercato: per l'analisi e la raccolta dei requisiti e per la verifica della soddisfazione. Il processo relativo alle *Responsabilità della direzione* prende in considerazione i requisiti del cliente e fornisce adeguate direttive per la *Gestione delle risorse*. Le risorse così gestite sono una delle basi su cui si innesta il processo della *Realizzazione del prodotto o servizio*. È questo il cuore dell'organizzazione produttiva: ricevere in ingresso degli elementi (INPUT), che vengono trasformati – con valore aggiunto per il cliente – in elementi in uscita (OUTPUT); la natura di questi elementi dipende dalla specializzazione dell'organizzazione.

Dal processo di realizzazione del prodotto/servizio vengono raccolte tutte le informazioni sul funzionamento, che insieme alla registrazione della soddisfazione del cliente – costituiscono i dati di ingresso al processo di *Misurazione, analisi e miglioramento*; questa operazione fornirà alla direzione il materiale necessario per definire le strategie per il raggiungimento degli obiettivi [12, 13].

Ciclo della Qualità

Punto chiave del sistema di gestione qualità è la metodologia "Plan-Do-Check-Act" (PDCA), che può essere applicata a tutti i processi (**Figura 6**). Si tratta di un approccio logico alla risoluzione dei problemi, che viene utilizzato per il mantenimento delle prestazioni e per individuare e perseguire opportunità di miglioramento.

Plan: si stabiliscono degli obiettivi e dei processi necessari al raggiungimento dei risultati in accordo con le richieste del cliente e la politica dell'azienda.

Do: si realizza il processo.

Check: vengono riportati i risultati del monitoraggio e della misurazione degli indicatori di efficacia dei processi.

Figura 5
Modello di organizzazione
in un sistema di qualità

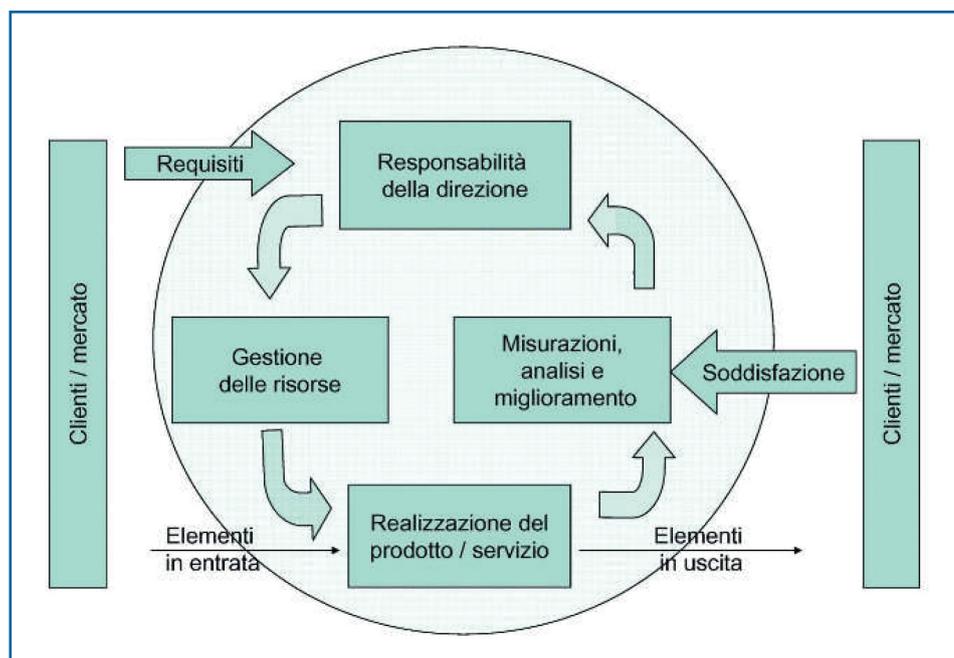
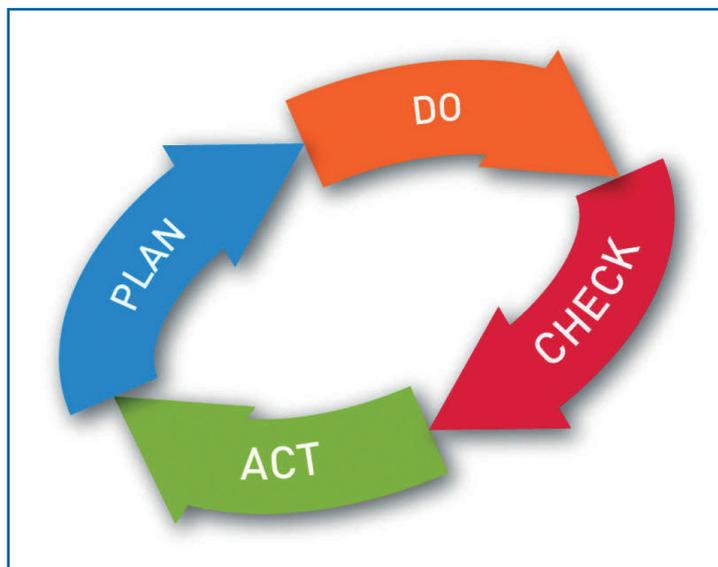


Figura 6
Ciclo delle qualità



Act: si ripete il processo per affinare i risultati - se sono positivi si consolidano in procedure - per un miglioramento continuo [12, 14].

Obiettivi

Dal momento che la normativa in farmacovigilanza richiede una maggiore attenzione al sistema di qualità, si è voluto redigere il Manuale della qualità per un nostro cliente (Pharma S.p.A.) in *compliance* con le GVP e le nuove norme europee. Il Manuale include tutti i processi di farmacovigilanza identificati dai Moduli delle GVP, in accordo alle ISO 9001.

Tra questi processi si è voluto analizzare quello descritto nel Modulo VI (*Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*) riguardante la gestione delle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci: si è quindi esaminato il lavoro della Safety Unit di PhAST e valutata la compliance alle linee guida e alle procedure operative (SOP) aziendali.

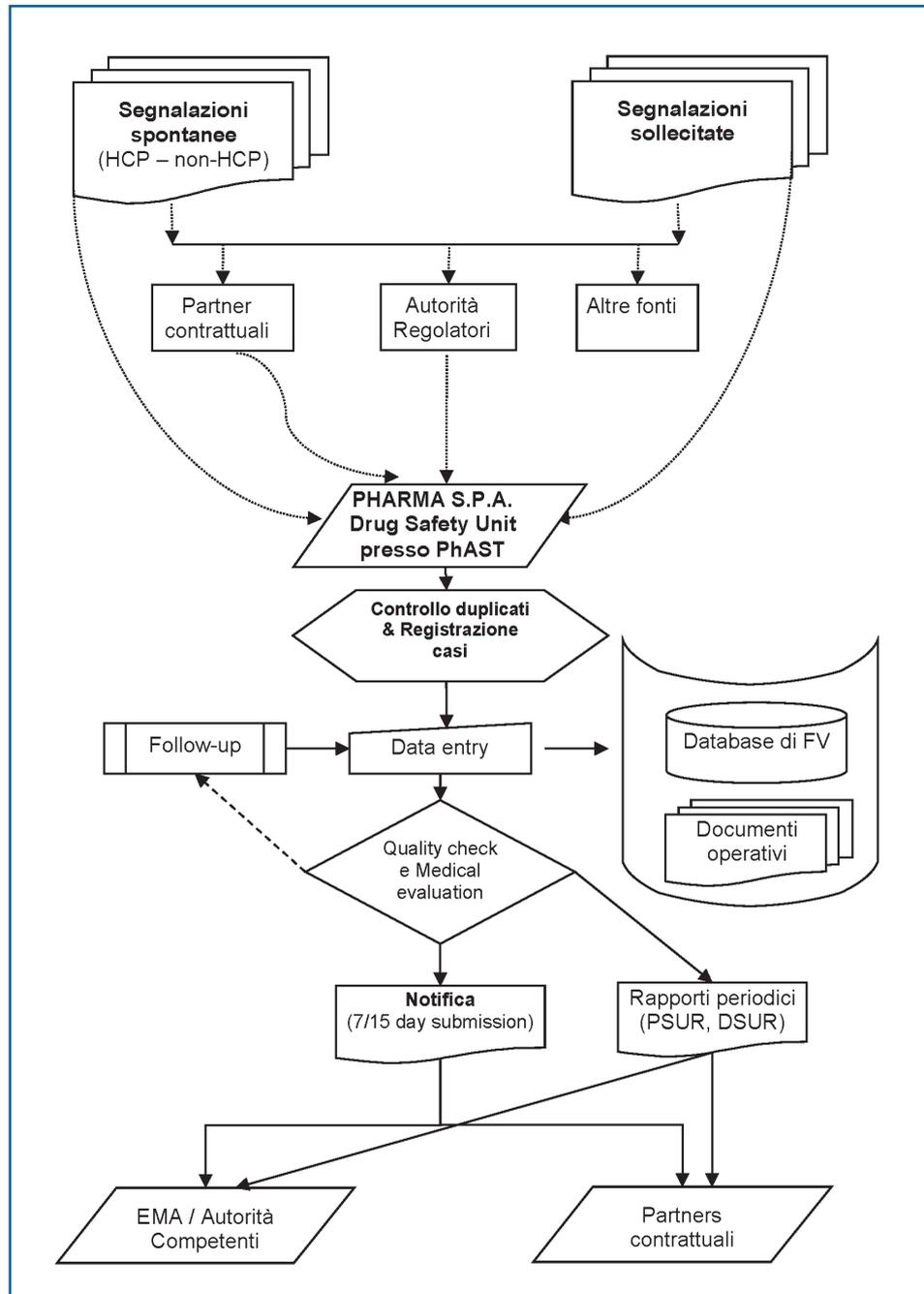
Metodi

È stato studiato il Modulo I delle GVP per capire come strutturare un sistema di qualità in farmacovigilanza in accordo anche agli standard ISO 9001. Il Manuale è stato organizzato considerando le procedure e i processi individuati per la Pharma S.p.A., specificando le rispettive responsabilità all'interno dell'azienda. Tra i vari processi, una speciale attenzione è stata data a quello riguardante la raccolta e il reporting (ovvero notifica alle autorità o anche a partner o altro, a seconda degli accordi aziendali) degli *Individual Case Safety Report* (ICSR) descritti nel Modulo VI. Tale processo è stato esaminato step by step, al fine di individuare dei check point su cui effettuare la valutazione.

Sono state prese in considerazione l'organigramma, le responsabilità, le attività di Pharma S.p.A. e le sue relazioni con PhAST Consulting. Un accordo descrive in dettaglio le attività di farmacovigilanza e le responsabilità di competenza della PhAST. Il database di farmacovigilanza è un sistema web-based, accessibile con ID e password da entrambi gli uffici (PhAST e Pharma S.p.A.), dal QPPV o dal suo delegato (*deputy*). In base quindi agli accordi presi, la documentazione disponibile in PhAST riguarda:

- raccolta, registrazione, valutazione e notifica dei casi;
- ricezione dei casi dai partner di Pharma S.p.A. e dalle Autorità Competenti;
- notifica ad EMA o Autorità Competenti;
- attività di follow-up per ottenere informazioni mancanti o necessarie per una migliore valutazione del caso;

Figura 7
Flusso delle segnalazioni
provenienti da diverse fonti.



- gestione del caso in database (DB);
- ricerca di letteratura;
- *signal detection*;
- attività di formazione e addestramento;
- preparazione e mantenimento del *Pharmacovigilance System Master File (PSMF)*. Pharma S.p.A. e PhAST utilizzano un database con sistema Oracle, progettato per assicurare la *compliance* con gli obblighi regolatori in materia di farmacovigilanza (FDA 21 CFR Part.11 e Eudravigilance standard). Il Sistema permette di:
 - registrare ADE (*adverse drug event*), eventi di speciale interesse e ADR (*adverse drug reaction*) da farmaci, dispositivi e vaccini;
 - tracciare tutti gli aspetti relativi alle ADR;
 - generare diversi tipi di report regolatori;
 - tracciare tutti i cambiamenti tramite *audit trail*.

PhAST è responsabile di:

- personalizzare il DB in accordo alle esigenze di Pharma S.P.A.;
- eseguire il controllo dei casi duplicati;
- condurre attività di *data entry* fino alla valutazione medica dei casi spontanei, da studio clinico, eventi di speciale interesse, casi di letteratura, da parte di personale adeguatamente formato;
- notificare alle Autorità Regolatorie/partner contrattuali;
- registrare la corrispondenza con le varie parti nelle attività di follow-up.

Nel processo di gestione dei casi, come descritto nelle procedure di Pharma S.p.A. e PhAST, si possono distinguere due tipologie di segnalazioni: quelle provenienti da fonti *non sollecitate* (casi spontanei) e quelle da fonti *sollecitate* (studi clinici, studi non interventistici, uso compassionevole, ecc.) [8, 15]. Il flusso, a seconda delle diverse segnalazioni, è rappresentato nella **Figura 7**.

I dati provenienti da segnalazioni spontanee (incluse gravidanze, errori medici, abuso, sovradosaggio, uso improprio ecc., anche in assenza di reazioni avverse) sono ricevuti dalla DSU di PhAST da:

- Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)
- Personale sanitario
- Pazienti
- Terze parti
- Siti aziendali
- Letteratura
- PASS (studi di sicurezza post-autorizzativi)

Pharma S.p.A. non riceve segnalazioni da studi clinici.

Le segnalazioni spontanee da RNF sono rappresentati nella **tabella 1**. Una segnalazione spontanea è una comunicazione “non sollecitata” proveniente da personale sanitario, paziente, Autorità Competente, titolare o altra organizzazione (per es. Centro regionale di Farmacovigilanza, Centro antiveneni) che descrive una o più sospette reazioni avverse avvenute in pazienti che hanno assunto uno o più farmaci [8].

Gli studi spontanei da letteratura sono rappresentati nella **tabella 2**. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse da letteratura scientifica e medica, inclusi abstract da meeting e convegni, dovrebbero essere esaminate e valutate dal Titolare per identificare eventuali ICSR.

Tabella 1 Segnalazioni spontanee da RNF

Segnalazioni Spontanee ADR	Flusso delle attività	SOP, I.O., /moduli	Responsabilità
RNF	Raccolta delle segnalazioni	SOP	SO
	↓		
	Accesso a RNF (due volte al giorno)		SO/SDEO/QPPV
	Valutazione della validità del caso e delle informazioni mancanti	I.O.	
	Richieste di follow-up	SOP	
	Valutazione della validità per la notifica alla AC	I.O.	
	Registrazione delle segnalazioni	I.O.	SDEO/SO
	Inserimento dati nel database di FV validato		
	↓		
	Quality check	I.O.	SO/SM
↓			
Valutazione (atteso/inatteso, causalità)	SOP/I.O.	SM	
↓			
Valutazione medica	CIOMS	MA	
Notifica alle AC		QPPV	

SOP procedure operative standard, IO istruzioni operative,

RNF rete nazionale di farmacovigilanza, AC autorità competenti, SO safety officer, SDEO safety dataentry officer, MA medical advisor, SM safety manager, QPPV Qualified Person for Pharmacovigilance.

La valutazione delle performance del sistema di farmacovigilanza è sotto responsabilità della QPPV, sebbene l'ultima responsabilità sia del Direttore Generale di Pharma S.p.A.

La qualità del sistema di farmacovigilanza è garantita da strumenti atti a valutare il grado di compliance, cioè gli indicatori. Quindi ne abbiamo cercato alcuni per misurare l'efficacia del processo di gestione degli ICSR. Diversi indicatori possono essere usati per valutare l'efficienza del sistema di farmacovigilanza implementato di un'azienda, ad esempio:

- indicatori derivanti da audit interni ed esterni presso PhAST;
- indicatori dell'efficienza di ciascun processo.

Per la *compliance* alle tempistiche di *reporting* è stata fatta una valutazione quantitativa, prendendo in considerazione ogni singolo caso e individuando eventuali ritardi di invio o non invio sul numero totale degli ICSR gestiti nei seguenti due gruppi:

- A. ICSR ricevute da RNF (Rete nazionale di Farmacovigilanza).
- B. ICSR raccolte da letteratura internazionale o locale.

Inoltre, è stata valutata l'efficacia di ogni singola funzione aziendale per l'attività di processazione nei tempi dovuti: nello specifico, PhAST ha valutato 3 *safety officer*, 1 *safety dataentry officer*, 1 un *medical advisor* e il *safety manager*.

Per la *compliance* alla processazione dei casi, al fine di trasformare una valutazione qualitativa (la qualità del lavoro di processazione) in quantitativa, è stato assegnato per ciascuno step un punteggio da 1 a 10 (*assessment score*) e un *coefficiente di importanza* (CI), che può variare da 1 a 10, che tiene conto anche della rilevanza dell'attività (in questo caso a tutti gli step è stato assegnato un CI pari a 10). È stato quindi calcolato un *efficiency score* moltiplicando l'*assessment score* per il CI.

I punteggi totali ottenuti (*compliance* globale con il processo) sono stati valutati come segue:

- 100 eccellente (non sono richieste azioni preventive/correttive);
- ≥90 sufficiente (sono richieste azioni preventive/correttive);
- <90 insufficiente (il sistema deve essere riesaminato – risorse, procedure, ecc.).

Tabella 2 Casi da letteratura

Segnalazioni Spontanee ADR	Flusso delle attività	SOP, I.O., moduli	Responsabilità
	Raccolta delle segnalazioni	SOP	SO
	⇓		
	Accesso a Medline, ricerca settimanale	I.O. SOP	SO/SDEO/QPPV
	Valutazione della validità del caso e delle informazioni mancanti (casi validi per registrazione in DB, per la reportistica, per PSUR), ordine degli articoli (ove necessario/ richiesto)	I.O.	SDEO/SO
	Valutazione della validità per la notifica alla AC		
	Registrazione delle segnalazioni	I.O.	SO/SM
Letteratura	Inserimento dati nel database di FV validato		
	⇓		
	Quality Check	I.O.	SM
	⇓		
	Assessment (atteso/inatteso, causalità)	SOP/I.O. CIOMS	MA
	⇓		
	Valutazione medica		QPPV
	Reporting alle autorità competenti		
	Casi italiani alla RNF (periodo di transizione) Entro 15 giorni dal day 0		

SOP procedure operative standard, IO istruzioni operative,
RNF rete nazionale di farmacovigilanza, AC autorità competenti, SO safety officer, SDEO safety dataentry officer, MA medical advisor, SM safety manager, QPPV Qualified Person for Pharmacovigilance.

La valutazione è stata effettuata considerando tutti i casi registrati nel 2012, controllando tutti i documenti cartacei ed elettronici (*source documents*, CIOMS, Follow-Up ecc.) col supporto del database in cui le ICSR sono raccolte e registrate. PhAST archivia il CIOMS cartaceo prodotto per ogni singolo step del *work-flow* (*data entry, quality check, medical evaluation*) al fine di tracciare le eventuali modifiche da parte di chi esegue il *quality check* e la *medical evaluation*. È stato quindi possibile quantificare gli errori, i ritardi di *reporting* (o notifica) o le correzioni fatte in accordo alle SOP (procedure operative standard) e IO (istruzioni operative) aziendali di Pharma S.p.A.

Risultati

In accordo a quanto riportato nella normativa e nelle linee guida, si è proceduto alla redazione di un nuovo Manuale della Qualità per Pharma S.p.A.

Coerentemente con quanto detto sopra in merito al coinvolgimento della DSU, il Manuale è stato verificato dal Responsabile degli Affari Regolatori e approvato dal Direttore Generale (**Figura 8**).

La **figura 8** rappresenta l'indice del Manuale. La sezione (C) descrive l'Azienda e la (D) il processi di farmacovigilanza.

In tutto nel 2012 sono stati ricevuti 79 ICSR e tutti i casi sono stati controllati sfruttando il database e i documenti in formato elettronico e cartaceo relativi al caso.

La **tabella 3** e la **tabella 4** mostrano i risultati del processo A, relativo a segnalazioni spontanee da RNF. Nel processo A abbiamo considerato le seguenti attività (**Tabella 1**):

Figura 8
Cover del Manuale di Qualità

S.P.A. - MILANO		MANUALE DEL SISTEMA QUALITÀ IN FARMACOVIGILANZA S.P.A.	Pag. 1 di 13
Edizione n°:	Prima		
Revisione:	01		
Data revisione:	11 Febbraio 2013		

**MANUALE DEL SISTEMA QUALITÀ
IN FARMACOVIGILANZA**

EDIZIONE: PRIMA

REVISIONE: 01
DATA: 11 FEBBRAIO 2013

REDAZIONE	DATA	FIRMA
P. MAGNANI (QPPV, DRUG SAFETY CONSULTANT)		

VERIFICATA DA	DATA	FIRMA
(AFFARI REGOLATORI)		

APPROVAZIONE	DATA	FIRMA
(DIREZIONE GENERALE)		

1. Raccolta ICSR da RNF/altre fonti (il giorno del ricevimento ICSR è stato considerato come Giorno 0)
2. *Data entry*
3. *Quality check*
4. *Medical evaluation*
5. Notifica ad AIFA/EMA/Casa Madre/partner contrattuale
6. Chiusura del caso rispetto al Giorno 0

La **tabella 5** e la **tabella 6** mostrano i risultati del processo B, relativo ai casi da letteratura. Abbiamo considerato le seguenti attività (**Tabella 2**):

1. Screening settimanale di letteratura internazionale per prodotto/principio attivo
2. Validazione del caso (per inserimento in database, per reporting, per PSUR, etc.) e assegnazione del Giorno 0
3. Valutazione della gravità
4. *Data entry*
5. *Quality check*
6. *Medical evaluation*
7. Notifica ad AIFA/EMA/Casa Madre/partner contrattuale
8. Chiusura casi rispetto al Giorno 0

Figura 8
Indice del Manuale di Qualità

 S.p.A. - MILANO		MANUALE DEL SISTEMA QUALITÀ IN FARMACOVIGILANZA - DI S.p.A.	Pag. 9 di 13
EDIZIONE:	PRIMA		
REVISIONE:	01		
DATA REVISIONE:	12 FEBBRAIO 2013		

IL MANUALE PER LA QUALITÀ COMPRENDE

	PAG.
A) Abbreviazioni Terminologia e Glossario.....	5
B) Descrizione del Manuale.....	6
1. Contenuto e campo di applicazione.....	7
2. Stato di revisione del manuale e lista delle modifiche.....	9
3. Lista di distribuzione del Manuale e dei documenti del Sistema.....	10
4. Responsabilità di emissione e di archiviazione dei principali documenti operativi.....	11
C) Struttura Organizzativa dell'Azienda.....	12
1. Descrizione dell'Azienda.....	13
2. Organigramma dell'Azienda.....	14
3. Mansionari delle diverse Funzioni coinvolte nella Farmacovigilanza.....	15
4. Politica Aziendale per la Qualità in Farmacovigilanza.....	17
D) Processi riguardanti il sistema di qualità in farmacovigilanza.....	18
1. Elenco dei principali processi.....	19
1.1. Pharmacovigilance systems and their quality systems (GVP Module I).....	20
1.2. Pharmacovigilance System Master File di MDM (GVP Module II).....	21
1.3. Ispezioni di Farmacovigilanza (GVP Module III).....	22
1.4. Audit di Farmacovigilanza (GVP Module IV).....	23
1.5. Sistemi di gestione del rischio (GVP Module V).....	24
1.6. Gestione e notifica delle reazioni avverse ai prodotti medicinali (GVP Module VI).....	25
1.7. Gestione e validazione degli PSUR (GVP Module VII).....	31
1.8. Gestione degli studi post-autorizzativi sulla sicurezza (GVP Module VIII).....	32
1.9. Gestione del segnale (GVP Module IX).....	33
1.10. Gestione della comunicazione sul rischio dei prodotti medicinali (GVP (Module XV).....	34
1.11. Gestione dei dati personali e sensibili (D.Lvo. 196/2003).....	35
1.12. Sicurezza e protezione dei dati elettronici (Business continuity e Disaster Recovery).....	36
E) ELENCO DEGLI OBIETTIVI DELLE PROCEDURE E ISTRUZIONI OPERATIVE DEL SISTEMA QUALITÀ IN FARMACOVIGILANZA.....	37

Il punteggio raggiunto per la notifica all'Autorità/Partner è stato del 100 % nel processo A e nel processo B (vedi **tabelle 3 e 5**). La *compliance* alle procedure di processazione ha dato un punteggio globale pari al 98,5% per il processo A (**Tabella 4**) e pari al 95,4% per il processo B (**Tabella 6**).

In entrambi i processi sono state registrate differenze di punteggio tra le singole funzioni. In particolare nel processo A un *safety officer* ha raggiunto un punteggio totale solo dell'83,3% rispetto agli altri colleghi con punteggio superiore al 90%. Le maggiori carenze sono state riscontrate nel *data entry* e nel *quality check*. Lo stesso *safety officer* che aveva presentato punteggi più bassi nel processo A, ha presentato maggiori problemi riguardo allo screening (di letteratura) e al *data entry*: non erano stati

Tabella 3 Risultati della compliance alle tempistiche per ICSR da RNF

TEMPI di notifica a	Funzione					
	SDEO	SO	SO	SO	MA	SM
EMA	-	100	100	100	-	100
Partner	-	100	100	100	-	100
Punteggio totale per Funzione		100	100	100	-	100
Punteggio Globale	100					

SO *safety officer*, SDEO *safety data entry officer*, MA *medical advisor*, SM *safety manager*

Tabella 4 Risultati della valutazione di efficacia per ICSR da RNF

Compliance secondo procedura	ASSESSMENT SCORE						C.I.	EFFICIENCY SCORE (C.I. * assessment score)					
	SDEO	SO	SO	SO	MA	SM		SDEO	SO	SO	SO	MA	SM
1. Raccolta ICSR	10	10	10	10	-	-	10	100	100	100	100	-	-
2. Data entry	9	8	10	9	-	-	10	90	80	100	90	-	-
3. Quality check	-	7	10	10	-	10	10	-	70	100	-	-	100
4. Medical evaluation	-	-	-	-	10	10	10	-	-	-	-	100	100
Punteggio totale medio per funzione								95,0	83,3	100,0	95,0	100,0	100,0
Punteggio Globale (media)								98,5					

Per le attività 5 e 6 non è prevista la valutazione di efficacia

Tabella 5 Risultati della compliance alle tempistiche per gli ICSR da letteratura

TEMPI notifica a	Funzione					
	SDEO	SO	SO	SO	MA	SM
AIFA	-	100	100	100	-	100
Partner	-	100	100	100	-	100
Punteggio totale per funzione		100	100	100	-	100
Punteggio Globale	100					

Tabella 6 Risultati della valutazione di efficacia per ICSR da letteratura

Compliance secondo procedura	ASSESSMENT SCORE						C.I.	EFFICIENCY SCORE (C.I. * assessment score)					
	SDEO	SO	SO	MA	SM	SDEO		SO	SO	SO	MA	SM	
1. Screening settimanale	10	10	10	10	-	-	10	100	80	100	100	-	-
2. Validità del caso	9	10	10	10	-	-	10	90	90	100	100	-	-
3. Valutazione Gravità	10	10	9	10	10	-	10	100	90	90	100	-	-
4. Data entry	10	10	10	9	10	-	10	100	70	100	90	100	100
5. Quality check	-	10	10	9	10	10	10	-	-	100	90	100	100
6. Medical evaluation	-	10	-	-	9	10	10	-	-	-	-	90	100
Punteggio totale medio per funzione								98,0	86,0	98,3	96,7	96,7	100,0
Punteggio Globale (media)								95,9					

Per le attività 7 e 8 non è prevista la valutazione di efficacia

individuati alcuni articoli di interesse per specifici principi attivi di Pharma S.p.A. Il *medical advisor* in un caso non aveva preso in considerazione una possibile interazione fra farmaci e quindi non aveva inserita tale codifica nel caso, non citandola neppure nel commento. Altre mancanze riguardavano requisiti richiesti da Pharma S.p.A. o requisiti richiesti dal database (campi lasciati vuoti, sezioni compilate in maniera incongruente ecc.).

Discussione

L'obiettivo finale della farmacovigilanza è la salvaguardia della sicurezza dei pazienti. Il Manuale definisce il sistema qualità dell'azienda ed è il pilastro della politica aziendale, includendo tutti i processi relativi alla farmacovigilanza al fine di completare tutte le procedure operative necessarie, mantenere sotto controllo l'efficienza del sistema e raggiungere gli obiettivi di qualità prefissati.

L'approvazione dell'*Upper Management* sottolinea il coinvolgimento di tutti i dipartimenti, fino ai livelli dirigenziali, come richiesto dal Modulo I.

L'obiettivo del processo di farmacovigilanza valutato nel presente articolo è stato quello di verificare con metodo standardizzato la processazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse/eventi avversi ricevuti da RNF o da letteratura in modo da ottenere dei risultati di efficienza (processo A e processo B) che potessero garantire di individuare criticità migliorabili. I punteggi ottenuti dagli indicatori scelti confermano un'adeguata qualità del sistema, sebbene siano state individuate specifiche carenze.

Il punteggio globale correlato alla processazione delle ICSR da RNF è stato più alto di quello derivato dalla letteratura: questo era prevedibile, dato che le segnalazioni ricevute da AIFA non richiedono specifiche valutazioni e codifiche in quanto queste sono state già eseguite dall'Autorità. Rispetto alla processazione dei casi spontanei da RNF, la letteratura presenta maggiori criticità, specie riguardo allo screening e alla validazione del caso. Come descritto nelle ICH-E2D, i criteri minimi per la notifica all'Autorità devono essere sempre presenti (un segnalatore identificabile, un paziente identificabile, uno o più sospetti farmaci/prodotti, una o più sospette reazioni avverse). La mancanza di uno di questi elementi rende il caso incompleto e non riportabile alle Autorità. Come descritto nelle ICH-2A, una reazione avversa grave corrisponde a un evento imprevisto medico che comporta il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita. Sebbene sembri semplice, l'applicazione di tali definizioni solleva dubbi, opinioni divergenti o errori.

Riguardo la *compliance* alle tempistiche di notifica all'Autorità regolatoria, non vi sono stati mai ritardi. Questo dato è indicativo dell'efficienza del processo messo in atto da PhAST, poiché la non *compliance* agli obblighi normativi e agli accordi contrattuali comporta una non conformità grave in caso di audit o ispezione.

Il *safety officer* che ha avuto un punteggio inferiore a 90% nella valutazione della *compliance* alle procedure è un *safety officer junior*. Per questa persona è stata pianificata una sessione aggiuntiva di training sulle procedure e anche un affiancamento da parte di un *safety officer senior* per un breve periodo. Tuttavia, è stata valutata anche la possibilità che le procedure o le istruzioni operative avessero qualche problema di comprensione e alcune sono state opportunamente aggiornate.

Altri errori osservati sono stati valutati come imputabili a disattenzioni dovute ad eccessivo carico di lavoro; pertanto, si riconsidererà questa necessità nel successivo contratto con l'azienda cliente.

Bibliografia

[1] http://ec.europa.eu/health/index_en.htm#

[2] <http://www.ema.europa.eu/ema/>

[3] Regulation EU 1235/2010 of the European parliament and of the council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products.

- [4] Directive 2010/84/EU of the European parliament and of the council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
- [5] Regulation (EC) No 726/2004 of the European parliament and of the council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
- [6] Implementing Regulation: (EU) No 520/2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council.
- [7] European Medicines Agency releases good pharmacovigilance practice Modules for public consultation (22/2/2012) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001451.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1
- [8] (GVP) Module I, Module VI, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WCOb01ac058058f32c
- [9] Directive 2001/83/EC.
- [10] ISO 9001 Fourth edition 2008-11-15.
- [11] ISO 8402:1994 Quality management and quality assurance – Vocabulary withdrawn and revised by ISO 9000:2000.
- [12] A. Lanati, *Qualità in biotech e pharma - Gestione manageriale dei processi dalla ricerca ai suoi prodotti*, ed. Springer - 2009.
- [13] G. Valsecchi, Mod. I: Pharmacovigilance Systems and their Quality System, SSFA <http://www.ssfa.it/Page.asp?SiteID=1&PaginalD=1415>
- [14] Research Quality Association <http://www.therqa.com/>
- [15] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH-E2 Efficacy Guideline <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>
- [16] New EU pharmacovigilance legislation – Key concepts http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000492.jsp&mid=WCOb01ac058033e8ad