

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 8 • Numero 3 • Settembre 2016

RASSEGNE

Potenzialità e limiti degli studi PASS

La farmacia al servizio della salute

**La medication review: uno strumento efficace
nell'appropriatezza prescrittiva**

RECENSIONI DALLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

La pubblicazione di un articolo sul giornale GIFF implica l'impegno degli Autori a rispettare una open access Creative Commons license (CC-BY). Secondo i termini di questa licenza, gli Autori conservano la proprietà dei diritti d'autore dei loro articoli. Tuttavia, la licenza consente a qualsiasi utente di scaricare, stampare, estrarre, riutilizzare, archiviare e distribuire l'articolo, purché sia dato credito agli Autori e alla fonte del lavoro, attribuendo adeguatamente la paternità del materiale, fornendo un link all'originale e indicando se sono state effettuate modifiche.

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 8 • Numero 3 • Settembre 2016

Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
 - Potenzialità e limiti degli studi PASS** 5
Annalisa Capuano, Liberata Sportiello
 - La farmacia al servizio della salute** 11
Francesco Carlo Gamaleri
 - La medication review: uno strumento efficace nell'appropriatezza prescrittiva** 21
Ottavia Bernocchi, Manuela Casula, Elena Tragni
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Intervallo QT e terapia farmacologica**
 - ▶ **Farmacoterapia negli anziani: la necessità di valutare l'inappropriatezza prescrittiva**
 - ▶ **Valutazione dell'efficacia relativa dei farmaci oncologici per le decisioni di prezzo e rimborso** 31
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA** 49

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

Cari colleghi,

il terzo numero del GIFF 2016 vi propone tre argomenti attuali e interessanti.

Nella prima rassegna, Capuano et al. presentano gli Studi di Sicurezza Post-Autorizzazione (PASS), uno strumento importante per identificare o quantificare un rischio per la sicurezza, correlato ad un medicinale per il quale è già stata rilasciata un'autorizzazione, introdotti dalla Direttiva 2001/83/EC.

La seconda rassegna, di Gamaleri, si focalizza sull'importanza della farmacia come servizio per la salute e sul ruolo del farmacista che dovrebbe saper gestire le risorse del sistema sanitario al fine di migliorare i risultati terapeutici, promuovere il benessere e la salute della popolazione e contribuire alla prevenzione delle malattie. Nella terza rassegna Bernocchi et al. viene introdotta la medication review, un processo molto utilizzato nei Paesi anglosassoni, in cui un professionista sanitario rivaluta il paziente e i suoi comportamenti, le sue malattie e i trattamenti farmacologici; tale approccio si è dimostrato efficace nel migliorare l'appropriatezza prescrittiva e d'uso dei farmaci. In Italia la medication review dovrebbe essere implementata sia nella pratica clinica che nella riconciliazione terapeutica del paziente ospedalizzato prima e dopo il ricovero.

Come di consueto, la rivista dà spazio ad alcune tesi relative ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. Il primo lavoro presentato in questo numero, svolto presso Boehringer Ingelheim (Italia), ha indagato le implicazioni di safety dell'utilizzo combinato di ibuprofene e paracetamolo in età pediatrica, analizzando anche le evidenze disponibili dalla letteratura e le indicazioni delle linee guida a supporto di un possibile utilizzo terapeutico della combinazione di questi farmaci. Il secondo lavoro, svolto presso la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA, Roma), ha focalizzato l'attenzione sul Periodic Safety Update Report (PSUR), strumento volto alla valutazione del rapporto rischio/beneficio di un medicinale a partire dalla sua autorizzazione all'immissione in commercio, e del suo ruolo nella farmacovigilanza, anche alla luce delle indicazioni recentemente fornite dalla nuova legislazione europea in merito.

Buona lettura!

Alberico L. Catapano

Editor in Chief

POTENZIALITÀ E LIMITI DEGLI STUDI PASS

Strengths and limitations of Post-Authorization Safety Studies (PASS)

Annalisa Capuano, Liberata Sportiello

Centro Regionale di Farmacovigilanza-Regione Campania, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli"
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Seconda Università degli Studi di Napoli

Keywords

Post-Authorization Safety Studies
Safety profile
Prospective observational studies
Real-life methodologies

Abstract

The new European Directives and Regulations, introduced in 2010 and actually applied in 2012, have modified the Pharmacovigilance activities across the European Union (EU). In fact, the new legislation has introduced several significant changes, including the conduct of additional post-authorization safety studies (PASSs) as an obligation imposed by an EU Competent Authority (CA) to marketing authorization holders (MAHs) or conducted voluntarily. PASS is defined as "any study relating to an authorized medicinal product conducted with the aim of identifying, characterizing, or quantifying a safety hazard, confirming the safety profile of the medicinal product, or of measuring the effectiveness of risk management measures". Since in the last 15 years several drugs have been withdrawn from the market for safety issues, the post-marketing stage is now considered as the main source of safety data, and clinical trials are only a part of the pharmacological research. The new legislation clarified the past misinterpretation of the PASSs, avoiding significant but unnecessary efforts for both MAHs and CAs.

PASSs may be both imposed and voluntary. Moreover, even if the PASSs may be clinical trials, non-interventional studies are predominant. All non-interventional PASSs shall have a written study protocol and the registration in the EU PAS Register. In August 2015, the EMA has launched a 12-month pilot project to provide scientific advice for MAHs in order to improve the design of PASSs. Although the conduct of PASSs can improve the knowledge on drug safety, several limits still characterize these studies. However, a higher quality, and a well-defined design of study, an increased transparency, a more expertise in pharmacoepidemiology and an improved exchange of information among stakeholders can improve the conduct of PASSs to obtain essential drug safety information and, at the same time, to avoid raising concerns otherwise useless.

La fase post-marketing è oggi considerata la fonte più ricca di dati sulla sicurezza e i trial clinici costituiscono solo una parte della ricerca su un farmaco.

Negli ultimi anni si è assistito nel panorama europeo ad una svolta epocale in termini di farmacovigilanza, disciplina rappresentata dall'insieme delle attività volte alla rilevazione, valutazione, comprensione e prevenzione delle reazioni avverse o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei farmaci [1].

Con l'adozione nel 2010 del Regolamento UE 1235/2010 e della Direttiva 2010/84/UE, divenuta operativa nel 2012, è stata applicata in tutti i Paesi dell'Unione Europea la nuova normativa europea in materia di farmacovigilanza. Allo scopo di garantire la salute pubblica riducendo l'impatto delle reazioni avverse da farmaci e, al contempo, rafforzare la possibilità di identificazione del segnale velocizzando l'iter delle procedure europee, la nuova normativa ha introdotto una serie di significativi cambiamenti, tra cui la possibilità di imporre ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) di condurre ulteriori studi post-autorizzativi di sicurezza (PASS) e di efficacia (PAES) e l'istituzione all'interno dell'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency, EMA*) del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*, composto da membri nominati dagli Stati membri e dalla Commissione, con il compito di valutare la sicurezza dei medicinali.

Corrispondenza: Annalisa Capuano. Via Santa Maria di Costantinopoli 16 - 80138 Napoli.
E-mail: annalisa.capuano@unina2.it

La necessità di nuove disposizioni è nata anche dal fatto che negli ultimi 15 anni sono stati ritirati dal mercato numerosi farmaci per problematiche di sicurezza, portando ad una maggiore attenzione alla fase post-autorizzativa. Infatti, attualmente, le agenzie regolatorie e tutti gli *stakeholders* considerano la fase *post-marketing* come la fonte più ricca di dati sulla sicurezza e i trial clinici costituiscono solo una parte della ricerca su un farmaco [2]. Infatti, il trial clinico randomizzato (RCT), strumento sperimentale primario della ricerca clinica *pre-marketing*, seppur caratterizzato da elevati standard scientifici, etici e metodologici, si distingue, al contempo, per una serie di limitazioni. Caratteristiche quali la breve durata della sperimentazione clinica, la selezione e il numero limitato della popolazione inclusa negli RCT, la ristretta indicazione terapeutica per la quale il farmaco viene sperimentato e, infine, la condizione controllata nella quale qualsiasi studio clinico viene condotto comportano spesso l'impossibilità di traslare i risultati clinici ottenuti nel corso degli RCT alla popolazione generale. Pertanto, la reale efficacia, o *effectiveness*, e la sicurezza dei farmaci non saranno conosciute appieno finché questi non saranno impiegati in condizioni di *real life* [3].

Con la recente introduzione da parte dell'EMA del progetto pilota di *adaptive licensing* [4], mirato ad accelerare l'accesso ai farmaci in via di sviluppo, i sopracitati limiti rischiano di aumentare ulteriormente. L'*adaptive licensing* è un processo di autorizzazione prospettico, che comporta l'autorizzazione anticipata di un farmaco e, dunque, un precoce utilizzo dello stesso in una popolazione ristretta di pazienti, per poi proseguire con la raccolta di evidenze al fine di ampliare l'accesso al farmaco a popolazioni di pazienti più ampie. Tuttavia, gli studi clinici che supportano l'efficacia del farmaco autorizzato secondo meccanismi di *adaptive licensing* non si caratterizzano per elevati standard metodologici; spesso le popolazioni di pazienti arruolate sono altamente selezionate e di piccola dimensione e anche gli *endpoint*, che si basano su esiti surrogati o di processo, non risultano sempre clinicamente rilevanti [5]. Inoltre, in accordo ai dati della Commissione Europea queste procedure di approvazione accelerate spesso si associano ad una maggiore probabilità di ritiro dal mercato o emissione di un *black box warning* del farmaco commercializzato e, nel caso di AIC condizionate, ad una inottemperanza da parte dei titolari di AIC nel presentare i dati clinici di efficacia e sicurezza richiesta dall'agenzia regolatoria competente [6].

Alla luce, dunque, di quanto esposto, è chiaro che solo nel corso della quarta fase della sperimentazione clinica, quella *post-marketing*, è possibile valutare il reale rapporto rischio/beneficio di un qualsiasi farmaco e l'attuazione di studi PASS risponde in pieno alla necessità di definire meglio il profilo di sicurezza dei farmaci di recente commercializzazione. Tali studi erano già stati menzionati nel 2008 nelle linee guida di farmacovigilanza, che costituivano il *volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* [7]. Tuttavia, esse creavano ambiguità nel definire ciò che costituisce o non costituisce uno studio PASS [8]. La difforme interpretazione da parte delle aziende farmaceutiche si evidenziava, infatti, variando dall'*under-* all'*over-reporting*, dall'inconsistente supervisione e monitoraggio dei PASS e dalla mancata inclusione di aggiornamenti rilevanti dello studio nel piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*, RMP) e nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Reports*, PSUR), ad un approccio più conservativo, in cui le aziende includevano qualsiasi studio *post-marketing* negli RMP/PSUR o segnalazioni di informazioni irrilevanti sulla sicurezza di un farmaco. Questa non corretta interpretazione degli studi PASS implicava un lavoro significativo e non necessario sia per le aziende che per le autorità competenti. Invece, l'attuale contesto normativo, che regola gli studi PASS e che ha sostituito il volume 9A, è rappresentato dalla Direttiva 2010/84/UE, dal Regolamento (EC) 1235/2010, dall'VIII Modulo delle *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) - Post authorisation Safety Study (PASS)* [9] e dal Regolamento di Esecuzione della Commissione N°520/2012. In accordo a quanto riportato dall'art. 1 della Direttiva 2010/84, un PASS è definito come *uno studio relativo ad un medicinale già autorizzato, di natura interventistica e non, effettuato allo scopo di individuare, caratterizzare o quantificare un rischio, confermare il profilo di sicurezza di un medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi.*

Gli studi PASS, sia imposti che volontari, possono essere interventistici o non interventistici/osservazionali. Ad oggi, gli studi PASS sono maggiormente studi di tipo non interventistico/osservazionale.

I principali scopi di uno studio PASS sono:

- identificare, caratterizzare o quantificare un *safety hazard*;
- confermare il profilo di sicurezza di un farmaco;
- valutare i rischi connessi ad un medicinale in popolazioni per le quali si dispone di minime o nulle informazioni di sicurezza (ad esempio, le donne in stato di gravidanza, specifici gruppi di età, pazienti con patologie renali o epatiche);
- valutare l'andamento dell'utilizzazione del farmaco al fine di accrescere la conoscenza sulla sicurezza dello stesso (ad esempio, tramite analisi delle indicazioni terapeutiche per le quali il farmaco è impiegato, il dosaggio, le co-mediazioni, gli errori terapeutici) [10];
- misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi.

Secondo quanto riportato nel modulo VIII B delle GVP [9], gli studi PASS sono classificati in 4 categorie:

- Categoria 1: studio imposto da un'autorità competente nell'ambito dell'Unione Europea (UE) come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio;
- Categoria 2: studio imposto da un'autorità competente nell'ambito dell'Unione Europea come specifico obbligo per l'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali;
- Categoria 3: studio richiesto come parte del Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan*, RMP) in accordo con l'autorità competente;
- Categoria 4: studio non richiesto dall'UE o dall'autorità nazionale competente.

Alla luce di tale classificazione, i PASS non imposti (categoria 4) sono sponsorizzati o condotti dal titolare di AIC secondo una iniziativa del tutto volontaria [11].

Uno studio PASS può, inoltre, essere interventistico o non interventistico, indipendentemente dalla sua natura imposta o volontaria. Se uno studio PASS è interventistico deve essere applicata la Direttiva 2001/20/CE e, pertanto, trattasi di trial clinico di fase IV. Ad oggi, gli studi PASS sono maggiormente studi di tipo non interventistico/osservazionale [12] e si definiscono tali se sono cumulativamente soddisfatti i seguenti requisiti:

- il medicinale viene prescritto in conformità con i termini dell'AIC;
- l'assegnazione del paziente ad una particolare strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella prassi corrente e la prescrizione del farmaco è chiaramente separata dalla decisione di includere il paziente nello studio;
- nessuna procedura diagnostica o di monitoraggio supplementare è applicata ai pazienti e sono utilizzati metodi epidemiologici per l'analisi dei dati raccolti.

Gli studi non interventistici sono definiti dall'approccio metodologico utilizzato e non dagli obiettivi scientifici. Studi non interventistici comprendono la ricerca su banche dati in cui tutti gli eventi di interesse sono già accaduti (es. caso-controllo, di coorte, cross-sectional o altri disegni di studio facendo uso di dati secondari). Essi includono anche quelli che coinvolgono la raccolta di dati primari (es. studi osservazionali prospettici e registri in cui i dati raccolti derivano dalla pratica clinica di *routine*), a condizione che i requisiti di cui sopra siano soddisfatti. In questa tipologia di studi, interviste, questionari, prelievo di campioni di sangue e *follow-up* dei pazienti possono essere effettuati come parte della normale pratica clinica.

Gli studi PASS non interventistici, imposti o volontari, devono avere un protocollo di studio scritto. Il PRAC è responsabile della valutazione e approvazione dei protocolli e dei risultati dei PASS imposti. Tutti gli studi PASS non interventistici imposti devono essere, inoltre, inseriti in un registro europeo EU PAS, accessibile pubblicamente. L'EMA è, inoltre, tenuta a rendere pubblici sul suo portale web i protocolli e gli abstract dei risultati dei PASS imposti riportati nel registro EU PAS. Anche gli studi PASS su base volontaria e quelli che sono richiesti nell'ambito del RMP per indagare ulteriormente su problematiche di sicurezza e per valutare l'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio e qualsiasi altro PASS, dovrebbero essere inseriti nel Registro EU PAS. Gli scopi primari di tale registro sono la garanzia della trasparenza dei dati, la riduzione dei *bias* correlati alla pubblicazione dei risultati degli studi clinici,

la promozione dello scambio di informazioni e, infine, la collaborazione tra gli *stakeholders* (inclusi esponenti dell'accademia, gli *sponsor* e le agenzie regolatorie) per quel che concerne l'osservanza dei principali criteri dettati dalla normativa europea di farmacovigilanza [13]. Finché il Registro EU PAS non sarà del tutto operativo, gli studi PASS e PAES saranno registrati nel portale *European network of centres for pharmaco-epidemiology & pharmacovigilance* (ENCePP), un network europeo istituito da EMA e mirato, similmente al Registro EU PAS, al potenziamento delle attività di sorveglianza *post-marketing*, alla garanzia di elevati standard metodologici nonché alla promozione della trasparenza e indipendenza della ricerca [14].

Secondo quanto riportato nel modulo VIII B delle GVP [9], alcuni requisiti (es. struttura e contenuto del protocollo, relazione finale e *abstract* dello studio) sono obbligatori per i PASS non interventistici imposti; tuttavia, anche se non obbligatori, sono raccomandati per quelli su base volontaria, per poter assicurare lo stesso livello di trasparenza, standard scientifici e di qualità.

Una recente revisione dei primi tre anni (luglio 2012-luglio 2015) di studi PASS condotti in UE, effettuata da una grande multinazionale attiva nei servizi alle case farmaceutiche (Quintiles) ha evidenziato che dei 189 differenti studi PASS (corrispondenti a 353 sottomissioni di protocolli) il 49% (n=93) era stato inserito nel registro EU PAS e di questi solo 40 (21%) avevano un protocollo disponibile [15]. Nel 74% dei protocolli, il principale scopo dello studio riguardava la valutazione di una problematica di sicurezza, nel 34% di farmacoutilizzazione e nel 25% dell'efficacia nella minimizzazione dei rischi. Nel 58% degli studi è stata utilizzata una fonte primaria per la raccolta dati. Inoltre, nel 65% degli studi non era stato definito un *comparator*, mentre la principale ragione per la quale il PRAC aveva richiesto la revisione dei protocolli di studio (22% dei 353 protocolli sottomessi) era il disegno dello stesso (36,8%), seguita dall'analisi dei dati (27,6%) e dalla fonte dei dati/popolazione (27,6%).

Il Registro europeo destinato agli studi PASS ha lo scopo di garantire la trasparenza dei dati, ridurre i bias correlati alla pubblicazione dei risultati degli studi condotti, promuovere lo scambio di informazioni e la collaborazione tra gli stakeholders.

Per migliorare ulteriormente la conduzione degli studi PASS e al contempo fornire supporto alle aziende interessate, nell'agosto 2015 l'EMA ha lanciato un progetto pilota della durata di 12 mesi che si basa sulle competenze del PRAC dell'Agenzia. Il focus principale del progetto pilota sono i PASS non obbligatori, vale a dire gli studi che non sono una condizione per l'AIC. Il progetto consente di richiedere una consulenza scientifica al fine di avviare studi PASS di elevata qualità e in grado di fornire informazioni utili su un medicinale in condizioni di *real life*. Come detto, il PRAC attualmente approva i protocolli di studi PASS obbligatori e può rivedere i protocolli di PASS non obbligatori. La finalità di tale consulenza avviata dall'autorità regolatoria europea è, quindi, quella di offrire un supporto scientifico alla progettazione degli studi, soprattutto quelli non obbligatori, affinché possano essere di alta qualità, portando ad un'interazione più intensa con le aziende e contribuendo a ridurre i tempi di revisione dei protocolli.

Ad oggi (settembre 2016), sono presenti nel registro EU PAS 884 studi, di cui 435 (49%) in corso, 241 (27%) completati e 208 (24%) programmati. La maggior parte (n=742; 84%) riguarda studi osservazionali, mentre il restante 16% studi di sorveglianza attiva (n=34), trial clinici (n=20) ed altro (n=88) [16]. Il 51% degli studi registrati (n=454) è stato, inoltre, richiesto dall'autorità regolatoria.

La garanzia della qualità e della trasparenza degli studi PASS è certamente un aspetto di fondamentale importanza. Tra i più importanti vantaggi degli studi PASS vi è sicuramente la possibilità di poter valutare la sicurezza di un dato farmaco in più ampie casistiche di pazienti. Gli studi PASS, infatti, contemplanò l'arruolamento di popolazioni solitamente escluse dagli RCT, quali pazienti in poli-terapia, con comorbidità, pazienti di particolari gruppi di età e donne in gravidanza. Tuttavia, se da un lato, tali studi sono volti a migliorare la conoscenza del profilo di sicurezza dei farmaci, soprattutto se autorizzati in tempi brevi, essi presentano, d'altro canto, una serie di limiti. Infatti, in accordo alla definizione della Direttiva 2010/84/EU, lo studio PASS sembra includere non solo gli studi condotti secondo usi *in-label* ma anche impieghi *off-label* dei farmaci, implicando pertanto che qualsiasi nuovo dato di sicurezza emerso da studi condotti fuori dalle indicazioni autorizzate degli stessi, dovrebbe essere comunicato all'Autorità competente e tenuto in considerazione nell'analisi rischio/beneficio del medicinale

[8]. In effetti, il *template* del RMP dell'EMA richiede informazioni sull'utilizzo diverso da quanto previsto, incluso l'uso *off-label*. La raccolta dei dati sull'uso *off-label*, quando possibile, può corrispondere ad un lavoro di minimizzazione dei rischi poiché può facilitare il disegno di studi interventistici appropriati finalizzati a prevenire tale pratica poiché ritenuta dannosa. Per qualsiasi studio PASS che includa la raccolta di dati *off-label*, è importante garantire che i processi operativi dello studio non incoraggino la prescrizione *off-label*. Pertanto, potrebbe essere prudente prevedere una scheda raccolta dati separata relativa agli utilizzatori *off-label*.

Altro aspetto limitativo degli studi PASS (tenuto conto che la maggior parte è di tipo osservazionale) riguarda la necessità di una significativa *expertise* in farmacoepidemiologia [12]. Infatti, la valutazione dei dati di sicurezza dei farmaci avviene, come già detto, mediante una varietà di metodologie di studio, includendo il coorte, il caso-controllo, il *cross-sectional*, i registri e gli RCT. Pertanto, la comprensione dei punti di forza e dei limiti dei *database* automatici e dei dati osservazionali (es. *bias*, fattori di confondimento, ecc.) è essenziale per definire il disegno di studio ed analizzare in maniera appropriata i dati, senza stabilire conclusioni premature o non corrette che potrebbero condurre a specifiche decisioni sul profilo di sicurezza del farmaco in esame. In termini epidemiologici, un *bias* si riferisce ad un errore nella misura di una variabile, mentre un fattore di confondimento rappresenta un errore nell'interpretazione di ciò che dovrebbe essere una misura accurata. Tuttavia, in generale i due concetti vanno sotto la stessa denominazione di "*bias*" ed è importante la comprensione delle loro possibili fonti in qualsiasi studio osservazionale pianificato. In realtà, il numero crescente di studi osservazionali condotti in Europa coinvolge strategie prospettiche di raccolta dati, simile a quella ottenuta con i trial clinici. Il risultato è che tale attività è rimasta confinata all'utilizzo di fonti secondarie di dati (es. prescrizioni farmaceutiche) a causa dei costi e dei problemi logistici associati alla raccolta prospettica dei dati da fonti primarie [12]. Sebbene molti studi siano condotti in maniera retrospettiva su fonti primarie di dati, essi sono generalmente considerati inferiori rispetto alla controparte prospettica. Tuttavia, anche quest'ultima presenta dei limiti. Infatti, sebbene necessitano di maggiori risorse, studi di sicurezza prospettici sono considerati semplicemente attività di raccolta dati aggiuntivi su eventi avversi. Di conseguenza, molti non prevedono nel disegno di studio la presenza di un confronto interno. Pertanto, la gran parte dei protocolli PASS sono ristretti a metodologie descrittive e ciò espone i risultati ad un confronto con dati esterni generalmente non adeguati (mancanti di fattori chiave per la comparabilità) [12].

Inoltre, inizialmente gli studi PASS osservazionali/prospettici sono stati erroneamente considerati come degli studi di registro e strutturati sulla base di linee guida per un trial; pertanto, non era inusuale che fossero ignorate diverse fonti di *bias* sia nel disegno dello studio che nell'analisi dei dati. Ad esempio, l'adozione di criteri di esclusione simili a quelli usati nel trial clinico può risultare inadeguata nella normale pratica clinica. Inoltre, il disegno di uno studio richiede di essere adattato al particolare farmaco e alle problematiche di sicurezza ad esso connesse; pertanto, tali problematiche dovrebbe essere identificate nel protocollo di studio sulla base della metodologia prescelta.

Il miglioramento della conduzione degli studi PASS può contribuire ad aumentare ancor di più le informazioni sulla sicurezza dei farmaci nella real life.

In conclusione, nonostante i limiti intrinseci di alcune tipologie di studi, i PASS rappresentano comunque un valido strumento per far fronte alla inevitabile necessità di dati clinici di sicurezza, soprattutto in relazione a quei farmaci che hanno ottenuto una AIC accelerata. Ad oggi, è ancor più difficile ottenere e mantenere l'autorizzazione sul mercato di un farmaco. Infatti, per l'approvazione di un farmaco sono richiesti sempre più studi sulla sicurezza e nell'ambito del piano di gestione del rischio che rappresentano ormai una parte integrante delle attività di farmacovigilanza attiva. Pertanto, la qualità dei dati generati da tali studi deve essere strettamente monitorata e valutata. Gli studi PASS offrono, quindi, un nuovo strumento per studiare il profilo di sicurezza dei farmaci nella *real life*. L'esigenza di studi PASS adattati al tipo di farmaco in esame dovrebbe essere supportata dalla fonte dei dati proposta. Inoltre, un protocollo per studi PASS ben strutturato ed esaustivo, oltre che ben condotto, non può che aumentare la probabilità di ottenere informazioni necessarie sulla sicurezza dei farmaci e, nello stesso tempo, evitare di sollevare preoccupazioni altrimenti inutili.

Bibliografia

- [1] Edwards IR. Pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73(6):979-82.
- [2] Borg JJ, Tanti A, Kouvelas D, et al. European Union pharmacovigilance capabilities: potential for the new legislation. *Ther Adv Drug Saf*. 2015; 6(4):120-40.
- [3] Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: to whom do the results apply? *Lancet*. 2005; 365:82-93.
- [4] European Medicines Agency launches adaptive licensing pilot project. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002046.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [5] De-regolamentazione travestita da accesso precoce alle cure? Disponibile al sito: http://www.ricercaepatica.it/articoli.php?archivio=yes&vol_id=2108&id=22838. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [6] Progetto PRIME: un esempio di come EMA sta spingendo per attuare un mercato accelerato. Ma a quale prezzo per i pazienti? Disponibile al sito: <http://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/490/progetto-prime-un-esempio-di-come-ema-sta-spingendo-per-attuare/articolo>. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [7] EMA. VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. September 2008. Disponibile al sito: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [8] Benedicte Huberlant et al. Post Authorization Safety Studies (PASS); Updated EU Regulations. *LIFE SCIENCE I TECHNICAL BULLETIN. ISSUE N°42 / MARCH 2011*.
- [9] Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). EMA/813938/2011 Rev 2*; 4 August 2016. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/08/WC500211731.pdf. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [10] Non-interventional post-authorisation safety studies: definition, obligations and requirements. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/01/WC500137847.pdf. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [11] Agenzia Europea dei Medicinali. Post-authorisation safety studies (PASS). Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000377.jsp&mid=WC0b01ac058066e979. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [12] Kiri VA. A pathway to improved prospective observational post-authorization safety studies. *Drug Saf*. 2012; 35(9):711-24.
- [13] The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register). Disponibile al sito: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [14] Tubach F, Lamarque-Garnier V, Castot A; participants of Round Table N° 5 of Giens XXVI. Role of the post-marketing authorisation studies in drug risk surveillance: specifications and methodologies. *Therapie*. 2011; 66(4):355-62, 347-54
- [15] Engel P, Velentgas P (Quintiles). Review of three years of Post Authorization Safety Studies (PASS) landscape under the 2010 European Pharmacovigilance. May 2016. Disponibile al sito: <http://www.quintiles.com/library/presentations/review-of-3-years-of-pass-landscape-under-the-2010-european-pharmacovigilance>. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [16] The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register) to register (or resume a draft application for) a new study, update existing study records or search the EU PAS Register. Disponibile al sito: <http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.

LA FARMACIA AL SERVIZIO DELLA SALUTE

Community Pharmacy supports and protects public health

Francesco Carlo Gamaleri

Farmacista di comunità

Keywords

Community Pharmacy
Adherence to therapy
Medicine use review
Pharmaceutical care

Abstract

For easy accessibility, local Pharmacy is always a reference health center for the population. Widely present on the territory and interacting with all health care professionals (General Practitioner, Pediatrician, Specialists), community Pharmacist can play an important role for valuable educational orientation towards the adoption of healthy lifestyles, to direct the choice of science-based preventive interventions for the population, as to the individual patient (health education programs, prevention campaigns on the major social impact diseases). Moreover, Pharmacist can support diagnostic and therapeutic paths indicated by the prescribing physician, related to chronic diseases of greater social impact (hypertension, diabetes, asthma-COPD, and dyslipidemia). In Italy, the legislative developments that allowed the introduction of "New Pharmacy Services" characterized by advanced services to support adherence to therapy, correct use of drugs and support pharmacovigilance activities, is a tangible example of the development of local Pharmacist, strongly supported by the Federation of Associations of Italian Pharmacists with forward-looking vision since 2006. In this regard, the randomized evaluation of the Italian Medicine Use Review (RE I-MUR), using asthma as a model, is constituting a solid foundation for significant clinical impact, care value and also in terms of economic savings. Community Pharmacy, aware of social care responsibilities, do not want to withdraw from the challenge of innovation, the sustainability of Health Service and continues to evolve in health competence, consistent with its tradition, facing the future with more informed scientific orientation and more oriented to the Evidence Based Pharmacy criteria.

Introduzione

La Farmacia e il Servizio Farmaceutico si sviluppano storicamente seguendo le esigenze dell'assistenza socio-sanitaria a beneficio del singolo paziente e della collettività.

Da oltre 10 anni, molti Paesi e tra questi sicuramente per primi quelli con influsso anglo-sassone, stanno riflettendo sul modo di sviluppare i servizi offerti dalle farmacie di comunità e ospedaliere al fine di rafforzare, all'interno dei rispettivi Servizi Sanitari Nazionali, il ruolo e la responsabilità dei farmacisti che vi operano.

Tali valutazioni risultano strettamente correlate alle nuove esigenze dell'assistenza socio-sanitaria territoriale che si modificano per garantire e preservare il diritto alle cure per la popolazione; d'altra parte, sono sostenute dall'evoluzione degli strumenti terapeutici che nel tempo la ricerca e il mondo farmaceutico mettono a disposizione dei pazienti [1].

Anche se i prodotti di sintesi chimica mantengono necessariamente la loro preziosa valenza terapeutica, la Ricerca e Sviluppo di quest'ultima decade, ed ancor più degli anni futuri è proiettata verso soluzioni terapeutiche eterogenee, biotecnologiche, innovative, personalizzate secondo profili genetici di sotto gruppi di pazienti o addirittura del singolo malato; sono caratterizzate da altissimo impatto economico, ma con elevato grado di possibilità di successo terapeutico, inteso sia in termini di qualità di vita che di eradicazione della malattia. Ad oggi, forse nessuna patologia trattabile (cardio-vascolare, endocrinologico-diabetologica, gastroenterologico-epatologica, immunologico-allergologica, infettivo-virologica, oftalmologica, oncologica, pneumologica, reumatologica), oltre alla classica terapia farmacologica, non presenta nel proprio arsenale terapeutico almeno una serie di anticorpi monoclonali specifici per la modulazione immunologica, piuttosto che terapia genica o vaccino-terapia specifica, in grado di

Corrispondenza: Francesco Carlo Gamaleri. Farmacia San Rocco, via Monzoro 2A/B, 20010 Cornaredo (MI). E-mail: fcgamaleri@libero.it

agire sulle sequenze chiave dell'espressività clinica della patologia in oggetto. Il futuro della medicina è proiettato nella combinazione di conoscenze in ambito clinico e genetico per personalizzare le cure sulla base delle caratteristiche del paziente: è questo l'obiettivo della "medicina di precisione", la disciplina che nei prossimi anni è destinata a rivoluzionare la salute dei cittadini [2]. Nel 2008, tra le 10 molecole più vendute al mondo, 5 erano prodotte attraverso sintesi chimica e le altre 5 attraverso metodi innovativi (tecnologia DNA ricombinante, anticorpo monoclonale, ecc.); nel 2014 le proporzioni si erano già sbilanciate da 3 a 7, a favore di quelle prodotte con tecnologie che si basano sulla bio-ingegneria.

In questa dinamica in progressiva accelerazione che passa dalla ricerca sperimentale pura, affiancata alla genetica, alla ricerca pre-clinica e clinica, fino alla registrazione ed autorizzazione ed immissione in commercio con la fase di sviluppo produttivo industriale, il farmacista ospedaliero e quello territoriale, oggi ancor più che in passato, rappresentano operatori sanitari collocati in posizione strategica nel "ciclo" del farmaco, che possono, grazie alla loro competenza e professionalità, ottimizzare e rendere ancor più efficaci le nuove e sempre più innovative soluzioni terapeutiche disponibili, a beneficio dei pazienti e della collettività.

L'assistenza socio-sanitaria in continua evoluzione

L'assistenza sanitaria ospedaliera e territoriale si orientano verso un'integrazione necessaria in tempi di crisi economica.

In termini generali e semplificati per brevità, da una parte è possibile considerare come ragionevolmente vinta la sfida dell'assistenza ospedaliera, intesa come capacità di gestire le patologie in acuto nei reparti di degenza degli ospedali, prontezza dei dipartimenti di Pronto Soccorso, capacità diagnostica delle nuove tecnologie di *imaging*, elevata efficienza operativa dei blocchi chirurgici ospedalieri, piuttosto che quelli di rianimazione e di ostetricia e neonatologia (tralasciando le tristi note di cronaca sanitaria che producono enorme scalpore mediatico, ma che non danno ragione della silenziosa e solida capacità di cura quotidiana degli operatori sanitari che vegliano sulla nostra salute); dall'altra, si presenta ancora tutta da giocare la sfida dell'assistenza socio-sanitaria in ambito territoriale.

La sostenibilità dei Sistemi Sanitari di ogni Paese, e il nostro non fa eccezione, passa attraverso l'aumento della prospettiva di vita della popolazione, l'incremento di prevalenza delle malattie croniche (diabete, patologie cardiovascolari e respiratorie, oncologiche, neuro-degenerative) che non è possibile immaginare di poter gestire in ambito strettamente ospedaliero, se non per le fasi acute e critiche della singola patologia; in parallelo, la necessità delle cure si incrocia con l'esigenza del contenimento dei costi sanitari che in tempi relativamente brevi metteranno a dura prova il finanziamento dell'assistenza farmaceutica, con il paradosso in alcuni casi di *overdiagnosis* e in altri di *overtreatment*. Sia in ambito clinico che in letteratura scientifica, appropriatezza delle prescrizioni farmacologiche ed efficacia dei farmaci, costituiscono le due componenti fondamentali nel *management* delle malattie croniche. La coerenza nel percorso che conduce al beneficio dell'esito della cura può essere invece garantito attraverso l'aderenza alle prescrizioni farmacologiche (più in generale alla terapia), e la persistenza terapeutica, ovvero la prosecuzione di una terapia prescritta per tutto il lasso di tempo necessario per il completamento del percorso di cura da parte del paziente; non è possibile poi immaginare di trascurare la farmacovigilanza volta a ridurre le complicanze ed il possibile fallimento terapeutico [3].

Infatti già dal 2003, quando le esigenze di contenimento e controllo dei costi dei Sistemi Sanitari nei singoli Paesi non erano così stringenti ed esasperate, come si è verificato purtroppo negli ultimi anni, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'aderenza terapeutica era indicata come uno dei pilastri fondamentali per la prevenzione di morbilità e mortalità e per il contenimento dei costi dei Sistemi Sanitari.

Con l'erosione del Fondo Sanitario Nazionale che si scontra con l'incremento dei costi (spesa farmaceutica per i medicinali innovativi associata ad incremento delle aspettative di vita della popolazione), con la progressiva e costante difficoltà economica di accesso alle cure delle famiglie e dei singoli cittadini, è necessario ottimizzare le risorse disponibili, ridurre sprechi e inappropriately, nonché favorire tutte le sinergie professionali ed inter-professionali possibili a livello assistenziale per garantire e monitorare l'aderenza terapeutica dei pazienti.

In questo scenario, si rende palese, ancor più che in passato, la necessità del rafforzamento del “gioco di squadra” dei professionisti sanitari, ovvero una maggiore collaborazione tra il Medico di Medicina Generale, il Pediatra di libera scelta e il Farmacista di comunità, abbandonando l'approccio individualistico del passato.

La Farmacia al servizio della Salute

Il Servizio Farmaceutico evolve verso i Servizi cognitivi avanzati nella Farmacia di comunità: le nuove competenze della “Farmacia dei servizi”.

Per la facile accessibilità, la Farmacia territoriale risulta essere da sempre un presidio sanitario di riferimento per la popolazione. Uniformemente presente sul territorio ed interagendo con tutti i professionisti sanitari (Medico di Medicina Generale o MMG, Pediatra di Libera scelta o PLS e Specialisti), il Farmacista di comunità può svolgere un importante ruolo sanitario, garantire prezioso orientamento educativo verso l'adozione di stili di vita sani, proponendosi come figura professionale in grado di indirizzare su base scientifica la scelta di interventi preventivi rivolti sia alla popolazione che al singolo paziente (programmi di educazione sanitaria, campagne di prevenzione riguardanti patologie di forte impatto sociale) e sostenere e rafforzare quelli diagnostico-terapeutici indicati dal Medico prescrittore al singolo malato.

Accanto alle classiche attività strettamente connesse con il Servizio Farmaceutico territoriale, la nuova “Farmacia dei servizi” (DLgs 153/2009 e successivi Decreti attuativi) nasce dall'esigenza reale di proporre e realizzare un nuovo approccio sanitario integrato che vede il Farmacista territoriale impegnato ad offrire servizi sanitari innovativi in stretta sinergia con il MMG [4].

Nella **Tabella 1** vengono brevemente sintetizzati i servizi e le funzioni assistenziali che le Farmacie di comunità pubbliche e private convenzionate con il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), in collaborazione con MMG e PLS, possono offrire secondo le disposizioni del Decreto Legislativo 153/2009.

Tabella 1 Sintesi dei servizi e compiti assistenziali delle Farmacie di comunità pubbliche e private convenzionate con il SSN, secondo il Decreto Legislativo 153/2009.

SERVIZI AMMINISTRATIVI
CUP, ritiro referti, pagamento ticket; in alcune realtà anche scelta/revoca MMG
SERVIZI TERRITORIALI E LOGISTICI
Esecuzione di prestazioni sanitarie - infermiere - fisioterapista; auto-analisi di prima istanza, consegna farmaci a domicilio
SERVIZI EDUCATIVI, INFORMATIVI E DI PREVENZIONE
Programmi di educazione sanitaria e promozione vaccinale, campagne di informazione sulle principali patologie a forte impatto sociale rivolte alla popolazione e ai gruppi a rischio, realizzate a livello nazionale o regionale, screening di prevenzione – carcinoma colon-retto
SERVIZI COGNITIVI AVANZATI
Servizi di II livello rivolti ai singoli assistiti in coerenza con le linee guida e i percorsi diagnostico-terapeutici previsti sulle singole patologie ed indicati dal medico; iniziative volte a garantire il corretto utilizzo dei medicinali prescritti e l'aderenza dei malati alle terapie farmacologiche, anche attraverso la partecipazione a specifici programmi di farmacovigilanza

Tra queste, si citano la possibilità di offrire auto-analisi di prima istanza (ambito dell'auto-controllo con i limiti e le condizioni previste dalle disposizioni di legge) e tramite dispositivi strumentali, effettuare misurazioni di pressione arteriosa (PA), elettrocardiogramma (ECG) - ECG Holter - monitoraggio PA delle 24 ore in Telemedicina, misurazione della SatO₂ % e della capacità polmonare (auto-spirometria).

Di particolare rilievo innovativo e di notevole impatto socio-sanitario, sono invece i nuovi Servizi cognitivi avanzati. Si tratta di servizi professionali con approccio strategico e qualificante il ruolo del Farmacista di comunità in sinergia con MMG, PLS e Specialisti. I nuovi compiti si affiancano e sostengono i percorsi diagnostico-terapeutici correlati alle patologie croniche di maggior impatto sociale (ipertensione, diabete, asma-BPCO, dislipidemia), nel rispetto dei ruoli e senza invasione di campo degli altri professionisti della salute.

L'evoluzione legislativa che ha permesso in Italia l'introduzione della “Farmacia dei servizi” caratterizzata dalle nuove competenze professionali a supporto dell'aderenza terapeutica, del corretto uso dei farmaci e del sostegno all'attività di farmacovigilanza, rappresenta un esempio tangibile dello sviluppo della professione del Farmacista territoriale, fortemente sostenuto dalla Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani

(FOFI) con lungimirante visione sin dal 2006 [5]. A riguardo, il supporto scientifico del valore assistenziale, clinico e di rilevante impatto in termini di risparmio farmaco-economico, che emerge dallo studio randomizzato *Italian-Medicine Use Review* (I-MUR), ne costituisce recente solido fondamento.

Il Farmacista di comunità per l'Aderenza Terapeutica

La Farmacia dei Servizi realizza la Pharmaceutical care attraverso Italian - Medicine Use Review (I-MUR).

Se le decisioni politico-amministrative, manageriali e professionali che riguardano la salute dei cittadini-pazienti devono essere sostenute da evidenze scientifiche e farmaco-economiche, allora è possibile orientarsi con estremo favore verso lo studio *Italian-Medicine Use Review* (I-MUR), primo esperimento italiano di servizio avanzato e cognitivo su larga scala, progettato e realizzato dalla Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani. L'I-MUR è studio randomizzato e clusterizzato, sviluppato nella sua III fase dal settembre 2014 a luglio 2015; condotto per intero in collaborazione con la *Medway School of Pharmacy* dell'Università del Kent, ha coinvolto 216 farmacisti opportunamente formati in 15 Regioni italiane. Per accuratezza e dimensioni, il protocollo dello studio ha suscitato notevole interesse in letteratura scientifica di settore [6]. Un *trial* che non ha precedenti in Europa per dimensione del campione e per obiettivi: quello primario di valutare se, usando l'asma bronchiale come modello di patologia cronica, il servizio I-MUR del farmacista territoriale riduce la severità della malattia; come obiettivo secondario, monitorare la farmacoutilizzazione, l'aderenza alla terapia e la variazione dei costi diretti e indiretti associati alla gravità dell'asma. In **Tabella 2** vengono riassunte le fasi I-II-III di RE I-MUR FOFI nel loro sviluppo temporale, con pazienti adulti affetti da asma come modello di patologia cronica. Il *background* dei dati di letteratura sulla gestione della patologia in oggetto evidenzia che una buona parte dei pazienti non sa usare correttamente i dispositivi inalatori prescritti. Circa il 50% degli adulti e dei bambini non segue la terapia come prescritto. L'aderenza non adeguata diminuisce il controllo dei sintomi e può contribuire all'aumento delle riacutizzazioni. I dispositivi inalatori disponibili sono molti e non sempre facili da usare; non ne esiste uno ideale. L'efficacia della terapia passa dalla personalizzazione dei principi attivi prescritti e dal corretto utilizzo dei dispositivi; impossibile prescindere dall'istruzione nei confronti del paziente e dalla sorveglianza da parte degli operatori sanitari.

Tabella 2 Fasi I-II-III del RE I-MUR FOFI con asma come modello.

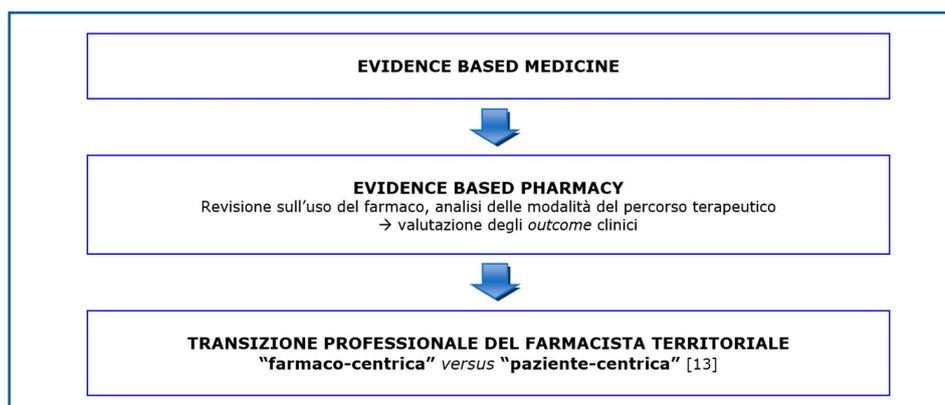
FASE I) Luglio 2012 - Aprile 2013
I-Medicine Use Review: progetto pilota utilizzando l'asma come modello (Ordine Farmacisti Brescia, Pistoia, Torino, Treviso)
FASE II) Ottobre 2013 - Gennaio 2014
Valutazione del feedback dei pazienti e visione del MMG sul servizio I-MUR (Ordine Farmacisti Brescia, Pistoia, Torino, Treviso)
FASE III) Settembre 2014 - Luglio 2015
Valutazione nazionale randomizzata e controllata I-Medicine Use Review fornita dai Farmacisti di comunità in Italia (15 Regioni).

Nel corso dello studio, l'elemento chiave dell'intervento del Farmacista è stato l'intervista al paziente per la valutazione del controllo dell'asma attraverso l'*Asthma Control Test* (ACT), associata alla revisione delle modalità di utilizzo dei medicinali (*Medicines use review* - MUR). È necessario sottolineare che non si è trattato invece di revisione prescrittiva della terapia o di revisione clinica (le altre 2 possibilità di prestazione correlata alla *Medicines review*), che competono ai soli Medico Curante e Specialista. L'intervento professionale del Farmacista si è configurato come prestazione sanitaria vera e propria (applicata e già riconosciuta in altri Paesi come Gran Bretagna nelle farmacie accreditate dal 2005, Canada ed Australia). L'evoluzione del servizio erogato dai Farmacisti ai pazienti italiani reclutati, rispetto all'analogo effettuato in altri Paesi, si è caratterizzata dalla modalità informatizzata che ha permesso agli *investigators* di avere il costante aggiornamento sui dati e l'andamento dello studio con possibilità di *feed-back* in tempo reale ai Farmacisti, i quali a loro volta, monitorando il paziente e il suo percorso terapeutico, in caso di necessità, si sono sempre confrontati con il Medico curante di riferimento del singolo paziente, potendo operare in tempo reale. Gli

884 pazienti reclutati (58,6% donne 41,4% uomini), tutti maggiorenni ed affetti da asma bronchiale diagnosticata da almeno 6 mesi, suddivisi in gruppo A (trattamento) e gruppo B (controllo), sono stati entrambi sottoposti, ma in tempi diversi, ad interviste nella quali il Farmacista di comunità ha verificato se il paziente seguiva correttamente le indicazioni del Medico, se assumeva regolarmente i medicinali prescritti, se riusciva ad utilizzarli correttamente o incontrava difficoltà (es. problemi nell'utilizzo dei dispositivi inalatori), se lamentava effetti indesiderati o, ancora, se assumeva medicinali concomitanti in grado di interferire sia con la sua malattia sia con le cure prescritte. La peculiarità dell'intervento del Farmacista, svolto completamente a titolo gratuito in questo studio per tutto il corso della sperimentazione, si è caratterizzato quindi nella partecipazione al processo di cura a fianco del Medico e degli altri operatori sanitari territoriali senza invasioni di competenze, sviluppando ed implementando il proprio ruolo specifico di specialista del farmaco. Nel corso dello studio, una volta rilevate eventuali criticità, il Farmacista ha potuto fornire al paziente le indicazioni del caso e provvedere contestualmente a informare il Medico curante. L'analisi dei dati raccolti ha evidenziato che dopo l'intervento del Farmacista, la percentuale totale dei pazienti con asma controllata (risultato primario) è aumentata dal 43,7% al 54,4%, con incremento percentuale pari al 25%, confermando statisticamente l'efficacia del servizio professionale I-MUR in entrambi i gruppi A e B ed in tutte le fasce di età dei pazienti. Per quanto riguarda i risultati secondari, dopo l'intervento del Farmacista, l'aderenza terapeutica dei pazienti ai trattamenti indicati dai medici è aumentata del 38% con riduzione dei principi attivi utilizzati dell'8,2%, valorizzando quindi l'ottimizzazione dell'uso dei medicinali da parte dei pazienti; riguardo alle classi di farmaci controindicati, è emersa una riduzione di utilizzo di FANS dal 40% al 31% ed di ACE-inibitori dall'11,3% al 9%; nel 49% dei pazienti asmatici reclutati, l'intervento del Farmacista ha permesso inoltre di rilevare potenziali/sospette reazioni avverse da farmaci, in particolare da parte di beta-2-agonisti e corticosteroidi inalatori [7].

Nella **Figura 1** è richiamata la traslazione della pratica in campo assistenziale della medicina basata sull'evidenza medica (*Evidence Based Medicine*, EBM), anche all'esercizio professionale in ambito farmaceutico territoriale secondo principi ed evidenze scientifiche riproducibili (*Evidence Based Pharmacy*, EBP) secondo una logica di "presa in carico" del paziente affetto da patologia cronica da parte del Farmacista di comunità.

Figura 1 Revisione dell'uso del farmaco (MUR). Si tratta di revisione delle modalità di utilizzo del medicinale e NON della terapia che compete esclusivamente al Medico Curante o Specialista.



In tema di valutazione farmaco-economica, l'analisi è stata condotta dalla *London School of Economics and Political Science* e i risultati definitivi dello studio sono stati presentati quest'anno in occasione del Convegno FOFI FarmacistaPiù 2016 [8]. In estrema sintesi, è possibile affermare che il Farmacista di comunità, intervenendo sull'aderenza alla terapia inalatoria dei pazienti affetti da asma bronchiale inclusi nel trial, raddoppia le loro possibilità di raggiungere il controllo della malattia; questo incremento dell'aderenza terapeutica non solo si mantiene, ma cresce nel tempo; si assiste all'ottimizzazione del numero dei principi attivi assunti dai pazienti con riduzione degli stessi e viene facilitata l'individuazione dei problemi relativi all'uso dei farmaci. Riguardo alla riduzione dei costi (assistenza farmaceutica, episodi di riacutizzazione,

accessi ospedalieri, perdita di giornate lavorative) i dati esistenti avevano già dimostrato che i risparmi ottenuti possono variare da 87 a 297 euro per paziente all'anno, in funzione del valore attribuito al costo diretto e indiretto della malattia con potenziale ritorno di investimento sempre positivo per il SSN (dal 44% al 395%, in relazione allo scenario applicato) [7].

L'ulteriore analisi condotta dalla *London School of Economics* con gli strumenti dell'*Health Technology Assessment*, evidenzia che I-MUR è più costo-efficace rispetto al normale servizio offerto e che la probabilità di ottenere questo beneficio economico raddoppia nel tempo, passando dal 50% a 3 mesi dall'intervento del farmacista nei confronti del paziente, al 100% a 9 mesi dall'intervento, ovvero al termine del periodo di valutazione dello studio. Quanto sinteticamente indicato, a confermare quindi che l'intervento del Farmacista di comunità nei confronti del paziente adulto asmatico si mantiene efficace nel tempo: induce un progressivo beneficio farmaco-economico nel tempo, cui corrisponde naturalmente progressivo controllo clinico della sintomatologia con parallelo miglioramento della qualità di vita del paziente [8].

La coerenza dello sviluppo del Servizio Farmaceutico e della competenze del Farmacista territoriale, seguendo le dinamiche e le nuove esigenze dell'assistenza socio-sanitaria, passano quindi dalla "Farmacia dei Servizi" (cornice legislativa e punto di partenza) alla *Pharmaceutical care* (traguardo di presa in carico del paziente fragile/affetto da patologia cronica), attraverso *Italian - Medicine Use Review (I-MUR)* che diventa il "vettore" con cui effettuare questo percorso, rendendo ulteriormente disponibili ed implementando competenze professionali che comunque sono proprie del Farmacista, del suo *know how di "esperto del farmaco"*, del suo percorso formativo, senza alcuna pretesa di auto-referenzialità, ma attraverso l'evidenza scientifica (Box 1).

Box 1

Counseling in Farmacia (consiglio sanitario specifico e poco personalizzato) → Pharmaceutical care (percorso strutturato, standardizzato e validato scientificamente di "presa in carico" del paziente fragile), attraverso il modello I-MUR, finalizzato a:

- monitorare/rilevare necessità sanitaria del paziente;
- fornire risposta attiva ed adeguata al bisogno (procedura validata e standardizzata), relativamente ad efficacia, sicurezza, modalità d'uso della terapia indicata;
- valutare e validare l'esito dell'intervento sanitario/outcome clinico;
- diffondere le conoscenze e la formazione del Farmacista territoriale;
- analizzare la sostenibilità economica;
- remunerare il servizio.

Anche il Farmacista di comunità si scopre ricercatore

Il Farmacista di comunità si scopre anche Farmacista clinico.

Desidero fare riferimento ad alcune iniziative professionali di connotazione interessante e strategica verso le nuove competenze professionali che nel contempo si correlano con la realtà quotidiana al banco della Farmacia. Tali progetti vogliono essere credibili ed incisivi nell'ambito dell'assistenza sanitaria basandosi su presupposti scientifici e sono contraddistinti dal legame costitutivo ed intrinseco tra Farmacia di comunità ed esercizio di attività di pubblico servizio.

Mi riferisco a studi osservazionali effettuati in Farmacia di comunità e volti a monitorare l'appropriatezza prescrittiva e d'uso di alcune classi di farmaci (Appropriatezza d'uso delle benzodiazepine per il trattamento dell'insonnia nel paziente anziano; Appropriatezza prescrittiva degli inibitori della xantina ossidasi; Appropriatezza d'uso degli inibitori di pompa protonica e preferenze del paziente circa l'interruzione), promossi e sviluppati dalla Società Italiana di Farmacia Clinica (SIFAC), in collaborazione con diversi atenei italiani, istituti di ricerca e con l'impegno di numerosi giovani colleghi territoriali [9 -10 - 11].

L'evoluzione del processo di cura richiede impegno multidisciplinare tra i diversi professionisti della salute (MMG, Specialista e Farmacista) con l'obiettivo di consentire una gestione più razionale e condivisa, sicura ed efficace delle problematiche sanitarie e terapeutiche del paziente. Ne è anche attualissimo esempio il recente documento di

consenso multidisciplinare per la gestione appropriata dei pazienti in farmacia anche attraverso il ruolo della terapia di automedicazione “La gestione condivisa dei sintomi da reflusso gastroesofageo in 10 assiomi” [12].

A ben delineare le linee guida del documento, si cita testualmente l'ultimo paragrafo della prefazione a firma del Sen. Dott. Andrea Mandelli, Presidente FOFI: *“Questa pubblicazione, firmata da autorevoli rappresentanti delle diverse società scientifiche di medici e farmacisti, rappresenta un esempio virtuoso di dialogo tra le diverse figure sanitarie che operano sul territorio, che auspico possa essere considerato un modello di collaborazione inter-professionale in cui l'attenzione al paziente è l'elemento cardine”*.

La peculiarità degli esempi di collaborazioni brevemente citate, che riguardano classi di farmaci di ampio utilizzo nella popolazione, è quella di affrontare le sfide di efficacia e sostenibilità dell'assistenza sanitaria sul territorio con il Farmacista territoriale come protagonista sanitario, anche nell'inedita veste di ricercatore che si affianca a quelle classiche di “esperto del farmaco” ed operatore sanitario qualificato.

I risultati delle esperienze citate (prescrizione inappropriata di BDZ nella popolazione geriatrica secondo i Criteri di Beers, - uso inappropriato di PPI nella popolazione generale, - prescrizione inappropriata di inibitori della xantina ossidasi) confermano le potenzialità della Farmacia di comunità che può e deve rendersi sempre più attiva nel monitorare l'appropriatezza terapeutica riguardante queste, ma anche altre classi farmacologiche, rilanciando ancor di più il proprio ruolo di “sentinella e guida” nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale a beneficio della collettività, in sinergia con MMG e Specialisti, senza trascurare mai il necessario e continuo confronto con il mondo accademico ed universitario.

Prospettive future

Non esiste futuro professionale nel solo atto della dispensazione del medicinale. I Farmacisti di comunità si spostano dal banco della farmacia per “prendersi cura del paziente” al fianco degli altri operatori sanitari.

Nella prospettiva dell'evoluzione delle professionalità del Farmacista in funzione delle nuove esigenze dell'assistenza territoriale, già dai primi anni 2000 a livello europeo si faceva strada la necessità di concretizzare la *Pharmaceutical care*, (intesa come possibilità di migliorare complessivamente i percorsi di utilizzo dei medicinali finalizzati al raggiungimento del traguardo terapeutico, con valutazione degli *outcome* clinici e del miglioramento della qualità di vita del paziente), implementando nuove pratiche e competenze che fossero comunque proprie del “DNA” del Farmacista [13].

Nelle diverse realtà nazionali, tale evoluzione si è realizzata in modi strutturalmente peculiari in tempi diversi, in funzione dei contesti economico-sanitari dei singoli Paesi (disponibilità dei Fondi Sanitari nazionali, percorsi di programmazione sanitaria connessa con i cambiamenti socio-demografici, scadenza dei brevetti dei medicinali, diminuzione della redditività della assistenza farmaceutica). Quando il cambiamento ha precocemente comportato anche l'adattamento del percorso formativo accademico del Farmacista alle nuove domande assistenziali, la realizzazione dei nuovi servizi nella farmacia di comunità si è concretizzata in modo più veloce e strutturato.

Senza voler entrare nel merito delle cause che hanno ritardato la presa di coscienza della necessità di sviluppare la *Pharmaceutical care* nel nostro Paese, oggi ci si rende conto della necessità di recuperare il *gap* professionale per riallineare il ruolo del Farmacista di comunità, con la consapevolezza che non esiste futuro professionale nell'esclusivo atto della dispensazione [13].

I risultati dello studio I-MUR, progettato, costruito e sostenuto dalla FOFI (prima volta di un Ordine professionale che promuove un'attività di ricerca di questa portata), costituiscono un precedente di assoluto rilievo a livello internazionale per dimensione e rigore scientifico, statistico e di analisi economico-sanitaria; essi rappresentano la tangibilità documentata degli effetti virtuosi e delle potenzialità della *Pharmaceutical care* anche in Italia: l'evoluzione del Farmacista territoriale che offre una prestazione professionale avanzata in collaborazione con gli altri operatori sanitari, mettendola a servizio del singolo paziente con esiti positivi che si amplificano sulla collettività, secondo principi di efficacia, appropriatezza ed efficienza, con un rilievo tale da poter essere legittimamente considerato come un vero e proprio LEA (livello essenziale di assistenza sanitaria) e conseguentemente valutabile anche in termini di remunerazione economica professionale. A questo proposito, è necessario sottolineare che nel futuro

prossimo, ogni eventuale riconoscimento economico professionale potrà essere posto realisticamente in discussione solo a fronte di induzione e mantenimento di un buono stato di salute nei pazienti, senza alcuna auto-referenzialità di categoria, ma attraverso obiettivi terapeutici oggettivamente misurabili e riproducibili.

Pertanto, come la valutazione farmaco-economica da parte degli Enti regolatori non dovrebbe basarsi su visioni che si focalizzano esclusivamente sul costo del singolo farmaco (o ciclo terapeutico), ma sulla misurazione complessiva dei risultati delle terapie (costo-efficacia), allo stesso modo la valutazione delle prestazioni sanitarie effettuate dai professionisti della salute (nel caso specifico, l'erogazione da parte del farmacista territoriale di I-MUR verso una particolare patologia cronica) da parte degli Enti preposti dovrebbe essere valutata attraverso l'analisi globale dei traguardi raggiunti e degli *outcome* clinici. Auspicio importante è che quindi Rappresentanti delle Istituzioni, Amministratori e Decisori politici colgano i preziosi risultati emersi da questo studio per rafforzare ed implementare l'efficacia del ruolo della Farmacia di comunità nell'assistenza territoriale, sfruttando integralmente tutte le nuove potenzialità della professione che incontrano anche il gradimento del cittadino.

Da parte della categoria, auspicio altrettanto importante è che con uno sforzo supplementare si possa divenire alla realizzazione di un percorso integrale, validato e standardizzato ("linee guida" operative) per l'erogazione di MUR da parte del farmacista di comunità, correlato alle principali patologie croniche di maggior impatto sulla popolazione (ipertensione, diabete, asma-BPCO, dislipidemia). Quanto sopra, per rafforzare il riconoscimento scientifico e sanitario della prestazione professionale nei confronti dei pazienti da una parte e nei confronti degli Enti regolatori e Rappresentanti istituzionali dall'altra. Incoraggianti progressi in tal senso appaiono oggi i recenti sviluppi in Regione Piemonte (passaggio dalla fase sperimentale del progetto "Farmacia dei servizi" alla presa in carico dei pazienti cronici con remunerazione a fronte di erogazione di nuovi servizi nelle farmacie private e pubbliche di comunità, adesione a campagne di prevenzione specifiche e con la novità dell'inserimento di elevato numero di prodotti farmaceutici in Pht nella modalità di distribuzione per conto - DPC) e in Regione Lombardia relativamente agli sviluppi di programmazione attuativa della nuova Legge Sanitaria (ruolo attivo della Farmacia di comunità nel modello di assistenza dei pazienti affetti da patologie croniche).

In conclusione, è possibile affermare che la Farmacia di comunità se vuole continuare ad essere punto di accesso al servizio della Salute e snodo fondamentale del Sistema Sanitario per poter utilizzare al meglio le proprie capacità professionali, ancora troppo sotto-utilizzate, deve sempre più orientarsi verso nuovi servizi cognitivi avanzati; la centralità del medicinale come strumento di cura non può più essere esclusivamente declinata senza un concetto allargato di assistenza che preveda l'accompagnamento del paziente attraverso percorsi di monitoraggio dell'utilizzo del farmaco, nonché di valutazione di aderenza e persistenza terapeutica.

Questo è anche l'orientamento che l'Europa indica per il Farmacista territoriale, confermandone la competenza professionale anche nei programmi di assistenza primaria, attraverso la "presa in carico" dei pazienti (per la parte di propria competenza e in un quadro di integrazione professionale con MMG e Specialista), in particolare nelle cronicità e nei percorsi terapeutici caratterizzati dall'utilizzo di farmaci innovativi, coniugando professionalità con riduzione degli sprechi e risparmio economico. Indiscutibilmente anche la tecnologia, le applicazioni in Sanità, la Telemedicina potranno essere di sostegno alla realizzazione di programmi di prevenzione primaria e secondaria che vedano la Farmacia come luogo privilegiato e di facile accesso per la popolazione (Telemedicina in ambito cardiovascolare o pneumologico).

Non dobbiamo però mai dimenticare che è l'operatore sanitario in persona, ovvero il Farmacista territoriale, che con il suo *know how di "esperto del farmaco"*, con le competenze acquisite per soddisfare le nuove esigenze di assistenza della popolazione in tema di cronicità, può realmente fare la differenza: nessuna *app* sanitaria, nessuna tecnologia o metodica informatizzata potrà mai sostituire l'operatore sanitario: migliorare e facilitarli gli interventi sì, ma sostituirne l'operato, mai; un Farmacista calato nella realtà dei suoi tempi, aggiornato con vocazione sempre più clinica, in grado soddisfare le esigenze di salute nella transizione delle cure dall'ospedale al

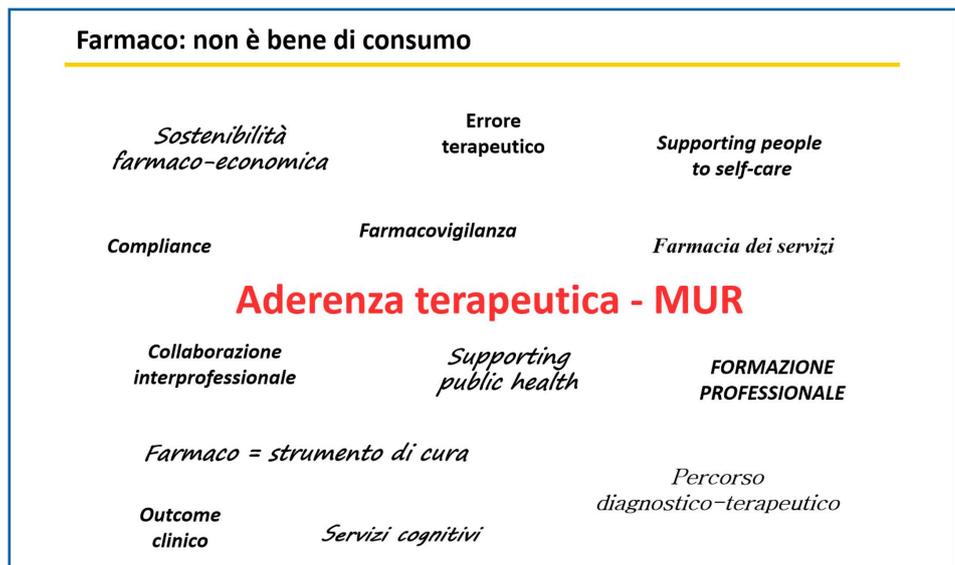
territorio in approccio multidisciplinare con il Medico e lo Specialista, con sensibilità ed umanità nei confronti dei pazienti, seguendo il dinamismo crescente dello scenario farmaceutico.

Rafforzare solide basi culturali, comunicative e di confronto per il futuro delle professioni sanitarie, rappresenta un percorso necessario oggi, ma più che mai obbligato domani, quando su canali informatizzati ed in rete, medici e farmacisti del territorio dovranno necessariamente operare efficacemente, confrontandosi ed integrandosi. Argomenti e “linguaggi” di comunicazione, in parte oggi e sempre più nel futuro, sono la ricetta elettronica, l’appropriatezza terapeutica e la farmacovigilanza; a cascata, devono seguire informazione ed educazione sanitaria condivisa, prevenzione in ambito di salute pubblica, assistenza di patologie croniche in rete. Le tematiche potranno poi confluire tutte nel Dossier farmaceutico (D.Lgs 21-06-2013 n. 69) destinato a diventare parte integrante del Fascicolo sanitario elettronico (FSE), ovvero la cartella clinica informatizzata del paziente.

Oggi, il facile accesso alle informazioni (in grandissima prevalenza non validate) sul web da parte della popolazione, sta concretamente producendo una sorta di “delirio di sapere liquido e superficiale”, che in realtà è condizione molto distante dalla vera conoscenza. In ambito sanitario, ad esempio, un argomento di costante attualità a livello mondiale è la diffidenza verso i vaccini (*vaccine hesitancy*); essa sta diventando un fenomeno talmente esteso e preoccupante, che la stessa Organizzazione Mondiale della Sanità ha deciso di analizzarlo meglio e di elaborare strategie per contrastarlo. Anche in ambito informativo, educativo, preventivo, il Farmacista di comunità insieme a tutti gli altri operatori sanitari e con il coordinamento istituzionale ed accademico, può quindi contribuire efficacemente ad essere “sentinella e faro” per rafforzare percorsi di salute per la popolazione.

La giusta informazione, l’attività di orientamento nel corretto uso dei medicinali, la farmacovigilanza, costituiscono strumenti professionali concreti ed imprescindibili (che il farmacista possiede per vocazione e formazione), volti a realizzare maggior coinvolgimento e consapevolezza nelle scelte per la salute (*empowerment* dei pazienti) a garanzia di raggiungimento di target terapeutici.

Figura 2 Aspetti professionali, interdisciplinari, socio-sanitari che ruotano in torno al farmaco ed all’aderenza terapeutica.



Nella **Figura 2** vengono elencati gli aspetti professionali, interdisciplinari, socio-sanitari preminenti che ruotano intorno al farmaco (strumento di cura e mai bene di consumo) e all’aderenza terapeutica.

La Farmacia di comunità, consapevole delle proprie competenze e responsabilità socio-sanitarie non si vuole sottrarre alla sfida dell’innovazione, della sostenibilità del Servizio Sanitario e continua ad evolversi a servizio della Salute, coerente con la sua tradizione e vocazione, rivolta al futuro con orientamento scientifico più consapevole e maggiormente orientato ai criteri di *Evidence Based Pharmacy*.

Ringraziamenti

Negli anni sono numerosi i maestri, colleghi ed amici di cui ricordo sostegno ed incoraggiamento professionale ed umano; tra questi desidero volentieri ringraziare: Sen. Dott. Andrea Mandelli (Presidente Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani); Consiglio Direttivo Ordine dei Farmacisti delle Province di Milano, Lodi, Monza e Brianza; Dott. Francesco Rastrelli (Presidente Ordine dei Farmacisti della Provincia di Brescia); Prof. Andrea Manfrin (Principal Investigator RE I-MUR, Clinical lecturer in Pharmacy practice, Medway School of Pharmacy, Universities of Greenwich and Kent at Medway).

Bibliografia

- [1] Atkinson J, Rombaut B. The Pharmine Paradigm - Matching the supply of pharmacy education and training to demands. European Industrial Pharmacy. Issue 6. June 2010. Documento disponibile su: <http://eipg.eu/wp-content/uploads/2013/11/eip6-jun10.pdf>. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [2] Pani L. L'innovazione sostenibile – Il farmaco e le sfide per il futuro del nostro Sistema Sanitario Nazionale. EDRA LSWR SpA, 2016.
- [3] Gruppo di lavoro D.D. 04-09-2012. Ministero della Salute, FOFI, FNOMCEO, IPASVI, SIFO, SIMG. Linee di indirizzo sugli strumenti per concorrere a ridurre gli errori in terapia farmacologica nell'ambito dei servizi assistenziali erogati dalle farmacie di comunità. Documento disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2189_allegato.pdf. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [4] Decreto Legislativo 153/2009, recante individuazione di nuovi servizi erogati dalle farmacie nell'ambito del servizio sanitario nazionale, a norma dell'Articolo 11 della Legge 18 giugno 2009, n. 69.
- [5] FOFI. La Federazione degli Ordini dei Farmacisti e la professione di farmacista – Documento programmatico FOFI. 26 ottobre 2006. Documento disponibile su: <http://www.ordinefarmacisti.pi.it/upload/file/Leggi%20varie/La%20Federazione%20degli%20Ordini%20dei%20Farmacisti%20e%20la%20professione%20di%20Farmacista.pdf>. Ultimo accesso il 10 settembre 2016.
- [6] Manfrin A, Thomas T, Krska J. Randomized evaluation of the Italian Medicines Use Review provided by community pharmacists using asthma as a model (RE I-MUR). BMC Health Serv Res. 2015; 15:171.
- [7] Manfrin A, Krska J, Thomas T, Federazione Ordini Farmacisti Italiani (FOFI). Valutazione randomizzata della revisione italiana dell'uso dei farmaci fornita dalla farmacia di comunità' utilizzando l'asma come modello (RE I-MUR). Riassunto esecutivo. Ottobre 2015.
- [8] Manfrin A, Tinelli M, Krska J, Thomas T, Federazione Ordini Farmacisti Italiani (FOFI). I-MUR (Medicine Use Review) efficacia e costo efficacia usando l'asma come modello. Abstract. Convegno Federazione Ordini Farmacisti Italiani (FOFI), FarmacistaPiù 2016.
- [9] Urru SA, Pasina L, Minghetti P, Giua C, for Study Group of Community Pharmacists Investigators. Role of community pharmacists in the detection of potentially inappropriate benzodiazepines prescription for insomnia. Int J Clin Pharm. 2015; 37(6):1004-8.
- [10] Pasina L, Urru SA, Minghetti P, Giua C, for Study Group of Community Pharmacists Investigators. Role of community pharmacies for the detection of potentially inappropriate xanthine oxidase inhibitor prescriptions. Drugs -Real World Outcomes. 2015; 2(1):81-86.
- [11] Pasina L, Urru SA, Mandelli S, Giua C, for Study Group of Community Pharmacists Investigators. Evidence-based and unlicensed indications for proton pump inhibitors and patients' preferences for discontinuation: a pilot study in a sample of Italian community pharmacies. J Clin Pharm Ther. 2016; 41(2):220-3.
- [12] Bisozzi M, De Bastiani R, Leopardi E, et al. La gestione condivisa dei sintomi da reflusso gastroesofageo in 10 assiomi. EDRA LSWR SpA, 2016.
- [13] Foppe van Mil JW, Schulz M, Tromp TF. Pharmaceutical care, European developments in concepts, implementation, teaching and research: a review. Pharm World and Sci. 2004; 26(6):303-11.

LA MEDICATION REVIEW: UNO STRUMENTO EFFICACE NELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Medication review: an effective tool for appropriate prescribing

Ottavia Bernocchi, Manuela Casula, Elena Tragni

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

Keywords

Medication review
Pharmaceutical care
Polypharmacy
Appropriate prescribing

Abstract

To provide best pharmaceutical care, it is important that all relevant persons are involved and work together as a healthcare team (community pharmacist, clinical pharmacist, general practitioner, and clinical nurses). The active participation of patients in treatment could help to achieve better outcomes.

Medication review is a structured, critical examination of a patient's medicines with the objective of reaching an agreement with the patient about treatment, optimizing the impact of medicines, minimizing the number of medication-related problems, and reducing waste. Medication review services are available in several countries such as in the United Kingdom (medicines use review), United States of America (medication therapy management), Australia (home medication review), Canada (MedsCheck), and New Zealand (medicines use review). Assessment of a patients' pharmacotherapy allow to check whether all indications are treated appropriately, whether the medication treatment is effective and safe, and whether a patient is adhering to the proposed therapy; in several examples this intervention has reduced the mean cost per patient of prescribing. In Italy medication review could be more effectively in the future.

Introduzione

La medication review come strumento di gestione delle terapie richiede la stretta collaborazione di tutte le figure sanitarie.

Il consumo di farmaci è in continuo aumento, specie nella popolazione anziana. Quattro quinti degli over 75enni assume almeno un farmaco e il 36% ne assume almeno quattro. All'interno di questo quadro generale si riscontrano diverse problematiche: più del 50% dei farmaci non sono assunti secondo le indicazioni del medico; molti dei farmaci prescritti possono causare problemi al paziente e le reazioni avverse ad essi associate possono portare, nel 5-10% dei casi, ad ospedalizzazioni evitabili. Zermansky nel 1990 è stato il primo a porre l'attenzione sulla necessità, nel contesto dell'assistenza sanitaria di base, di monitorare e rivalutare periodicamente il piano terapeutico dei pazienti, in particolare dei pazienti in politerapia [1]. La **Figura 1** delinea un vero e proprio *medication pathway* utile per identificare le fasi (*) in cui potrebbe essere condotta la *medication review* [2].

La *medication review* è una valutazione strutturata e critica di tutti i farmaci assunti dal paziente al fine di ottimizzarne l'impiego, minimizzare i problemi collegati al loro utilizzo e ridurre gli sprechi in termini di spesa sanitaria [2]. Obiettivo della *medication review* è di valutare:

- 1) l'appropriatezza della terapia rispetto al quadro patologico generale del paziente, utilizzando appositi indicatori o strumenti, come i criteri di Beers, gli START/STOPP o il *medication appropriateness index* (MAI);
- 2) l'efficacia e la costo-efficacia della scelta terapeutica;
- 3) le potenziali interazioni farmacologiche e le potenziali reazioni avverse da farmaco;
- 4) il livello di aderenza alla terapia;

Corrispondenza: Ottavia Bernocchi. Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano. Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano. E-mail: ottavia.b88@gmail.com

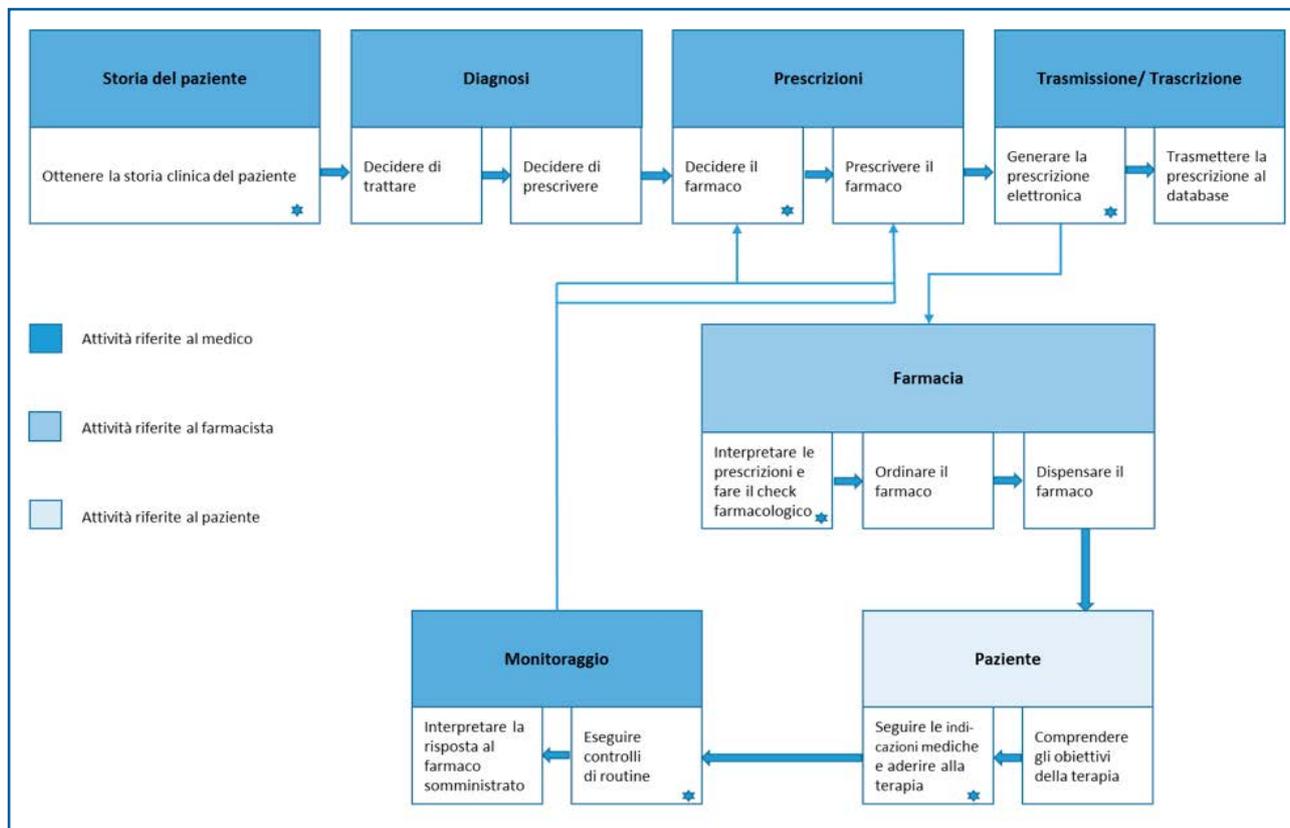


Figura 1 Medication Patway delineato sul sistema sanitario americano. Modificata da NHS, 2008 [2].

5) il grado di concordanza tra diagnosi e terapia, tenendo conto anche dell'eventuale ricorso a farmaci *over-the-counter* e altri tipi di prodotti (ad esempio nutraceutici o integratori), dello stile di vita e degli interventi di tipo non medico. Inoltre la *medication review* può essere vista come un intervento di tipo educativo per supportare e migliorare la conoscenza dei pazienti sui farmaci che stanno assumendo, la compliance alle indicazioni del medico e l'aderenza alle terapie croniche. La revisione dei medicinali dovrebbe anche permettere di verificare se tutti farmaci prescritti sono necessari e sicuri per il paziente, se non sono presenti duplicati terapeutici, se può essere messa in atto una de-prescrizione [1].

Punto cruciale è come individuare in modo sistematico i pazienti che dovrebbero usufruire del servizio di revisione delle terapie. Secondo il *General Medical Services Contract* inglese la *medication review* dovrebbe essere fatta ogni 15 mesi nel caso di pazienti in terapia cronica e dovrebbe essere anticipata ogni volta che si verificano delle modifiche nei dosaggi o nelle terapie [3]. Il *National Service Framework for Older People* inglese suggerisce la revisione una volta all'anno per tutte le persone con più di 75 anni, oppure ogni 6 mesi per i pazienti con più di 75 anni e che assumono almeno 4 farmaci [4]. In particolare nei pazienti anziani le funzioni fisiologiche e i bisogni variano nel corso del tempo; di conseguenza, in questi pazienti, sarebbe necessaria una revisione continua delle terapie farmacologiche. Secondo la *Room for Review* britannica dovrebbero essere seguiti con particolare attenzione i pazienti che assumono quotidianamente almeno 4 farmaci, che seguono una terapia complessa, che sono stati dimessi recentemente dall'ospedale, che sono stati trasferiti nelle case di riposo, che sono soggetti a frequenti ospedalizzazioni, che sono affetti da multimorbilità, che assumono farmaci ad alto rischio, che hanno avuto reazioni avverse a farmaci, che hanno una ridotta aderenza alla terapia, che hanno un'elevata incidenza di automedicazione e che hanno assunto per lunghi periodi farmaci psicotropi [5].

Un altro punto cruciale è identificare chi deve eseguire la *medication review*. La revisione delle terapie può essere realizzata da medici, farmacisti (ospedalieri e di comunità) ed infermieri, purché abbiano competenze di tipo clinico e terapeutico per poter attuare la

revisione dei medicinali; non è necessario che sia svolta *face to face* con il paziente, ma può essere fatta anche basandosi semplicemente sull'elenco delle prescrizioni [5]. D'altra parte, i professionisti sanitari hanno riportato alcuni impedimenti pratici, primo tra tutti la mancanza di tempo. Uno studio del 2009 ha descritto le procedure utilizzate dai medici di medicina generale per revisionare le terapie farmacologiche dei pazienti durante le visite ambulatoriali [6]. È stata eseguita un'analisi qualitativa delle registrazioni audio delle conversazioni avvenute tra medici di medicina generale e pazienti, da cui è emerso che i medici utilizzano tre differenti approcci: (1) cercare di ottenere dal paziente la lista dei farmaci che sta assumendo; (2) indagare con domande come sono gestite le terapie da parte del paziente; (3) discutere in modo costruttivo con il paziente circa i farmaci che gli sono stati prescritti. Dal lavoro è emerso che solo il 32% dei medici esegue di routine la revisione delle terapie dei pazienti in terapia cronica. Il medico non riesce a revisionare periodicamente il piano terapeutico dei pazienti, spesso per mancanza di tempo. Di conseguenza potrebbe essere fondamentale in questo contesto l'intervento del farmacista di comunità, che dovrebbe comunque collaborare con il medico di medicina generale [6]. Per far sì che il servizio di revisione sia efficace, è necessario che i pazienti vengano adeguatamente informati in merito a cos'è la *medication review*, in cosa consiste, quali vantaggi si possono ottenere da questo servizio e come ci si debba preparare. Prima di sottoporsi alla revisione dei medicinali i pazienti dovrebbero stilare una lista dei nomi dei farmaci che stanno assumendo dietro prescrizione medica (medico di medicina generale e/o medico specialista), ma anche dei farmaci da automedicazione, fitoterapici, integratori alimentari etc.; nel caso in cui il paziente non fosse autosufficiente è richiesto l'aiuto di chi lo accudisce [5]. Va specificato che il colloquio è confidenziale e il paziente può esprimere apertamente i suoi dubbi in merito all'uso dei medicinali che gli sono stati prescritti [2].

Tipologie di medication review

Tra i tre tipi di medication review, la clinical medication review è la tipologia più completa e approfondita di revisione delle terapie farmacologiche.

Esistono tre tipi di *medication review* in funzione degli scopi che sono stati prefissati, delle informazioni utilizzate e delle persone coinvolte. Questa classificazione è stata elaborata da Clyne e collaboratori nel 2008 [2].

1. La *prescription review* è l'approccio più semplice e consiste nel rivedere l'elenco dei farmaci assunti da un determinato paziente, allo scopo ad esempio di evidenziare eventuali inapproprietezze consistenti in prescrizioni di farmaci potenzialmente interagenti, duplicazioni terapeutiche non necessarie e farmaci inappropriati per l'età del soggetto. Questa valutazione richiede solo l'informazione relativa ai farmaci assunti. La revisione può essere condotta da un esperto, ad esempio da un medico o da un farmacista, anche in assenza del paziente.
2. Il secondo tipo di revisione, *concordance and compliance review*, ha invece per protagonisti il medico e il paziente: la valutazione delle terapie viene fatta tenendo presente necessità, preferenze e priorità del paziente stesso. Questo processo può costituire un'importante fase di condivisione e partecipazione del paziente alla propria terapia, con il duplice vantaggio da un lato di personalizzare l'approccio terapeutico e dall'altro di potenziare l'aderenza alla terapia. È anche un apprezzabile momento formativo, in cui il paziente ha la possibilità di porre domande e mettere in evidenza i problemi relativi all'utilizzo dei farmaci. Eventuali cambiamenti che derivino dalla revisione devono essere concordati, accettati dal paziente e poi monitorati.
3. Una terza possibilità è la *clinical medication review*, una vera e propria revisione clinica, che valuta i farmaci prescritti in funzione del quadro fisio-patologico del paziente. In quest'ottica, risulta molto efficace la collaborazione tra il medico, che conosce le condizioni del paziente e le motivazioni alla base delle prescrizioni effettuate, e il farmacista, che può fornire supporto farmacologico per la rilevazione di situazioni potenzialmente inappropriate e suggerire alternative terapeutiche, avendo anche a disposizione i dati biochimici dei pazienti.

Diversi sono i form standardizzati e validati utilizzati per la *medication review*; un esempio è riportato in **Figura 2**. Il medico o il farmacista raccolgono l'elenco dei farmaci e di altri presidi terapeutici prescritti o non prescritti, le date di inizio delle terapie, le indicazioni terapeutiche, i dati biochimici, il grado di aderenza alle singole terapie; inoltre nel form sono raccolte anche informazioni riguardanti consumo di alcol, fumo e dieta.

Figura 2 Esempio di form per la *medication review* [5].

Sample Medication Review Form						
Name.....		DOB.....				
Doctor.....		Pharmacist.....				
Date.....						
Past medical history					Allergies	
Reason for review.....Patient present/not present.....Read code						
Medication	Date started	Indication (Contraindicated?)	Previous therapy for this indication/notes/interactions	Compliance Good/Poor	Monitoring Date	Value Add/tick OK
1.					BP	
2.					Chol	
3.					HDL/LDL/TG	
4.					U&Es	
5.					LFTs	
6.					FBC	
7.					BG/HBA ₁ C	
8.					TFTs	
9.					Pulse	
10.					Other	
11.						
Understands purpose of meds?		Buying any meds OTC?		Any difficulties taking meds?		
Believes meds working?		Experiencing side effects?		Any difficulties obtaining meds?		
Any untreated problems?		Make one thing better?		Reminder chart issued?		
Smoking status		Diet advice given		Alcohol advice given		

Il processo di *medication review* può essere strutturato secondo l'approccio delle 7 fasi successive, come riportato nella Guida alla politerapia 2015 del *National Health Service* (**Tabella 1**) [7].

Tabella 1 *Medication review*: approccio a 7 step. Modificato da *Polypharmacy Guidance 2015* [7].

Dominio	Step	Processo
<i>Scopi</i>	1 - Identificare gli obiettivi della terapia farmacologica	Rivedere la diagnosi e identificare gli obiettivi terapeutici in funzione di - trattamento di comorbidità - prevenzione di futuri problemi di salute
<i>Bisogni</i>	2 - Identificare le terapie necessarie	Identificare i farmaci essenziali (Che non possono essere interrotti senza il consulto di uno specialista)
	3 - Identificare le terapie non necessarie	Identificare e valutare la necessità di farmaci - con indicazioni temporanee - assunti in dosi superiori a quelle normali di mantenimento - con benefici limitati specificamente per la condizione o per il paziente
<i>Efficacia</i>	4 - Verificare il raggiungimento degli obiettivi terapeutici	Identificare la necessità di integrare/intensificare la terapia per raggiungere gli obiettivi di trattamento (controllo dei sintomi, target clinici o biochimici, prevenzione della progressione o della esacerbazione della malattia)
<i>Sicurezza</i>	5 - Valutare il profilo di rischio della terapia nel paziente	Identificare i rischi valutando interazioni farmaco-farmaco o farmaco-malattia Monitorare il paziente rilevare reazioni avverse
<i>Costo-efficacia</i>	6 - Valutare la costo-efficacia del trattamento	Identificare terapie costose non necessarie, considerando ove possibile alternative più costo-efficaci
<i>Aderenza</i>	7 - Valutare il grado di aderenza intenzionale o non intenzionale alla terapia	Valutare insieme al paziente la terapia Verificare che il paziente segua attivamente e correttamente la terapia

La medication review nel contesto europeo e internazionale

In Gran Bretagna, Stati Uniti, Australia e Nuova Zelanda la medication review è un servizio ormai radicato nel servizio sanitario nazionale.

Al 2014, due terzi degli Stati europei avevano attivato, a livello istituzionale, almeno un tipo di *medication review*, dimostrando quindi che questo servizio sta diventando piano piano sempre più importante per i sistemi sanitari europei. Il tipo 1 e il tipo 2 sono quelli più comuni, mentre la *clinical medication review*, richiedendo anche gli esami biochimici e i dati clinici, oltre che una cooperazione stretta tra medico di medicina generale e farmacista, è più rara [8].

In quest'ottica, la Gran Bretagna si è sicuramente dimostrata all'avanguardia. Negli ospedali inglesi fin dagli anni '80, i farmacisti ospedalieri revisionavano gli schemi terapeutici e i consigli dati dai medici ai pazienti prima della dimissione. Successivamente, sempre in Inghilterra, i farmacisti di comunità hanno iniziato a rivestire un ruolo sempre più clinico portando anche a livello dell'assistenza sanitaria locale la pratica della *medication review*. Negli anni '90 in Scozia sono stati messi a punto i primi esempi di un approccio robusto e sistematico di revisione dei medicinali nel contesto dell'assistenza sanitaria locale. La *medication review* è stata inclusa nel contratto del *General Medical Services* del 2004 e i farmacisti di comunità in Inghilterra e in Galles hanno iniziato a praticare la revisione dell'uso dei medicinali (*medicine use review*, MUR) dal 2005, mentre in Scozia dal 2010 è stato introdotto il *chronic medication service*.

Il MUR è una particolare applicazione della *concordance and compliance review*, e rappresenta un servizio fornito dalle farmacie territoriali focalizzato su quanto i pazienti conoscono i farmaci che assumono e sull'uso che ne fanno. Il MUR consiste in un'intervista nella quale il farmacista si accerta se il paziente segue le indicazioni del medico oppure se dimentica di assumere i medicinali prescritti, se riesce ad usarli correttamente, se incontra difficoltà (ad esempio a rispettare gli orari di somministrazione), se ha avuto reazioni avverse in seguito alla somministrazione dei medicinali prescritti e se assume altri medicinali o prodotti nutraceutici che possono interferire con la sua patologia e con le terapie che sta assumendo. Nel caso in cui il farmacista rilevi eventuali criticità deve supportare il paziente fornendogli le giuste indicazioni e deve provvedere ad informare il medico curante. In **Tabella 2** sono riportate alcune delle domande, standardizzate e validate, suggerite per il MUR. Si tratta di domande volte ad indagare non solo il tipo di terapie che stanno seguendo i pazienti ma anche eventuali problemi connessi all'utilizzo dei farmaci [9].

Tabella 2 Domande suggerite per il MUR. *Modificato da NHS, 2013* [9].

1 - I farmaci che sta assumendo le sono stati prescritti dal medico o sono farmaci da automedicazione?
2 - Come assume i farmaci che le sono stati prescritti?
3 - Ha avuto qualche problema nell'assumerli?
4 - Pensa che le terapie che sta seguendo stiano funzionando?
5 - Si sono verificate reazioni avverse o indesiderate dopo aver assunto i farmaci che le sono stati prescritti?
6 - Ha mai dimenticato di assumere i farmaci che le sono stati prescritti? Le è mai capitato di assumere i farmaci in un momento diverso da quello che le era stato indicato? Perché?
7 - Ha bisogno di avere altre informazioni in merito ai farmaci che sta assumendo?

I farmacisti devono essere precedentemente formati; inoltre, nelle loro farmacie, devono avere aree apposite dove poter erogare questi servizi che vengono remunerati dallo stato. La **Tabella 3** mostra i servizi attualmente forniti dal *National Health Service* [1].

Tabella 3 La *Medication Review* nel *National Health Service* britannico. *Modificato da Blenkinsopp et al., 2012* [1].

Tipo di Medication Review	Operatore	Scopo
Medicine Use Review (MUR)	Farmacista di comunità (Inghilterra e Scozia)	Aiutare i pazienti a migliorare l'uso dei farmaci, la loro conoscenza in merito ad essi
Dispensing review of use of medicines (DRUM)	Medico di medicina generale e farmacista di comunità	Aiutare i pazienti a capire le terapie e ad identificare i problemi connessi all'utilizzo dei farmaci
Chronic medication service (CMR)	Farmacista di comunità (Scozia)	Assistenza farmaceutica per i pazienti con patologie croniche, per potenziare la loro conoscenza in merito alle terapie che stanno seguendo ed ottimizzare i risultati della terapia
Comprehensive medication review (Hospital)	Farmacista ospedaliero	Identificare i rischi valutando interazioni farmaco-farmaco o farmaco-malattia Monitorare il paziente e rilevare reazioni avverse
Clinical Medication Review	Medico di medicina generale e farmacista di comunità	Identificare terapie costose non necessarie, considerando ove possibile alternative più costo-efficaci

Diversi studi hanno rilevato impatti positivi del MUR in termini di riduzione delle problematiche relative ai farmaci, riduzione di numero delle dosi, aumento dell'appropriatezza prescrittiva, aumento dell'aderenza terapeutica e riduzione dei costi [10]. Negli Stati Uniti è stato sviluppato nel 2004 il *medication therapy management* (MTM), un insieme di servizi forniti dai farmacisti per ottimizzare gli esiti terapeutici dei pazienti. L'MTM comprende la *medication therapy review*, il supporto alla gestione delle patologie e delle terapie, la farmacovigilanza ed altri servizi [11]. In Australia nel 2001 è stata introdotta la *home medicines review* per migliorare l'impiego dei farmaci, ridurre i problemi connessi al loro utilizzo ed aiutare i pazienti a capire e gestire meglio le terapie. La revisione dei piani terapeutici viene fatta da un farmacista accreditato direttamente a casa del paziente e richiede la cooperazione con altri operatori sanitari, dalle infermiere alle badanti [12]. Nel 2007, il governo neozelandese ha sottolineato l'importanza di migliorare l'uso dei farmaci con una strategia mirata. Anche in Nuova Zelanda il MUR è un servizio fornito dalle farmacie di comunità [13]. In Italia la *medication review* non è così affermata come in Gran Bretagna, Australia e Nuova Zelanda, infatti non è riconosciuta come servizio erogato dal sistema sanitario nazionale. Lo studio italiano RE I-MUR (valutazione randomizzata dell'*italian medicine use review*) realizzato dalla Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani (FOFI) in collaborazione con la *Medway school of Pharmacy, University of Kent*, è, per ora, l'unico esempio di applicazione sul territorio nazionale della *medicine use review* nel contesto italiano [14].

Efficacia clinica della medication review

La medication review permette di risolvere i problemi connessi all'utilizzo dei farmaci e di diminuire i costi sanitari.

Vi sono buone evidenze che la *medication review* possa migliorare la politerapia, indirizzare verso la scelta di farmaci più appropriati per il singolo paziente e ridurre i problemi connessi all'utilizzo dei farmaci [15-18]. Nel lavoro di Geurts del 2016, la *clinical medication review* seguita da una ridefinizione del piano terapeutico sviluppato in collaborazione tra medico di medicina generale e farmacista (gruppo di intervento), dopo un anno di follow-up ha permesso di identificare e risolvere il 47,2% dei problemi connessi all'utilizzo dei farmaci (ad esempio terapia farmacologica inefficace, reazioni avverse, dosaggio troppo basso, aderenza al trattamento, ecc.), rispetto al gruppo controllo che non ha ricevuto la *medication review* [19]. I risultati di una revisione sistematica hanno mostrato come la *medication review* possa migliorare la conoscenza dei farmaci da parte dei pazienti e aumentare la loro aderenza alla terapia, ma qualora si considerino gli *end point hard* non riduca la mortalità o il numero delle ospedalizzazioni, non è risultato statisticamente significativo l'effetto della *medication review* su tutte le cause di mortalità $RR=0.96$. Sono diversi però i limiti di questa revisione sistematica, ad esempio l'eterogeneità dei trial inclusi e l'assenza per alcuni trial dei dati riferiti agli *end point hard* (per la mortalità i dati sono presenti in 22 lavori su 32) [20].

Le stesse conclusioni, ossia riduzione delle prescrizioni inappropriate e necessità di studi aggiuntivi per dimostrare i benefici su *end point hard* e i risparmi per il sistema sanitario nazionale, si ottengono anche quando si è nel contesto ospedaliero o delle case di riposo per anziani [21]. In una recente revisione Cochrane di studi condotti nelle case di riposo si è visto come la *medication review* sia risultata utile nel migliorare l'appropriatezza prescrittiva e per identificare, e di conseguenza risolvere, i problemi connessi all'uso dei farmaci; tuttavia non sono stati rilevati risultati consistenti per quanto riguarda gli *outcome* clinici [22]. Unica eccezione sono i risultati di una revisione inglese che ha mostrato come la *medication review* condotta dal farmacista nelle case di riposo abbia diminuito il numero di cadute dei degenti [16].

Un recente studio inglese, PINCER, ha paragonato l'effetto di un semplice feedback (gruppo controllo) dato dal farmacista ai medici di medicina generale con un intervento di informazione più complesso che prevedeva anche un incontro tra farmacista, medico di medicina generale e suo team (gruppo di intervento) [23]. Nel gruppo di intervento si è verificata una riduzione delle prescrizioni inappropriate di FANS, β -bloccanti e ACE-inibitori nei 6 mesi immediatamente dopo l'intervento, e di conseguenza si è verificata anche una riduzione dei costi della spesa sanitaria dovuti agli errori prescrittivi [23].

Il trial randomizzato e controllato *Community Pharmacy Medicine Management* ha valutato gli effetti della *medication review* su indicatori clinici in pazienti affetti da patologia coronarica: 1493 pazienti, 62 farmacisti di comunità e 164 medici di medicina generale. Il piano terapeutico è stato revisionato dai farmacisti in farmacia secondo un modello simile al MUR. Nonostante i pazienti fossero soddisfatti di questo servizio, non sono stati però riscontrati miglioramenti degli indicatori clinici di patologia [24]. In un trial randomizzato e controllato neozelandese è stato visto che la *medication review* condotta dai farmacisti di comunità ha migliorato l'appropriatezza valutata come *medication appropriateness index* nel gruppo di intervento, rispetto al gruppo controllo in cui non è stata fatta la revisione delle terapie farmacologiche. Solo il 39% dei 44 farmacisti coinvolti nello studio ha fornito dati adeguati, limitando così la possibilità di generalizzare lo studio [25].

L'analisi dei dati raccolti nell'ambito dello studio italiano RE I-MUR sui farmaci antiasmatici ha rivelato che dopo l'intervento del farmacista che forniva il servizio la percentuale dei pazienti con asma controllata è aumentata dal 43,7% al 54,4%, un incremento percentuale pari al 25%. Inoltre è migliorata anche l'aderenza alla terapia, con un incremento del 37,8%. Di conseguenza è migliorato lo stato di salute, dato confermato in tutte le regioni e per tutte le fasce di età, e sono diminuiti i costi sanitari determinati dalla malattia, a cominciare da quelli relativi ad accessi al pronto soccorso e a ricoveri [14].

Una revisione sistematica del 2012 ha analizzato i benefici che i pazienti possono ottenere dalla *medication review* condotta in cooperazione tra medico di medicina generale e farmacista di comunità [26]. Sono state incluse nella review 80 pubblicazioni su differenti interventi nei quali farmacista e medico di medicina generale hanno collaborato per migliorare la salute dei pazienti. Solo 9 studi hanno però analizzato *end point hard*, come ad esempio la riospedalizzazione. Nella **Tabella 4** sono riportati alcuni dei lavori compresi nella revisione in cui l'intervento messo in atto era la *medication review*. I risultati ottenuti sono diversi e non sempre statisticamente significativi, per questo sono necessari studi aggiuntivi [26].

Tabella 4 Articoli compresi nella review. *Modificato da Geurts et al., 2012* [26].

Paese e referenza	Disegno dello studio	Pazienti	Tipo di intervento	End point
New Zealand. Bryant LJM et al.; (2011)	Trial randomizzato e controllato, 26 farmacisti di comunità e 63 medici medicina generale, 12 mesi	Pazienti di almeno 65 anni con almeno 5 farmaci prescritti (n=269 gruppo intervento; 229 gruppo controllo)	Clinical medication review	Differenze non significative nella qualità della vita; miglioramento del MAI score dopo 6 mesi
Olanda. Denneboom W et al. (2007)	Trial randomizzato e controllato, 28 farmacisti di comunità e 77 medici di medicina generale	Pazienti con almeno 75 anni e che hanno almeno 5 prescrizioni di farmaci	Medication review condotta dal farmacista di comunità, successivo feedback inviato al medico di medicina generale o colloquio tra farmacista e medico	Il colloquio diretto farmacista-medico conduce ad un miglioramento del piano terapeutico rispetto al feedback scritto
USA. Harris IM et al. (2009)	Studio di coorte prospettico e osservazionale	Utilizzatori di ≤5 farmaci, condizioni di multimorbidità (n=92)	Medication review	Problemi connessi all'uso di farmaci riscontrati nel 90% dei pazienti. Miglioramento dello status clinico nel 45% dei pazienti
Olanda. Kwint HF et al. (2003)	Studio di intervento, 1 centro assistenziale (dal 27 febbraio al 30 settembre 2002)	Pazienti che hanno almeno una prescrizione ripetuta (n=6559)	Monitoraggio delle prescrizioni ripetute in collaborazione tra farmacista e medico di base	Problemi connessi all'uso dei farmaci nel 17% delle prescrizioni. Monitoraggio delle prescrizioni in collaborazione tra farmacista e medico di base
Olanda. Kwint HF et al. (2011)	Studio randomizzato e controllato, 6 farmacie di comunità (da ottobre 2007 a febbraio 2008)	Pazienti di almeno 65 anni che assumono almeno 5 farmaci, che vivono a casa (n=63 gruppo di intervento; n=55 gruppo di controllo)	Medication review fatta dal medico di medicina generale e dai farmacisti (2 farmacisti indipendenti)	Aumento del numero di cambi di terapia. Diminuzione del numero medio di problemi connessi all'utilizzo dei farmaci
Gran Bretagna. RESPECT trial team (2010)	Trial randomizzato e controllato, 24 medici di medicina generale e 62 farmacie (da maggio 2002 a settembre 2005)	Pazienti di almeno 75 anni e che assumono almeno 5 farmaci (n=760)	I farmacisti intervistano i pazienti e ne modificano il piano terapeutico in collaborazione con i medici di medicina generale, medication review fatta mensilmente	Non vi è impatto sul MAI score, non vi è un peggioramento della qualità della vita
Canada. Villeneuve J et al. (2010)	Trial a cluster, randomizzato controllato e in aperto, 15 cluster di medici (77 in totale) e farmacisti (totale 108)	Pazienti con dislipidemia (n=108 gruppo intervento; n=117 gruppo di controllo)	Gruppo di collaborazione	Non vi sono effetti significativi sui livelli di LDL e sugli altri fattori di rischio cardiovascolari

L'*home medicines review* in Australia è oggetto di diversi studi che hanno dimostrato come questo servizio sia in grado di prevenire, individuare e risolvere i problemi connessi all'utilizzo dei farmaci. Lo studio di Castelino e collaboratori del 2010 ha dimostrato come l'*home medicines review* possa migliorare l'indice MAI di appropriatezza prescrittiva da $18,6 \pm 11,3$ a $9,3 \pm 7,5$ [27]. Diversi studi di coorte su veterani australiani hanno mostrato una riduzione nelle ospedalizzazioni associate all'insufficienza cardiaca (del 45% nello studio di Roughead del 2009 [28]) o all'assunzione di warfarin [29-31].

Per quanto riguarda la costo-efficacia della *medication review* nell'ambito dello studio italiano RE I-MUR è stata fatta un'analisi di sensibilità al fine di poter valutare il potenziale risparmio e il ritorno dell'investimento (ROI) per il servizio sanitario nazionale italiano che il servizio professionale I-MUR può generare. L'analisi condotta si è basata sulla valutazione della differenza dei costi sanitari dei pazienti, prima e dopo il servizio RE I-MUR, collegandoli al punteggio dell'*asthma control test* ottenuto. Il calcolo effettuato ha dimostrato che l'entità del risparmio generato dai farmacisti nello studio condotto varia da 76,636 a 262,332 € e il risparmio calcolato per singolo paziente varia fra 87 a 297 €. Il ROI fornito dal servizio I-MUR è stato calcolato essere fra il 44% e il 395% [14].

Il lavoro di Desborough e collaboratori del 2011 ha condotto una valutazione economica del servizio di *medication review* fornito dai farmacisti di comunità. A 6 mesi dall'intervento il costo medio delle prescrizioni per pazienti era sceso da 2190 £ a 1883 £ e il risparmio medio per paziente è stato di 307£ [32].

Nello studio di Zermansky e collaboratori del 2002 si è osservato un aumento dei costi per le prescrizioni sia nel gruppo controllo (in cui non è stata fatta la *medication review*) sia nel gruppo di intervento (in cui è stata fatta la revisione delle terapie da parte del farmacista), anche se nel gruppo intervento la crescita è stata minore (1,80 £ vs 6,53 £) [33].

Medication review e deprescribing

Sta assumendo una rilevanza sempre maggiore l'insieme dei processi che porta alla sospensione sicura ed efficace dei farmaci inappropriati.

Nel servizio sanitario inglese, australiano, neozelandese e americano la *medication review* è un servizio ben radicato. In Inghilterra e in Galles il farmacista di comunità è coinvolto anche nella revisione del piano terapeutico dei pazienti dimessi dall'ospedale.

Nonostante i risultati degli studi non siano ancora conclusivi per quanto riguarda i possibili vantaggi e svantaggi, una revisione complessiva di tutte le terapie dei pazienti sulla base di indicazione terapeutica, efficacia, sicurezza ed aderenza può essere utile per individuare eventuali errori prescrittivi o problemi connessi all'assunzione dei farmaci e suggerire ambiti della terapia potenzialmente migliorabili. In alcuni casi, la logica conseguenza è un aggiustamento del dosaggio dei farmaci prescritti; in altri, può essere la completa eliminazione di uno o più medicinali tra quelli che il paziente assume. Questa procedura (*deprescribing*) deve però essere condotta dai professionisti sanitari con molta attenzione. Un corretto *deprescribing* potrebbe permettere di migliorare l'appropriatezza prescrittiva e la gestione delle terapie [34]. Nei Paesi sviluppati circa il 30% dei pazienti di almeno 65 anni assume almeno 5 farmaci. La politerapia ha benefici ma può aumentare anche il rischio di reazioni avverse nelle persone anziane a causa dei cambiamenti fisiologici che si verificano nelle persone anziane e che possono modificare la farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci. Il processo di *deprescribing*, che si concretizza con l'elaborazione di un piano che gestisca l'interruzione dell'assunzione dei farmaci incominciando da quelli che hanno i minori benefici per la salute, inizia però con una revisione delle terapie, raccogliendo la lista completa dei farmaci e degli altri presidi terapeutici assunti dal paziente per farne una valutazione dell'appropriatezza in base all'indicazione terapeutica e in base alle reazioni avverse manifestate dal paziente stesso. Primo step, per procedere poi con il *deprescribing*, è quindi una revisione attenta delle terapie dei pazienti, soprattutto per i pazienti più anziani [35].

Nello studio di Garfinkel del 2010 la revisione delle terapie condotta su 70 pazienti di una casa di riposo per anziani è stata seguita da *deprescribing*, e l'88% dei pazienti ha mostrato un miglioramento complessivo del suo stato di salute [36].

Nel lavoro di Mckean del 2016 la revisione delle terapie per pazienti anziani di una casa di riposo è stata seguita da *deprescribing*, e le liste dei farmaci prescritti sono state ridotte di almeno due farmaci nell'84% dei pazienti e di almeno quattro o più farmaci nel 50% dei casi [37]. Il *deprescribing* di farmaci non necessari o farmaci che possono provocare reazioni avverse, a loro volta causa anche di ospedalizzazione, potrebbe anche rappresentare un risparmio per i sistemi sanitari. Il *deprescribing* di farmaci che hanno provocato reazioni avverse ha avuto effetti positivi sia nel migliorare la qualità della vita dei pazienti sia nel ridurre l'uso di risorse economiche non necessarie. In uno studio di Kutner e collaboratori del 2015 è stato visto che nel gruppo di pazienti idonei, l'interruzione della terapia con statine ha portato ad un miglioramento della qualità della vita McGill QOL score 7,11 vs 6,85 per il gruppo che ha continuato la terapia e ad un risparmio di 716\$ per paziente [38].

Conclusioni

La medication review potrebbe avere spazio nel servizio sanitario italiano e diventare un servizio di routine?

La revisione delle terapie può quindi potenzialmente permettere di ridurre il carico dei farmaci dei pazienti, ottimizzare le terapie migliorando il raggiungimento degli esiti clinici e ridurre la spesa per il sistema sanitario nazionale, sia perché si possono limitare i costi causati da reazioni avverse conseguenti a prescrizioni non appropriate, sia perché si potrebbe evitare di prescrivere ai pazienti farmaci non necessari. In questa prospettiva sono però necessari ulteriori studi, anche pilota, che consentano di valutare la fattibilità di queste pratiche nel contesto nazionale e di stimare l'efficacia e i vantaggi clinici ed economici, sia a livello del singolo paziente che a livello di sistema sanitario nazionale, che si potrebbero ottenere se la *medication review* venisse fatta abitualmente.

In Italia l'obiettivo futuro potrebbe essere, nell'ottica dell'attenzione sempre maggiore che il sistema sanitario italiano sta riservando ai temi del contenimento delle spese e dell'appropriatezza prescrittiva, di far diventare la *medication review* un servizio di routine. In particolare, dal momento che i medici di medicina generale sovraccaricati di lavoro hanno poco tempo da dedicare ai pazienti, potrebbe risultare preziosa la collaborazione con il farmacista di comunità in qualità di consulente del medico nella realizzazione della medication review, oppure si potrebbe anche ipotizzare la creazione di una nuova figura professionale, un farmacista predisposto a revisionare le terapie. Il decreto-legge n. 158/2012, convertito nella legge n. 189/2012 (cosiddetta "Legge Balduzzi"), ha individuato un modello di riorganizzazione delle cure primarie sul quale è ulteriormente intervenuto il Patto per la Salute 2014-2016. I rapporti tra medico di medicina generale e farmacista devono essere rafforzati tenendo conto proprio dell'evoluzione dei modelli assistenziali, nel rispetto della complementarietà dei ruoli, valorizzando e incentivando invece le forme di collaborazione e di dialogo a vantaggio del cittadino. Il farmacista potrebbe revisionare i piani terapeutici dei pazienti, e avendo accesso anche ai dati clinici e biochimici del medico di medicina generale, potrebbe più facilmente individuare eventuali punti critici e inappropriately prescrittive ed elaborare una strategia correttiva in accordo con il medico, il quale in ultima battuta potrebbe modificare il piano terapeutico dopo averne discusso con il paziente.

Bibliografia

- [1] Blenkinsopp A, Bond C, Raynor DK. Medication reviews. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74:573-580.
- [2] Clyne W, Blenkinsopp A, Seal R. A guide to medication review. NHS 2008.
- [3] NHS. Quality and outcomes framework guidance for GMS contact 2013/14.
- [4] Royal college of general practitioners. The Gold Standards framework. 2011.
- [5] Cumbria Medicines Management Team. Clinical Medication Review A practice Guide. NHS. February 2013.
- [6] Derjung M Tarn, Debora A Paterniti, Richard L Kravitz, et al. How do physicians conduct medication reviews? *J Gen Intern Med*. 2009; 24(12):1296-302.
- [7] Mair A. Polypharmacy Guidance. NHS Scotland 2015.
- [8] Bulajeva A, Labberton, Leikola S, et al. Medication Review practices in European countries. *Research in Social and administrative pharmacy* 2014; 10(5): 731-740.
- [9] NHS. Guidance on the medicines use review service. 2013.
- [10] Rassegna stampa FederFarma. Ottobre 2015.
- [11] American Pharmacists Association and national association of chain drug stores foundation. Medication therapy management in pharmacy practice: core elements of an MTM service model. 2008.
- [12] Australia Government, Department of Human Services. Home medicines review (HMR). 2012.

- [13] Pharmacy council of New Zeland. Medicines management: definition, levels, competence framework. 2006.
- [14] Manfrin A, Thomas T, Krska J. Valutazione randomizzata della revisione italiana dell'uso dei farmaci fornita nella farmacia di comunità utilizzando l'asma come modello (RE I-MUR); riassunto esecutivo ottobre 2015.
- [15] Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, et al. Clinical medication review by a pharmacist of patients on repeat prescriptions in general practice: a randomized controlled trial. *Health Technol Assess* 2002; 6(20): 1-86.
- [16] Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, et al. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes- randomized controlled trial. *Age Ageing* 2006; 35(6):586-91.
- [17] Lenaghan E, Holland R, Brooks A et al. Home-based medication review in a high risk elderly population in primary care-the POLYMED randomized controlled trial. *Age Ageing* 2007; 36(3): 292-7.
- [18] Krska J, Cromarty JA, Arris F, et al. Pharmacist led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. *Age Ageing* 2001; 30(3):205-11.
- [19] Geurts MME, Stewart RE, Brouwers JRBJ, et al. Implications of a clinical medication review and a pharmaceutical care plan of polypharmacy patient with a cardiovascular disorder. *Int j Clin Pharm*. 2016; 38: 808-815.
- [20] Holland R, Desborough J, Goodyer L, et al. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(3): 303-16.
- [21] Nishtala P, McLachlan AJ, Bell JS, et al. Psychotropic prescribing in long term care facilities: impact of medication reviews and educational interventions. *Am j Geriatr Psychiatry* 2008; 16(8):621-32.
- [22] Alldred DP, Kennedy MC, Hughes C et al. Interventions to optimize prescribing for older people in care homes. *Cochrane database Syst Rev* 2016; 2: CD009095.
- [23] Avery AJ, Rodgers s, Judith A Cantrill, et al. A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multi-center, cluster randomized, controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2012; 379(9823):1310-9.
- [24] Bond C, Principal Investigator. The community pharmacy medicines management project evaluation team. The MEDMAN study: a randomized controlled trial of community pharmacy-led medicines management for patients with coronary disease. *Fam Pract* 2007; 24(2): 189-200.
- [25] Bryant LJ, Coster G, Gamble GD, et al. The general practitioner-pharmacist collaboration (GPPC) study: a randomized controlled trial of clinical medication reviews in community pharmacy. *Int J Pharm* 2011; 19(2): 94-105.
- [26] Geurts MME, Talsma J, Brouwers JRBJ, et al. Medication review and reconciliation with cooperation between pharmacist and general practitioner and the benefit for the patient: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74(1): 16-33.
- [27] Castelio RL, Bajorek BV, Chen TF, et al. Retrospective evaluation of home medicines review by pharmacists in older australian patients using the medication appropriateness index. *Ann Pharmacother* 2010; 44(12): 1922-9.
- [28] Roughead EE, Barrat JD, Ramsay E, et al. The effectiveness of collaborative medicine reviews in delaying time to next hospitalization for heart failure patients in the practice setting: result of a choort study. *Circulation-heart failure* 2009; 2(5): 424-8.
- [29] Roughead EE, Barrat JD, Ramsaye, et al. Collaborative home medicines review delays time to next hospitalization for warfarin associated bleeding in Australian war veterans. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36(1): 27-32.
- [30] Stafford L, Stafford A, Hughes J, et al. Drug-related problems identified in post-discharge medication reviews for patients taking warfarin. *Int J Clin Pharm* 2011; 33(4):621-6.
- [31] Stafford L, Peterson GM, Bereznicki LR, et al. Clincial outcomes of a collaborative, home-based post discharge warfarin management service. *Ann Pharmacother* 2011; 45(3): 325-34.
- [32] Desborough JA, Sach T, Bhattacharya D, et al. *Int J Pharm Pract*. 2012 Feb; 20(1):41-9.
- [33] Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, et al. *Health Technol Assess*. 2002; 6(20):1-86.
- [34] Ian A Scott, Sarah NHilmer, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy, the process of deprescribing. *Jama Inter Med*. 2015; 175(5):827-834.
- [35] Bemben NM. Deprescribing: an application to medication management in older adults. *Pharmacotherapy* 2016, 36(7): 774-780.
- [36] Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010; 170(18):1648-54.
- [37] Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging* 2016; 11:857-66.
- [38] Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(5): 691-700.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Intervallo QT e terapia farmacologica

QT INTERVAL AND DRUG THERAPY
Drug and Therapeutics Bulletin
BMJ 2016; 353:i2732

RIASSUNTO

Introduzione

L'intervallo QT viene misurato su un elettrocardiogramma dall'inizio del complesso QRS fino al termine dell'onda T e rappresenta il periodo di tempo necessario al miocardio ventricolare per depolarizzarsi e ripolarizzarsi. L'intervallo varia notevolmente con età, sesso, tono simpatico e pattern diurno. Poiché il QT aumenta se la frequenza cardiaca diminuisce, le misurazioni dell'intervallo QT sono solitamente corrette per questo parametro (QTc).

Sebbene il prolungamento dell'intervallo QT sia associato a torsione di punta (TdP) e a morte cardiaca improvvisa, rappresenta un fattore predittivo imperfetto. Infatti, pazienti con QT lungo possono non avere mai avuto TdP, mentre pazienti con TdP potevano presentare un QT normale prima dell'episodio. Allo stesso modo, alcuni farmaci (ad esempio amiodarone) possono prolungare notevolmente il QT, ma sono raramente associati a TdP. Tuttavia, mediamente, ogni aumento di 10 ms del QTc è associato ad un aumento del 5-7% del rischio di sviluppare TdP, e quando il QTc assoluto è >500 ms, l'aumento del rischio di TdP è considerato rilevante, comportando la necessità di un intervento.

Condizioni che influenzano l'intervallo QT

Diverse condizioni genetiche e acquisite possono provocare il prolungamento del QT. Alcune sindromi congenite del QT lungo (LQTS), come la sindrome di Romano-Ward e la sindrome di Jervell e Lange-Nielsen, vengono da tempo associate ad alto rischio di aritmia e morte improvvisa prematura. Queste sindromi sono causate prevalentemente da mutazioni dei geni che codificano per i canali del potassio e del sodio coinvolti nella regolazione della durata del potenziale d'azione del cardiomiocita. Le mutazioni contribuiscono a una ripolarizzazione cardiaca ritardata e a un aumento del rischio di aritmia. Varianti di almeno 13 geni separati hanno dimostrato di causare LQTS, ma quelli che interessano i tipi 1-3 LQTS (KCNQ-1, KCNH-2, e SCN-5A) rappresentano circa il 90% di tutti i casi positivi al genotipo. Queste forme classiche di LQTS sono tipicamente associate a diverse morfologie anomale dell'onda T sull'elettrocardiogramma. La LQTS congenita è rara, con una prevalenza stimata di circa 1 su 2000 neonati.

Nelle forme non genetiche, i farmaci rappresentano la causa più comune di QT lungo, anche se il prolungamento del QT e la TdP indotti da farmaci restano eventi relativamente rari. La maggior parte dei farmaci che prolungano il QT agiscono attraverso l'inibizione della componente rapida della corrente rettificante tardiva del canale del potassio (IKR) (**Tabella 1**). Tuttavia, l'effetto non è specifico, in quanto non tutti i farmaci che bloccano questa corrente provocano TdP.

Tabella 1 Farmaci che possono causare il prolungamento del QT.

<i>Farmaci anti-aritmici</i>	Amiodarone, disopiramide, dronedarone, flecainide, sotalolo
<i>Altri farmaci cardiaci</i>	Ranolazine, macrolidi (es. eritromicina, claritromicina, azitromicina), chinoloni (es. levofloxacina, moxifloxacina)
<i>Antifungini</i>	Fluconazolo, ketoconazolo
<i>Agenti antimotilità e antiemetici</i>	Domperidone, granisetron, ondansetron
<i>Antimalarici</i>	Chinino, cloroquina
<i>Antistaminici</i>	Idrossizina
<i>Antipsicotici</i>	Clorpromazina, clozapina droperidolo, flufenazina, aloperidolo, olanzapina, pimozide, paliperidone, quetiapina, risperidone
<i>Antidepressivi</i>	Amitriptilina, citalopram, escitalopram, dosulepina doxepina, fluoxetina, imipramina, lofepramina
<i>Altri</i>	Metadone, antiretrovirali (es. foscarnet), inibitori della protein-chinasi (es. sorafenib, sunitinib).

Oltre ai farmaci di per se stessi, diversi fattori aumentano o amplificano il rischio di prolungamento del QT e di TdP farmaco-indotti (**Tabella 2**). La maggior parte dei casi clinici di QT lungo iatrogeno si verifica in presenza di almeno uno di questi fattori di rischio, e oltre il 70% dei casi si verifica in presenza di due o più di essi.

Tabella 2 Fattori di rischio per TdP con prolungamento del QT indotto da farmaco.

<i>Demografia</i>	Sesso femminile, età avanzata
<i>Biochimica</i>	Disturbi elettrolitici (es. ipopotassemia)
<i>Genetica</i>	Predisposizione genetica, anomalie dei canali ionici
<i>Condizioni sistemiche</i>	Danno epatico, danno renale
<i>Problemi cardiaci</i>	Sindrome del QT lungo occulta, bradicardia, prolungamento dell'intervallo QT al basale, cardioversione recente con farmaco che prolunga l'intervallo QT, malattie cardiache primarie (insufficienza cardiaca, ipertrofia ventricolare sinistra, infarto del miocardio).
<i>Terapia farmacologica</i>	Uso concomitante di più farmaci che prolungano l'intervallo QT, terapia diuretica concomitante, digossina, infusione endovenosa rapida di farmaco che prolunga il QT, alta concentrazione di farmaco che prolunga l'intervallo QT.

Minimizzare i rischi di prolungamento dell'intervallo QT farmaco-indotto

La *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* ha pubblicato una guida per monitorare l'effetto dei farmaci sul QT nelle fasi precliniche e cliniche di sviluppo del farmaco. I potenziali nuovi farmaci sono sottoposti, durante lo sviluppo preclinico, a test di interazione con il canale del potassio mediante studi in vitro e in vivo. A livello normativo, deve essere valutato attentamente il livello di prolungamento dell'intervallo QT, il rischio di aritmia pericolosa per la vita e i benefici clinici associati al farmaco. La valutazione del rischio/beneficio è influenzata dalla entità del prolungamento dell'intervallo QT/QTc, dal verificarsi dell'effetto nella maggior parte dei pazienti o solo in alcuni di essi e dall'utilità e fattibilità delle procedure di gestione del rischio. Generalmente, un prolungamento medio del QTc di 5 ms è considerato la soglia di attenzione e un prolungamento >20 ms è associato ad una sostanziale probabilità che il farmaco sia pro-aritmico. Se i farmaci che possono potenzialmente prolungare il QT offrono benefici sufficienti, il farmaco potrà essere commercializzato ma nell'elenco delle caratteristiche del prodotto dovranno essere specificati opportuni avvertimenti e requisiti di monitoraggio. Va comunque ricordato che i trial clinici, solitamente, non sono abbastanza ampi per determinare gli effetti avversi rari, compreso il potenziale pro-aritmico di un farmaco con effetti modesti sul prolungamento dell'intervallo QT. La sorveglianza post-marketing è quindi fondamentale per una valutazione continua del rischio di TdP e di aritmia cardiaca con farmaci che potenzialmente prolungano il QT. In effetti, il prolungamento dell'intervallo QT è una delle principali ragioni del ritiro di farmaci in tutto il mondo (es. astemizolo, cisapride, grepafloxacina, terfenadina e tioridazina).

Minimizzare i rischi nella pratica clinica

Esistono alcune raccomandazioni per la gestione del rischio di QT prolungato su base iatrogena. I farmaci che possono prolungare l'intervallo QT non devono essere utilizzati nei pazienti con LQTS congenita. Quando sono utilizzati nei pazienti senza LQTS ereditaria ma ad alto rischio di QT lungo, questi devono essere informati sui sintomi comuni delle aritmie cardiache, come vertigini, palpitazioni e sincope, e nel caso deve essere loro raccomandato un tempestivo consulto medico. Prima di iniziare il trattamento con un farmaco che prolunga il QT, devono essere valutati i fattori di rischio per QT lungo e il rischio complessivo di QT lungo indotto da farmaci nei pazienti. La valutazione deve includere i fattori di rischio per LQTS ereditaria e farmaci concomitanti che potrebbero interagire e aumentare il rischio di prolungamento del QT. Deve essere valutato attentamente il rapporto rischio-beneficio prima di iniziare il farmaco che prolunga il QT. Se possibile, devono essere corretti i fattori di rischio modificabili (es. anomalie elettrolitiche). Non c'è accordo su quando intraprendere il monitoraggio

ECG e il follow-up per i pazienti che hanno iniziato ad assumere farmaci potenzialmente in grado di prolungare il QT. È stato stimato che sono necessari circa 16.000 screening ECG per identificare un singolo caso di sindrome del QT lungo asintomatica. Pertanto, mentre è probabilmente impraticabile eseguire un ECG prima di prescrivere un farmaco che può prolungare il QT (in particolare nell'assistenza primaria), è prudente considerare ECG basali su specifici pazienti, in base al parere del medico. Per esempio, quando il rischio di prolungamento del QT indotto da farmaco è considerato elevato (ad esempio, quando non è possibile l'utilizzo di un farmaco alternativo non-QT lungo in un paziente ad alto rischio di prolungamento del QT farmaco-indotto), deve essere effettuato un ECG sia al basale, sia quando il farmaco aggiunto raggiunge lo stato stazionario.

Quando un farmaco che prolunga il QT è associato a QTc di 470-500 ms negli uomini, di 480-500 ms nelle donne o ad un aumento del QTc >60 ms, è consigliata una riduzione della dose o la sospensione del farmaco. Se il QTc raggiunge o supera 500 ms, il farmaco deve essere sospeso, l'ECG ripetuto e sentito il parere dello specialista.

Farmacoterapia negli anziani: la necessità di valutare l'inappropriatezza prescrittiva

Azermai M, Vander Stichele RR, Elseviers MM
**QUALITY OF PHARMACOTHERAPY IN OLD AGE: FOCUS
 ON LISTS OF POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATIONS
 (PIMS): CONSENSUS STATEMENTS FROM THE EUROPEAN
 SCIENCE FOUNDATION EXPLORATORY WORKSHOP**
Eur J Clin Pharmacol 2016; 72:897-904

RIASSUNTO

Introduzione

L'ottimizzazione della terapia è essenziale quando ci si prende cura di un paziente anziano, data la sua complessità e il maggior rischio di inappropriatezza ed effetti avversi. Il processo di prescrizione medica è complesso e include diversi passaggi critici: decidere se un farmaco è indicato, scegliere il farmaco migliore nella terapia, determinare la dose, programmare quella appropriata in base allo stato fisiologico del paziente, monitorare l'efficacia e la tossicità, educare il paziente riguardo gli effetti indesiderati e l'eventuale necessità di un nuovo consulto medico. La farmacoterapia negli anziani deve essere valutata nel contesto del processo di invecchiamento, tenendo in considerazione l'importanza di multimorbilità, disabilità, fragilità e cambiamento degli obiettivi di cura. Diverse caratteristiche proprie dell'invecchiamento influenzano infatti in modo diretto la prescrizione e il regime terapeutico appropriato in età geriatrica.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati molteplici strumenti che possono essere utili ai medici nella valutazione della prescrizione. Essi sono spesso classificati in misure implicite o esplicite. Le misure implicite sono basate sul parere (soggettivo) di chi valuta, sono specifiche per il singolo paziente e riescono a considerare l'intero regime terapeutico. Un esempio è la *medication review* (revisione delle terapie) utilizzando l'indice MAI (*medication appropriateness index*, un indicatore composto da 10 criteri impliciti relativi all'adeguatezza del farmaco in funzione dell'indicazione, della scelta del dosaggio e della durata, della presenza di duplicati terapeutici). Le misure implicite richiedono molto tempo e un alto grado di abilità da parte del valutatore. Le misure esplicite sono invece basate su liste predefinite, variamente ampie, di criteri orientati al farmaco e/o alla malattia (ad es. liste di Beers, STOPP-START, PRISCUS e NORGE). Questi criteri espliciti sono sviluppati principalmente partendo da revisioni pubblicate e/o dal consenso tra esperti. Non sono basati su domande, ma sono piuttosto formulati come algoritmi utilizzati per verificare i requisiti che identificano farmaci potenzialmente inappropriate (*potentially inappropriate medication*, PIM). Questi farmaci possono essere definiti come "farmaci che non hanno chiara indicazione basata sull'evidenza, comportano un rischio elevato di effetti indesiderati o

non sono costo-efficaci". Gli elenchi di PIM sono stati utilizzati nella valutazione sia della terapia farmacologica di singoli pazienti che della qualità complessiva delle cure nei contesti sanitari. I principali ostacoli ad un uso più generalizzato di questi strumenti nella pratica quotidiana sono l'adattabilità ai contesti nazionali, diversi in termini di farmaci commercializzati e/o disponibili, l'idoneità ad analisi elettroniche automatiche e l'accesso a informazioni cliniche di alta qualità nelle cartelle cliniche elettroniche. La *European Science Foundation* ha recentemente promosso un workshop esplorativo allo scopo di definire i requisiti per la valutazione di routine della qualità della terapia farmacologica.

Conceptual framework

Il miglioramento della qualità della terapia farmacologica in età avanzata può essere considerato in ogni fase del processo di gestione dei farmaci (prescrizione, trascrizione, erogazione, preparazione e somministrazione dei farmaci e monitoraggio dei loro effetti).

Esiste un problema terminologico in questo campo: concetti come "eventi avversi", "eventi avversi legati ai farmaci", "effetti avversi" e "reazioni avverse da farmaco" sono utilizzati come sinonimi, mentre altri come "effetto farmacologico", "fallimento terapeutico", "prescrizione inappropriata" ed "errori terapeutici" sono stati definiti da diversi autori in differenti modi. Altri concetti chiave da sottolineare sono la prescrizione razionale e la medicina basata sull'evidenza. Nel 1985 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito che l'uso razionale dei farmaci si raggiunge quando "i pazienti ricevono farmaci appropriati alle loro necessità cliniche, in dosi che soddisfano le loro esigenze individuali, per un adeguato periodo di tempo e al costo più basso per se stessi e per la loro comunità". Nel 1996, la medicina basata sull'evidenza è stata definita come "l'utilizzo coscienzioso, esplicito e giudizioso della migliore evidenza disponibile per assumere decisioni sulla cura del singolo paziente. Ciò significa integrare la competenza clinica individuale con le migliori evidenze cliniche disponibili dalla ricerca sistematica".

Durante la conferenza è stato discusso come integrare questi concetti. Va anzitutto fatta una distinzione tra scelta problematica della terapia farmacologica ed esecuzione problematica della terapia farmacologica scelta. La prima si riferisce alla valutazione tradizionale della qualità della prescrizione come uso improprio, uso eccessivo o sottoutilizzo. La seconda si riferisce ai campi di ricerca relativi ad aderenza, errori terapeutici e gestione dei farmaci (compresi monitoraggio e documentazione della terapia). Ci dovrebbe essere un follow-up costante e frequente con la rivalutazione dei risultati terapeutici, dei regimi posologici e del rapporto rischio-beneficio, in particolare quando i farmaci sono aggiunti o eliminati, quando insorgono nuovi sintomi/patologie o quando i problemi diventano cronici. Il processo decisionale dovrebbe essere condiviso con attenzione alle preferenze del paziente e a priorità, necessità e qualità, e con eventuale adattamento degli obiettivi di trattamento.

Miglioramenti della terapia farmacologica in età avanzata possono essere ottenuti promuovendo un approccio multidisciplinare a più fasi, che includa medici, farmacologi clinici, farmacisti e infermieri. Insieme essi possono gestire una valutazione continua del profilo rischio-beneficio e della qualità di vita ed effettuare revisioni ricorrenti delle terapie. Anche la de-prescrizione dovrebbe essere considerata in un contesto multidisciplinare come una prerogativa preziosa della qualità della farmacoterapia in diversi ambiti terapeutici, tenendo conto delle preferenze del paziente e delle priorità e necessità, dell'aspettativa di vita e di futuri target di trattamento più lassi.

Creazione di un archivio europeo di farmaci potenzialmente inappropriati dalle liste esistenti

Le liste esistenti di PIM sono raccolte di criteri espliciti orientati al farmaco e/o alla malattia utilizzati nella valutazione dell'adeguatezza della prescrizione. Questi criteri espliciti sono regole di decisione relativamente semplici che identificano le sostanze attive (o classi di farmaci), il metodo di somministrazione (formulazione e via di somministrazione), il dosaggio, la durata del trattamento, le controindicazioni, le interazioni tra farmaci o tra farmaco e malattia e le indicazioni di trattamento. La maggior parte dei PIM riguarda solo informazioni sulla natura del farmaco (criterio farmaco-correlato).

Le liste di PIM sono considerate validi strumenti:

- 1) per migliorare la qualità della prescrizione nei singoli pazienti;
- 2) per il monitoraggio dell'impatto delle azioni che migliorano la prescrizione (nei progetti di ricerca sanitaria);
- 3) per valutare la qualità della farmacoterapia a livelli sanitari differenti e in contesti diversi (ospedale, assistenza domiciliare, casa di cura), anche mediante analisi comparative, quando appropriate.

L'approccio alla scelta dei PIM da parte di un ricercatore, sia esso un clinico alle prese con una decisione terapeutica o un analista che debba valutare la qualità delle cure in un ampio contesto sanitario, deve tener conto di una serie di fattori, riguardanti anzitutto l'obiettivo dell'indagine, ma anche la tipologia dei dati disponibili.

Relazione tra PIM e indicatori di qualità prescrittiva in età avanzata

In alcuni casi, un criterio esplicito può originare un indicatore di qualità della prescrizione farmacologica (*indicator of quality prescribing*, IQP). Questi indicatori sono strumenti per valutare la qualità dei servizi sanitari, adatti per l'analisi comparativa, i programmi di garanzia della qualità, il feedback del prescrittore, il pagamento della prescrizione e la valutazione degli interventi. Essi sono espressi come percentuali e possono avere un cut-off o uno standard di riferimento, dovrebbero essere convalidati singolarmente e possibilmente raggruppati in serie. Gli IQP possono essere orientati al farmaco o alla malattia.

L'evoluzione a IQP da un criterio esplicito può essere mostrata mediante un esempio. Un criterio esplicito di prescrizione inappropriata potrebbe essere: "Se il paziente utilizza un farmaco obsoleto, non è persistente al trattamento poiché il farmaco è inefficace, e quindi il bilancio beneficio/danno è sfavorevole". Lo stesso criterio esplicito tradotto in IQP potrebbe essere il seguente: "Percentuale di residenti in una casa di cura che non hanno tra le loro terapie un farmaco obsoleto".

Per valutare la qualità della prescrizione nelle persone anziane a livello di salute pubblica, i criteri espliciti o PIM dovrebbero evolvere a IQP, attraverso ulteriori validazioni. Pertanto dovrebbero essere estesi i finanziamenti per la ricerca in materia di verifica di questi indicatori. Analogamente alla raccolta di tutti i PIM adatti a questa evoluzione, è quindi anche necessaria una selezione di IQP facilmente utilizzabili nelle ricerche riguardanti la popolazione anziana. Questi indicatori sono attualmente scarsi e spesso ancora in via di sviluppo. Una tale raccolta può diventare un set convalidato, con informazioni su tutti i dati necessari per applicarlo e valutarlo.

Prospettive future

Attualmente, i requisiti per una valutazione elettronica e automatizzata a livello nazionale della qualità della terapia farmacologica in età avanzata sono disponibili solo in alcuni Paesi (soprattutto quelli scandinavi). A livello europeo, deve essere ancora fatto molto prima che possa essere promosso un utilizzo generalizzato.

Tabella Griglia di selezione per la scelta dei PIM in un ambito di ricerca.

Quali sono i requisiti dei dati che si intende utilizzare?	
Tipo dati	Dati aggregati o dati per paziente
Dati farmaco	ATC codificati? Informazioni sulla posologia disponibili?
Dati clinici	Disponibilità di informazioni cliniche (diagnosi, gravità, indicazione)?
Qual è l'interesse?	
Focus	Screening generico su un numero limitato di PIM o valutazione approfondita?
Area terapeutica	Generale o focalizzata su una specifica area terapeutica?
Contesto sanitario	Generale o specifica?
Intervallo di tempo	Valutazione trasversale o longitudinale?
Qual è lo scopo?	
Chart review	Per singoli pazienti
Feedback	Per singoli prescrittori
Analisi comparativa	Fra prescrittori, reparti, ospedali, case di cura...
Definizione policy	A livelli locali, regionali o nazionali

Nel contesto del workshop, è stato deciso di istituire quattro gruppi di lavoro, focalizzati sulle principali carenze, al fine di sviluppare strumenti utili:

- 1) quadro concettuale e terminologia;
- 2) raccolta europea di PIM (e IQP);
- 3) modalità di raccolta, sintesi e presentazione di informazioni ed evidenze sul rischio/beneficio;
- 4) collaborazione con l'*International Assessment Resident Instrument Corporation* (InterRAI, un network internazionale che si pone l'obiettivo di migliorare la qualità della vita delle persone vulnerabili, attraverso un sistema di valutazione globale) per determinare la corrispondenza tra i requisiti per la raccolta dei dati e la necessità di dati clinici per PIM e PQI.

Valutazione dell'efficacia relativa dei farmaci oncologici per le decisioni di prezzo e rimborso

Kleijnen S, Lipska I, Leonardo Alves T, et al.
RELATIVE EFFECTIVENESS ASSESSMENTS OF ONCOLOGY MEDICINES FOR PRICING AND REIMBURSEMENT DECISIONS IN EUROPEAN COUNTRIES
Ann Oncol 2016; 27(9):1768-75

RIASSUNTO

Introduzione

I nuovi farmaci antitumorali promettono un miglioramento della prognosi dei pazienti affetti da malattie potenzialmente letali. Tuttavia, la maggior parte di essi sono modestamente efficaci e molto costosi. Questo dilemma porta a un acceso dibattito circa il valore di tali farmaci che entrano nel mercato europeo.

A differenza della decisione europea all'immissione in commercio, centralizzata per tutti gli Stati europei, ogni Stato membro produce in modo indipendente le proprie decisioni di rimborso. Uno dei criteri più importanti per queste decisioni è di solito l'efficacia comparativa osservata negli studi clinici e/o l'efficacia del nuovo trattamento nella *real life* rispetto alle opzioni esistenti. Questo confronto è spesso definito come *efficacy/effectiveness assessment* (REA) e viene eseguito dalle Agenzie che si occupano dell'*Health Technology Assessment* (HTA). Altri fattori rilevanti nella decisione di rimborso includono l'impatto etico, sociale, ed economico e le considerazioni di costo-efficacia.

Le evidenze ricavate dall'analisi di casi specifici suggeriscono che il modo con cui le Agenzie di HTA valorizzano i comuni end point clinici per farmaci antitumorali è diverso. In generale, i potenziali benefici di un nuovo trattamento derivano dal suo effetto sulla sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e/o la qualità della vita (*quality of life*, QoL), o loro surrogati, come la sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS) e la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS). La PFS è di solito definita come il tempo dalla randomizzazione nello studio clinico alla progressione del tumore o a morte per qualsiasi causa. L'uso crescente della PFS come end point primario negli studi antitumorali è dibattuto a causa di dubbi sulla sua significatività clinica.

Una maggiore armonizzazione nel valutare gli end point clinici per i farmaci antitumorali è importante per pazienti, operatori sanitari e pagatori, per guidare appropriatamente le decisioni di trattamento.

Metodi

È stata condotta una analisi retrospettiva trasversale comparativa delle valutazioni di HTA pubblicamente disponibili relative ai farmaci antitumorali che hanno ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio tra il

2011 e il 2013. Sono state confrontate le linee guida per le valutazioni di HTA e le REA utilizzate per le decisioni sui prezzi o di rimborso in Inghilterra, Francia, Germania, Paesi Bassi, Polonia e Scozia. Sono stati considerati i farmaci antitumorali che hanno ricevuto l'autorizzazione alla commercializzazione in Europa tra il 2011-2013, con almeno quattro REA nazionali disponibili.

Risultati

Per quanto riguarda le linee guida per le valutazioni di HTA, esse indicano una preferenza per end point rilevanti sia a livello clinico che relativamente al paziente, come i dati di morbilità, mortalità e qualità della vita. Gli end point surrogati non sono favoriti, ma vengono utilizzati se sono disponibili informazioni di supporto sul rapporto tra l'end point surrogato e la rilevanza dal punto di vista del paziente. La maggior parte delle linee guida non specificano se la PFS sia considerata un end point surrogato rilevante. In un documento di consenso francese, alcuni esperti clinici indicano che la PFS nella malattia metastatica è rilevante solo in specifici contesti. Al contrario, un report tedesco sugli end point surrogati in oncologia riporta che la PFS non dovrebbe essere considerata un surrogato valido per la OS nel cancro del colon-retto e della mammella. Le linee guida di Inghilterra e Scozia raccomandano disposizioni speciali per i trattamenti che allungano la sopravvivenza nei pazienti terminali, con la conseguenza che la maggiore rilevanza data alla valutazione del beneficio clinico offerto dal trattamento comporta una soglia di accettabilità della costo-efficacia più elevata.

Per quanto riguarda le REA, il numero variava tra 7 (Paesi Bassi) e 18 (Germania). Il 27% (21/79) delle valutazioni aveva una raccomandazione negativa, ma la percentuale variava considerevolmente tra i Paesi (6-69%). In generale, alcuni farmaci sono stati respinti in primo luogo per motivi clinici (4/79 raccomandazioni), mentre in 10/79 raccomandazioni sono stati respinti principalmente per problemi di costo o di costo-efficacia. Per 7/79 valutazioni il rifiuto era basato sia sul profilo clinico che sulla costo-efficacia.

I dati per l'OS erano inclusi in tutte le REA, costituendo l'end point preferito da parte delle agenzie di HTA, ma questi dati non erano sempre robusti o conclusivi. I dati per la QoL erano compresi solo nel 54% delle REA, con un impatto limitato sulle raccomandazioni. I dati della PFS erano compresi nel 70% delle REA, ma con grande variabilità nella misura in cui le Agenzie di HTA trovano questo end point rilevante.

Discussione

I costi dei nuovi farmaci antitumorali sono alti, anche se il loro valore clinico è a volte discusso, risultando in un dibattito circa la loro rimborsabilità nei sistemi sanitari pubblici nell'UE. Recentemente è stato riscontrato che i prezzi dei farmaci anti-cancro variano sostanzialmente tra 15 Stati europei. Per i Paesi in cui l'assistenza sanitaria è finanziata dalla fiscalità generale, come il Regno

Unito, le tecnologie hanno più probabilità di essere rimborsate tanto più basso è il loro rapporto di costo-efficacia incrementale. Tuttavia, la costo-efficacia non gioca un ruolo in Paesi come la Germania, dove le decisioni si basano esclusivamente su evidenze cliniche. In Francia, la costo-efficacia influenza solo il prezzo, non il rimborso. Nonostante questa variabilità, l'efficacia relativa di un farmaco è il criterio decisionale più comunemente condiviso in tutti i Paesi.

Questo studio ha messo in evidenza il divario esistente tra la situazione ideale (tipo preferito di evidenza, come richiesto dalle linee guida per la valutazione di HTA) e la realtà (evidenze disponibili). OS e QoL sono considerati rilevanti dal punto di vista del paziente, ma i dati conclusivi su questi end point non sono sempre disponibili. Ciononostante, per la qualità della vita, l'assenza di evidenze non sembra influenzare negativamente le raccomandazioni.

Il maggior grado di variabilità tra Paesi è stato riscontrato nella rilevanza attribuita ai dati di PFS, riflettendo il dibattito attuale sul reale significato clinico di questo end point. Concedere un accesso anticipato alle nuove terapie in base ai dati di PFS può beneficiare i pazienti che necessitano di terapie che allungano la vita, ma può comportare il rischio di rimborsare terapie che poi si riveleranno inefficaci o non sicure. Non è stato possibile identificare una posizione formale comune delle agenzie di HTA in merito all'importanza della PFS sulla base dei dati disponibili al pubblico, tranne per la Germania dove la PFS è esplicitamente considerata di influenza limitata. È interessante notare che la posizione tedesca non porta a raccomandazioni più negative rispetto agli altri contesti nazionali. Negli altri Paesi, le linee guida indicano la PFS come un end point surrogato, ma poiché le Agenzie di HTA sono riluttanti a scartare i dati nonostante la debole evidenza del ruolo della PFS come surrogato della OS, si potrebbe ipotizzare che le Agenzie si aspettino che un guadagno in PFS sia rilevante per i pazienti. In altre parole, sebbene non sia ancora chiaro il suo ruolo in termini clinici, sembra avere peso ciò che la sopravvivenza libera da malattia significa per un paziente.

Lo studio ha anche evidenziato un difficile dialogo tra le Agenzie di HTA e le Autorità regolatorie. Il regolatore accetta spesso un elevato grado di incertezza clinica, pur di accelerare l'accesso alle terapie. Inoltre, attualmente, i processi di sviluppo dei farmaci anticancro non sono disegnati per rispondere ai requisiti delle valutazioni di HTA. È essenziale un dibattito tra i diversi attori del sistema per allineare i requisiti delle evidenze cliniche in oncologia con una definizione collettivamente condivisa di "rilevanza" dei benefici.



USO CONCOMITANTE DI IBUPROFENE E PARACETAMOLO NEL TRATTAMENTO DELLA FEBBRE IN ETÀ PEDIATRICA: UNA COPPIA VINCENTE O UN INUTILE RISCHIO?

Concomitant usage of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of fever in pediatric age: a winning couple or an unnecessary risk?

Silvia Lorenzi, Andrea Oliva¹

Progetto di stage svolto presso ¹Drug Safety - Boehringer Ingelheim Italia SpA

Keywords

Acetaminophen
Ibuprofen
Fever phobia
Medication errors
Children

Abstract

Background: The Italian report on the National Drug Administration "Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED)" related to 2015 shows that ibuprofen and acetaminophen were respectively the second and the third molecule of self-medication that were bought in that year, a trend which was confirmed also in the report of 2014. These data have confirmed once again that they are two of the most administered drugs in Italy. Acetaminophen and ibuprofen have been on the market since decades and they are the only antipyretic and the only Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) to have a pediatric indication for fever and pain treatment. Recently, a new therapeutic treatment appeared in adults, which is the alternated or combined usage of acetaminophen and ibuprofen to treat fever and acute pain. Being a successful combination in adults, and present in every house, these two molecules are often administered off-label also to treat feverish children. Due to the complexity of these therapeutical regimens, parents and HealthCare Professionals (HCPs) often commit medication errors as over dosage. In November 2010, the Italian Competent Authority "Agenzia Italiana del Farmaco" (AIFA) was forced to write a Recommendation about the usage of NSAIDs and acetaminophen in children due to an increase of Adverse Drug Reaction (ADR) reports starting back in 2006, especially for ibuprofen. This trend was confirmed in the OSMED report of 2014 in which ibuprofen and acetaminophen are among the first 14 molecules (in 2014) and 20 molecules (in 2015) with the highest number of reports.

Objective: To characterize and evaluate the efficacy and the safety of alternated or combined use of acetaminophen and ibuprofen compared to monotherapy and to demonstrate, in favour of the monotherapy, that the alternated or combined use of acetaminophen and ibuprofen is not strictly necessary.

Methods: Screening of PubMed and Google Scholar databases was performed by using keywords. Safety data were obtained from the Italian Pharmacovigilance Network (Rete Nazionale di Farmacovigilanza, RNF) in the period between 1st of January 2013 and 1st July 2015 using the account of Boehringer Ingelheim Italia S.p.A. (BITSPA). Then the American Early Drug Alert database and Summary of Product Characteristics (SmPC) of most known antipyretics for children were used as other sources of data.

Corrispondenza: Silvia Lorenzi. E-mail: silvia@silvialorenzi.eu

Results: What emerges from the available literature, consisting in clinical trials and systematic reviews, is the higher efficacy of combined or alternated use of acetaminophen and ibuprofen respect to the efficacy of monotherapy; on the other side, however, it is not able to give a clear idea on safety and on the reduction of children discomfort. Due to this nebulous evaluation, the majority of international guidelines are sceptic about the usage of this new treatment and they advise to use acetaminophen or ibuprofen singularly. The four case reports retrieved through the RNF screening seem to confirm this uncertainty by showing an apparent increase in child discomfort and a worsening of children's clinical conditions.

Conclusions: Despite the alternate and combined use of acetaminophen and ibuprofen is widespread, there is the lack of valid scientific evidences that certify their higher efficacy compared to the single use of acetaminophen or ibuprofen to treat feverish children. In addition, initial doubts about the safety of this new treatment are rising. In this confusing situation, where also International Medical guidelines are not able to come to an agreement with each other to decide which the right clinical protocol is, it is advisable to use the monotherapy.

Introduzione

Ricerca del segnale e profilo rischio-beneficio dei farmaci

È ben risaputo che nessun farmaco è sicuro al 100%. Gli studi clinici (*randomized clinical trial*, RCT) possono fornire valide informazioni circa l'efficacia dei farmaci, ma molto poche circa la loro sicurezza, a causa di limitazioni intrinseche. Per questa ragione, la Farmacovigilanza ha il ruolo fondamentale di monitorare l'utilizzo dei farmaci nella popolazione *reale* in cui dominano l'eterogeneità e le comorbilità.

Durante questo processo, la Farmacovigilanza agisce attraverso i seguenti punti:

1. rileva in anticipo le reazioni avverse e le interazioni sconosciute;
2. osserva l'aumento della frequenza di reazioni avverse (note);
3. individua i fattori di rischio e i possibili meccanismi alla base delle reazioni avverse ai farmaci (ADR);
4. quantifica il beneficio all'interno delle analisi effettuate per stimare i rischi connessi ai farmaci e diffonde le informazioni necessarie per migliorarne la prescrizione.

Un aspetto basilare dell'attività di Farmacovigilanza riguarda l'analisi di casi di reazioni avverse (*Individual Case Safety Report*, ICSR). In certe situazioni, uno o più farmaci possono essere collegati all'insorgenza di un evento avverso e il loro studio è fondamentale per la salute pubblica. In tal caso si tratta di un *segnale*, termine con cui viene indicata una possibile relazione causale tra la comparsa di una ADR e la somministrazione di un farmaco o di una associazione di farmaci. La reazione avversa può essere del tutto ignota oppure già riportata nell'RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto), ma apparire con una diversa frequenza di osservazione. Ciononostante, la presenza di un segnale non significa che un farmaco sia effettivamente la causa dello scatenarsi dell'evento avverso; infatti l'evento avverso può essere il sintomo di una patologia sottostante oppure può essere provocato da un farmaco concomitante assunto dal paziente.

Per le ragioni sopra descritte, la Casa Farmaceutica (*Market Authorization Holder*, MAH) in possesso dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un farmaco dovrebbe valutare ogni potenziale segnale per stabilire se esiste una relazione causale tra il proprio prodotto e l'evento avverso riportato.

L'analisi del segnale è fondamentale e fa parte delle attività di routine della Farmacovigilanza poiché il profilo rischio-beneficio di un farmaco può modificarsi durante la sua vita. Ciò significa che, grazie alla Farmacovigilanza, il profilo di ogni farmaco può essere aggiornato con nuove ADR ed è possibile assicurare alle Autorità Regolatorie informazioni il più aggiornate possibile circa i rischi e i benefici dei farmaci. A volte nuove ADR possono essere pericolose per la salute pubblica e il prodotto può perdere così l'aggettivo di "sicuro". In questi casi, le condizioni d'uso del farmaco possono variare attraverso le modifiche del suo RCP. Se la situazione è critica, l'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicine Agency*, EMA) in Europa o la *Food and Drug Administration* (FDA) in America possono sospendere o ritirare dal mercato il prodotto, che tradotto in termini regolatori comporterebbe la revoca dell'AIC.

Se un farmaco è presente sul mercato da decenni e se il suo profilo rischio-beneficio è rimasto positivo in un lungo periodo di utilizzo, i medici prescrittori avranno la tendenza a sottostimare il rischio di sviluppare ADR e il consumatore potrebbe considerare tali prodotti più sicuri di altri. Conseguentemente, questi farmaci “datati” potrebbero essere utilizzati in modo inappropriato. Per esempio, i pazienti potrebbero utilizzare un dosaggio errato, assumere più farmaci allo stesso tempo o usare farmaci per una indicazione terapeutica non registrata nell’RCP. Questa situazione è molto comune nella popolazione pediatrica.

Un problema sottostimato

Durante un’attività di screening giornaliero della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) svolto presso l’industria farmaceutica Boehringer Ingelheim Italia S.p.A. sono stati presi in considerazione gli ICSR riguardanti il principio attivo ibuprofene. In questi report, bambini di età compresa tra i 2 e 6 anni erano stati trattati con paracetamolo e ibuprofene, concomitanti o alternati, per stati febbrili.

Come è ben noto, ibuprofene e paracetamolo sono medicinali da banco (*over-the-counter*, OTC) tra i più utilizzati nella popolazione pediatrica. Secondo una definizione della FDA, con il termine OTC vengono definiti quei “farmaci che sono sicuri ed efficaci per l’utilizzo da parte del grande pubblico senza la necessità di un trattamento da parte di un *Health Care Professional*”. È importante aggiungere per questi farmaci “per un breve periodo di tempo” [1].

L’Osservatorio sull’Impiego dei Medicinali (OSMED) è uno strumento italiano che assicura il monitoraggio dei consumi e dei costi farmaceutici sostenuti dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) per determinare il limite di spesa massimo previsto e adottare misure risolutive. Nei Rapporti del 2014 e del 2015, l’OSMED ha confermato che paracetamolo e ibuprofene sono tra i farmaci di automedicazione (sia OTC che SOP, ovvero senza obbligo di prescrizione) tra i più venduti in Italia in questi due anni (**Tabella 1**) [2, 3].

Tabella 1 I dieci principi attivi più venduti in Italia nel 2014 e 2015 (dati Osmed).

2014							
ATC	Principio attivo	DDD/1000 x ab. die	Spesa (in milioni)	%	Δ% 2014-2013	SOP %	OTC %
M	Diclofenac	8,5	140,8	6,1	13,4	5,1	94,9
M	Ibuprofene	2,4	127,0	5,5	8,3	19,4	80,6
N	Paracetamolo	2,6	108,9	4,7	-3,2	95,9	4,1
A	Microorganismi antidiarroici	2,0	85,7	3,7	9,8	-	100,0
A	Vari	3,8	76,3	3,3	-3,5	4,1	95,9
C	Diosmina	2,9	60,3	2,6	-0,4	100,0	
N	Paracetamolo, in associazione, esclusi psicolettici	1,9	57,1	2,5	6,7	3,2	96,8
R	Ambroxolo	0,9	55,4	2,4	-9,0	70,3	29,7
N	Acido acetilsalicilico, esclusi psicolettici	0,7	47,9	2,1	-6,5	0,1	99,9
R	Carbocisteina	1,9	35,0	1,5	7,8	15,6	84,4

2015							
ATC	Principio attivo	DDD/1000 x ab. die	Spesa (in milioni)	%	Δ% 2014-2013	SOP %	OTC %
M	Diclofenac	8,9	149,5	6,2	6,1	4,4	95,6
M	Ibuprofene	2,3	128,4	5,3	1,1	21,7	78,3
N	Paracetamolo	2,7	116,8	4,8	7,3	95,6	4,4
A	Microorganismi antidiarroici	2,0	93,5	3,9	9,1	-	100,0
A	Vari	3,9	79,8	3,3	4,4	0,8	99,2
C	Diosmina	3,0	62,3	2,6	3,3	100,0	-
N	Paracetamolo, in associazione, esclusi psicolettici	1,9	61,1	2,5	7,0	2,8	97,2
R	Ambroxolo	0,9	58,0	2,4	4,7	72,9	27,1
N	Acido acetilsalicilico, esclusi psicolettici	0,7	51,7	2,1	7,9	0,1	99,9

Il paracetamolo, la cui struttura è rappresentata in **Figura 1**, è un derivato del para-amminofenolo ed è probabilmente un inibitore della ciclo-ossigenasi 3 (COX3). La sua attività, preferenzialmente svolta all'interno del Sistema Nervoso Centrale, comporta l'inibizione della sintesi e del rilascio di prostaglandine, in particolare della prostaglandina E_2 (PEG_2) e l'abbassamento dei livelli di citochine pro-infiammatorie. È assorbito a livello del tratto gastrointestinale; il raggiungimento della massima riduzione di temperatura è raggiunto entro circa due ore dalla somministrazione [4]. L'ibuprofene è un derivato dell'acido propionico (**Figura 2**). Esso inibisce la sintesi delle prostaglandine interferendo con l'attività di entrambe le isoforme di ciclo-ossigenasi, COX1 e COX2, che catalizzano la conversione dell'acido arachidonico in prostaglandine (**Figura 3**). Anche l'ibuprofene è assorbito a livello gastro-intestinale con il raggiungimento della massima riduzione di temperatura entro tre ore circa dalla somministrazione [4].

Paracetamolo e ibuprofene hanno circa lo stesso profilo di sicurezza nel trattamento delle febbre nei bambini e sono ben tollerati con trattamenti brevi. La febbre è un meccanismo fisiologico di omeostasi e costituisce la prima linea di difesa del nostro organismo contro i patogeni. Si parla di febbre quando la temperatura corporea interna è $\geq 38^\circ\text{C}$ [1, 5, 6], il che accade grazie al

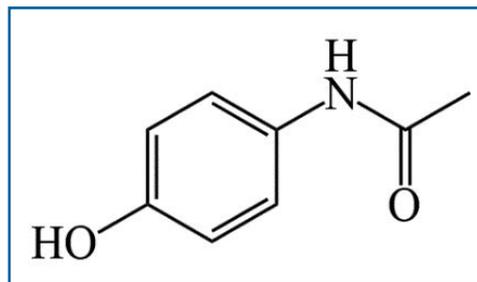


Figura 1 Struttura chimica di paracetamolo.

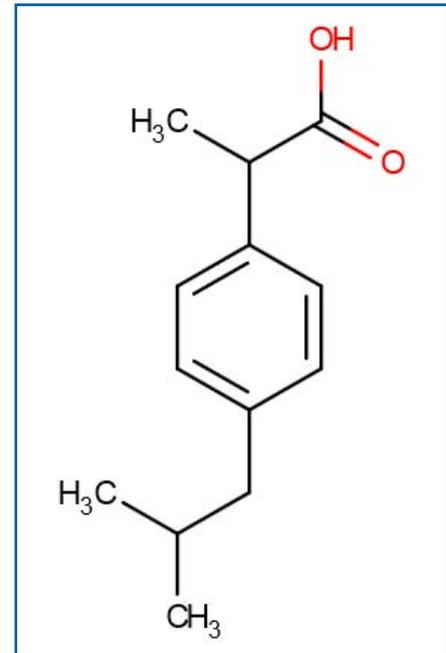


Figura 2 Struttura chimica di ibuprofene.

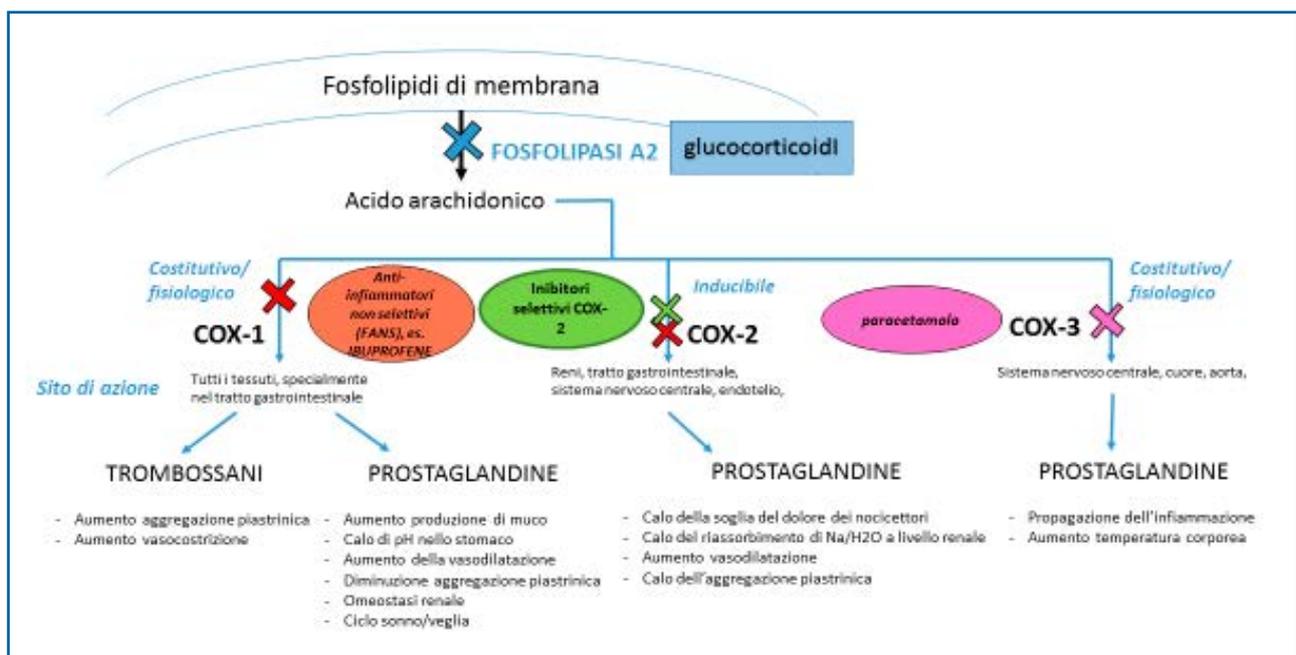


Figura 3 Via biosintetica della prostaglandine e azione degli inibitori delle ciclo-ossigenasi.

rilascio di molecole denominate pirogeni nella regione dell'ipotalamo anteriore, come la IL-1, IL-6, il TNF- α , l'interferone- γ e la PGE₂. Ciò provoca l'aumento controllato del valore-soglia [7]. Lo scopo di questo aumento di temperatura è di attenuare l'attività di alcuni patogeni attraverso il reclutamento e l'ampliamento dell'attività del sistema immunitario. Inoltre questo meccanismo promuove la riparazione dei componenti cellulari danneggiati [4]. In rari casi la febbre può raggiungere temperature molto elevate (*iperpiressia* 41-42°C) divenendo così non più un meccanismo di difesa, ma un rischio per la salute del bambino. Le conseguenze potrebbero essere convulsioni, colpo di calore, coma o danni cerebrali. Comunque, tali condizioni sono molto inusuali e rare, e si verificano in soggetti che hanno patologie al sistema nervoso centrale oppure in casi di errore umano come un sovraccarico o interferenza della dissipazione del calore, per esempio coprendo il bambino con troppi vestiti o coperte [8].

Alcuni dati mostrano che nonostante la sua grande utilità, la febbre è una delle principali cause per cui i genitori chiamano il medico di famiglia o il pediatra [7, 9], il quale prescrive subito per il piccolo paziente un antipiretico.

I profili di sicurezza di paracetamolo e di ibuprofene mostrano tra le ADR più frequenti quelle gastrointestinali, ad esempio irritazioni del tratto gastrointestinale, sanguinamento, diarrea, vomito. Altre ADR possono riguardare reazioni di ipersensibilità immunologicamente mediate oppure, in casi rari, tossicità renale ed epatica e rabdomiolisi. Questi due principi attivi, però, si distinguono per il fatto che mentre ibuprofene è responsabile delle ADR tipiche dei FANS quindi a livello gastrointestinale, paracetamolo è più pericoloso in caso di sovradosaggio ed è collegato a tossicità epatica. L'overdose di paracetamolo provoca ADR ben più gravi rispetto al FANS, però con frequenze più ridotte. Infatti la letteratura riporta che paracetamolo viene utilizzato preferenzialmente rispetto a ibuprofene, ed è persino somministrato alle donne in gravidanza in quanto considerato più sicuro e meno legato a eventi avversi [1, 4, 10]. Generalmente, queste due molecole sono usate singolarmente in monoterapia.

Molti articoli sostengono che nella popolazione adulta in caso di febbre prolungata, di dolore acuto o di microchirurgia, l'uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene possa rappresentare una soluzione vincente. Questo approccio terapeutico viene applicato automaticamente anche ai bambini, in modo *off-label*, senza alcuna evidenza scientifica circa la sicurezza e l'efficacia in tale popolazione. Approfondendo l'analisi della letteratura, è stato possibile individuare una probabile spiegazione circa l'origine di questo non necessario e forse pericoloso doppio trattamento: la negativa (e sbagliata) concezione del ruolo della febbre.

Negli ultimi anni sono stati effettuati molti RCT con il solo scopo di far luce su quale di questi trattamenti farmacologici dati ai bambini potesse dare il maggior beneficio con il minor numero di ADR.

Scopo di questo progetto era di verificare la problematica dell'uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene per il trattamento della febbre nei bambini e conseguentemente di dimostrare come tale trattamento non sia strettamente necessario e non più efficace della monoterapia.

L'efficacia del doppio trattamento è stata valutata come la capacità dei due principi attivi di abbassare la febbre e di ridurre il malessere del bambino senza causare eventi avversi, analizzato attraverso lo studio della letteratura. L'aspetto safety è stato studiato mediante analisi degli ICSR scaricati dalla RNF e di quelli pervenuti al database americano FAERS. La problematica dell'uso alternato o combinato e del suo profilo rischio/beneficio è stata invece approfondita e analizzata attraverso una ricerca della letteratura internazionale.

Metodi

Ottenimento degli ICSR dalla RNF

La RNF è un database di segnalazioni nato nel 2001 in Italia; in esso, vengono riversate tutte le segnalazioni di ADR da farmaci provenienti da pazienti/cittadini e professionisti sanitari, oltre a studi osservazionali o ricerche di mercato. L'accesso a questo database è permesso solo alle Autorità Regolatorie e ai MAH che sono titolari di medicinali contenenti il relativo principio attivo.

Dopo aver osservato la presenza di casi pediatrici nella RNF nei quali i pazienti erano stati trattati con ibuprofene (il principio attivo di cui Boehringer-Ingelheim Italia o BITSPA detiene un AIC) e paracetamolo per la febbre, si è deciso di ricercare all'interno del database di farmacovigilanza di BITSPA tutti i casi italiani che riguardavano ADR segnalate in pazienti di età pediatrica (0-17 anni) esposti a paracetamolo e ibuprofene come esempi per il progetto. Dall'analisi si è evidenziato solo un caso che soddisfaceva tali criteri. Per tal motivo, la ricerca è stata estesa anche a casi da RNF non gestiti da BITSPA. Poiché i casi con doppio trattamento presenti in RNF dal 2001 erano molto elevati, la ricerca è stata affinata, limitandola al periodo compreso tra il 1 gennaio 2013 e il 1 luglio 2015 così da ottenere una prospettiva recente circa l'uso combinato e alternato. I criteri di selezione adottati sono presenti in **Tabella 2**. Non sono stati selezionati ICSR in cui erano presenti patologie e terapie concomitanti, al fine di semplificare l'analisi dei casi. Da questa ricerca sono emersi altri 3 ICSR, oltre a quello precedentemente individuato tra i casi gestiti da BITSPA.

L'RCP degli antipiretici e FANS contenenti paracetamolo o ibuprofene per uso pediatrico più utilizzati sul territorio nazionale è stato scaricato dal database dei farmaci di AIFA. Questo documento è stato utilizzato per comprendere se i bambini coinvolti nei casi della RNF fossero stati trattati correttamente oppure se erano presenti sovradosaggi o *medication errors*. Il dosaggio teoricamente corretto per ogni bambino coinvolto è stato calcolato e successivamente paragonato al trattamento realmente ricevuto. È stato tenuto in considerazione che il dosaggio approvato per il paracetamolo orale è di 10-15 mg/kg per dose ogni 4h-6h, mentre per ibuprofene orale è di 5-10 mg/kg per dose ogni 6h-8h, come indicato dalle linee guida internazionali [10]. Le specialità più comunemente coinvolte in questo lavoro sono state: Antalfeban[®], Fevrait bambini[®], Sanipirina[®], Tachipirina[®] e Nurofen[®].

Tabella 2 Criteri di selezione degli ICSR.

Età pediatrica (0-17 anni)
Peso del paziente specificato
Uso di paracetamolo e ibuprofene nello stesso periodo
Febbre come indicazione terapeutica
Dosaggio e posologia specificati
Assenza di terapie concomitanti
Data di comparsa delle ADR specificata
Nessun passato di reazioni allergiche/ipersensibilità a farmaci
Solo ADR che non rappresentino reazioni allergiche/ipersensibilità a paracetamolo o ibuprofene
Outcome delle ADR specificato
Dechallenge

Il sito web americano *Early Drug Alert* (EDA) contiene informazioni su tutti i farmaci in commercio negli USA (dal 2004 al 2014) per i quali è possibile accedere, attraverso un sistema di *query* già impostato per argomenti, anche ai dati di sicurezza (ICSR estratti dal DB di farmacovigilanza americana FAERS), dati sulle principali indicazioni, sul profilo farmacocinetico e farmacodinamico e sulla loro farmacoutilizzazione. Il sistema di segnalazione di casi con eventi avversi dell'FDA supporta il programma di sorveglianza post-marketing dell'FDA per tutti i farmaci approvati e per i prodotti biologici. Esso contiene le segnalazioni di reazioni avverse a farmaci che l'FDA ha ricevuto dalle Case Farmaceutiche produttrici come richiesto dalla normativa. Il sito EDA è stato utilizzato per analizzare la frequenza di ADR che hanno coinvolto l'utilizzo di paracetamolo e di ibuprofene, in monoterapia e in uso combinato o alternato, in una popolazione reale (**Figura 4**).

The screenshot shows the 'Early Drug Alert' website interface. At the top, there are navigation links: Home, Contact, Statistics, Advance, and a Log in button. Below the navigation is a search bar with the text 'e.g., Ibuprofen, CC(=O)OC1=CC=CC=C1C(=O)O, Myocardial infarction' and a Search button. The main content area displays a table of search results for 'Ibuprofen'.

Drug	Brandname	# Adverse Reactions	# Indications	# Reports
Ibuprofen	Advil; Genpril; Ibu; Wal-Profen; Motrin; Caldolor; Ibuprohm; Addaprin; Neoprofen; Pediacare Children'S Pain & Fever W/ Ibuprofen; Midol Cramps & Bodyaches; Pediacare Fever; Proprinal	3322	1599	7254
Diphenhydramine / Ibuprofen	Motrin Pm; Advil Pm; Advil Pm Liqui Gels	2196	954	853
Acetaminophen / Ibuprofen		1153	349	558
Ibuprofen / Naproxen		1644	342	388
Ibuprofen / Phenylephrine		1133	437	367
Ibuprofen / Pseudoephedrine	Advil Children'S Cold; Advil Cold And Sinus; Wal-Profen Cold And Sinus; Motrin Cold Childrens	9962	4388	347
Aspirin / Ibuprofen		282	142	228
Diclofenac / Ibuprofen		232	96	150
Celecoxib / Ibuprofen		1089	81	118
Acetaminophen / Hydrocodone / Ibuprofen		9143	3304	67

At the bottom of the table, there is a pagination control showing '1 - 10 / 2610 (2610)' and a dropdown menu set to '10'.

Figura 4 Esempio della schermata del sito <http://earlydrugalert.ucsd.edu/> in risposta alla query “Ibuprofen”.

Screening della letteratura

Lo screening della letteratura è stato eseguito attraverso l'utilizzo di PubMed e di Google Scholar.

In PubMed è stata utilizzata l'opzione *Advanced Research* inserendo le seguenti parole-chiave in inglese, ricercate come *TextWord*:

- pediatric age AND acetaminophen OR ibuprofen
- children AND adverse drug reactions AND acetaminophen OR ibuprofen
- alternated use OR children AND antipyretics
- combined use OR children AND antipyretics
- fever phobia AND antipyretics OR adverse drug reactions
- fever phobia AND adverse drug reactions
- fever phobia AND children OR parents
- mechanism of action AND acetaminophen
- mechanism of action AND ibuprofen
- medication errors AND parents AND antipyretics
- antipyretics AND adverse drug reactions
- antipyretics AND Italy.

Google Scholar è stato utilizzato per eseguire una ricerca utilizzando frasi intere:

- “guidelines of how to treat fever in children”
- “NICE guidelines fever child”
- “WHO guidelines fever child”
- “alternated or combined use of antipyretics”
- “acetaminophen/ibuprofen mechanism of action”
- “acetaminophen ibuprofen drug interactions”.

La bibliografia degli articoli ottenuti dallo screening della letteratura è stata analizzata alla ricerca di articoli utili al progetto che rispettassero certi criteri di selezione come:

- recente anno di pubblicazione (dal 2013 al 2016)
- dati provenienti da RCT/linee guida internazionali
- ulteriori informazioni circa l'uso alternato e combinato.

Risultati

Il proprietario dell'AIC è tenuto a monitorare costantemente la RNF allo scopo di verificare se uno dei suoi prodotti, come principio attivo o come brand, sia stato coinvolto in casi di ADR. Se così fosse, il MAH ha il dovere di scaricare i casi e gestirli. Questa attività ha dato inizio al progetto.

Dalla ricerca effettuata nel DB di farmacovigilanza di BITSPA e nella RNF, sono stati individuati 4 casi, elencati in **Tabella 3** e di seguito descritti.

Caso 1. Il bambino (2 anni) ha la febbre a causa di un'infezione delle vie urinarie. Al piccolo paziente viene somministrato un dosaggio indefinito di ibuprofene e di paracetamolo, 1 unità posologica con frequenza ignota. Nello stesso giorno in cui la terapia è iniziata, insorge vomito. È stato riportato che ibuprofene viene sospeso e il bambino guarisce completamente.

Caso 2. Il bambino (4anni) ha la febbre da 3 giorni a causa dell'influenza. La terapia applicata è composta da 22,5 ml al giorno di sospensione orale di ibuprofene, e allo stesso tempo 40 ml al giorno di sospensione orale di paracetamolo. Il secondo giorno di multi-terapia, il bambino sviluppa dolore addominale, nausea e vomito ematico (due episodi). La famiglia porta il bambino al Pronto Soccorso il quarto giorno dall'inizio della terapia. La terapia con i due farmaci viene sospesa e il bambino inizia a stare meglio.

Caso 3. Il bambino (6 anni) riceve Tachipirina (paracetamolo) al dosaggio di 2,5 ml/die per os e ibuprofene sospensione orale 5 ml/die. Il primo giorno di trattamento compare il vomito. Il bambino viene così portato al Pronto Soccorso il secondo giorno, dopo episodi di vomito post-prandiale.

Caso 4. Il bambino (3 anni) ha la febbre e viene trattato con 1 unità posologica di paracetamolo al bisogno, e con 1 unità posologica di ibuprofene al bisogno. Il terzo giorno di trattamento, il bambino manifesta dolore epigastrico, perdita di appetito, dolori addominali senza miglioramento dei sintomi. In quel giorno, paracetamolo e ibuprofene vengono sospesi e il bambino inizia a migliorare. A causa della febbre ancora presente, due giorni dopo la sospensione dell'antipiretico e del FANS, viene somministrato a casa Bentelan® (betametasona sodico fosfato) al dosaggio di 1 unità posologica orale per due giorni.

Sono stati calcolati i dosaggi teorici che dovevano essere somministrati ai bambini per la loro età e il loro peso corporeo, in base a quanto riportato nei rispettivi RCP, che sono stati poi messi a confronto con le dosi realmente assunti dei farmaci (**Tabella 3**). Ciò è stato possibile solo per quei casi in cui il dosaggio è stato ben descritto, con le relative frequenza, via di somministrazione e formulazione, ovvero per i casi 2 e 3. I farmaci segnalati erano: Tachipirina® sciroppo 120 mg/5 ml e Sanipirina® sciroppo 120 mg/5 ml per il paracetamolo; Antalfeban® sospensione orale 100 mg/5 ml, Fevralt® sospensione orale 100 mg/5 ml e Nurofen® sospensione orale 100 mg/5 ml o 200 mg/5 ml per ibuprofene (**Tabella 4**).

Al bambino di 4 anni di 20 kg (caso 2), sembra sia stata somministrata la giusta posologia per entrambi i farmaci. Al bambino di 6 anni (caso 3), invece, i dosaggi di paracetamolo e di ibuprofene sembrano essere più bassi rispetto alla dose efficace indicata nei rispettivi RCP. Il dato pare strano, forse dovuto alla mancanza di informazioni circa il vero dosaggio somministrato dai genitori.

Da questa analisi dei dosaggi, sembra che il trattamento sia stato eseguito nel modo corretto, o quantomeno non si sono registrati sovradosaggi. È possibile notare che l'uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene nei bambini sembra provocare un aumento del malessere piuttosto che una sua riduzione, che si va a sommare a quello della patologia già in atto (influenza, infezione...).

Tabella 3 Riepilogo delle informazioni dei quattro casi analizzati.

Casi	Peso	Età al momento della ADR	Farmaci	Indicazione	ADR	Grave/Non Grave	Dechallenge/Rechallenge	Esito
1	14 Kg	2	Sospetto: ibuprofene (sospensione orale), 1 unità posologica. Concomitante: paracetamolo (sospensione orale), 1 unità posologica	Febbre	Vomito dopo somministrazione di ibuprofene	Non Grave	Ibuprofene dechallenge: SI-POSITIVO	Guarito
2	20 Kg	4	Sospetto: ibuprofene (sospensione orale), 22,5 ml/die. Concomitante: paracetamolo (sospensione orale) 40 ml/die	Febbre	Dolore addominale, vomito ematico, nausea	Grave	Ibuprofene dechallenge: SI-POSITIVO	Migliorato
3	18 Kg	6	Sospetti: tachipirina (sosp. orale) 2,5 ml/die; ibuprofen (sosp. orale) 5 ml/die	Febbre	Vomito post-prandiale	Non Grave	NR	NR
4	14 Kg	3	Sospetti: paracetamolo 1 unità posologica al bisogno; ibuprofene 1 unità posologica al bisogno	Febbre	Epigastralgia, perdita di appetito, dolori addominali	Non Grave	Paracetamolo dechallenge: SI-POSITIVO Ibuprofene dechallenge: SI-POSITIVO	Guarito

Tabella 4 Dosaggi teorici dei farmaci più conosciuti contenenti paracetamolo o ibuprofene calcolati in base alle caratteristiche dei due bambini.

	CASO 2 4 anni, 20 kg	CASO 3 6 anni, 18 kg
<i>Tachipirina</i> 120 mg/5 ml	7.5-10 ml in una dose singola (180-240 mg) da ripetere dopo 6h per un massimo di 4 somministrazioni al giorno	7.5-10 ml in una dose singola (180-240 mg) da ripetere dopo 6h per un massimo di 4 somministrazioni al giorno
<i>Sanipirina</i> 120 mg/5 ml	1 dose da 2.5 ml oppure 1 dose da 5ml ogni 4-6h	1 dose da 5 ml oppure 1 dose da 10 ml ogni 4-6h
<i>Fevralt</i> 100 mg/5 ml	Max 300 mg/die	Max 300 mg/die
<i>Nurofen</i> 100 mg/5 ml	7.5 ml x 3 volte/die	7.5 ml x 3 volte/die
<i>Nurofen</i> 200 mg/5 ml	3.75 ml 3 volte/die	3.75 ml x 3 volte/die
<i>Antalfebal</i> 100 mg/5 ml	Singola dose da 7.5-20 ml x 3 volte/die	Singola dose da 7.5-20 ml x 3 volte/die

Per poter avere una visione più ampia del fenomeno, è stato utilizzato il database americano *Early Drug Alert*. Questa piattaforma ha fornito informazioni circa le ADR in relazione all'utilizzo di paracetamolo e ibuprofene (in monoterapia o in uso combinato/alternato) nella vita reale, in questo caso nella popolazione americana dal 2004 al 2014. I dati aggregati, elaborati dal software in seguito a query, sono rappresentati nelle **Figure 5-9**.

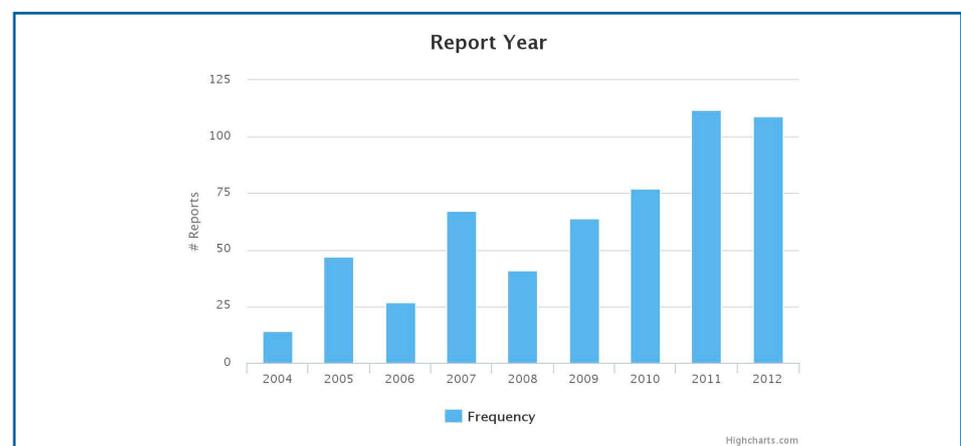
**Figura 5** Andamento annuo degli ICSR per l'associazione paracetamolo/ibuprofene nel FAERS dal 2004 al 2014.

Figura 6 Stratificazione per età degli ICSR per l'associazione paracetamolo/ibuprofene nel FAERS dal 2004 al 2014.

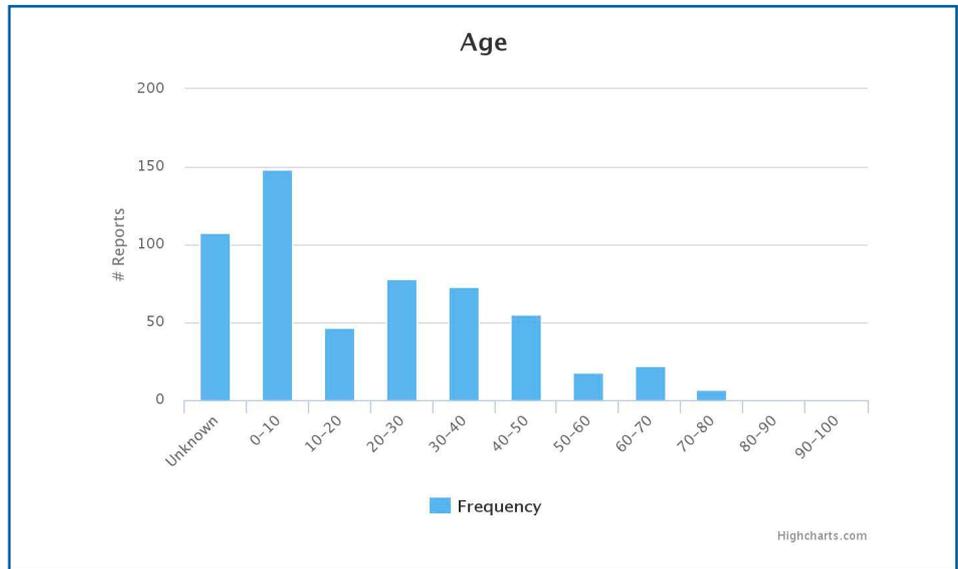


Figura 7 Stratificazione per indicazione degli ICSR per l'associazione paracetamolo/ibuprofene nel FAERS dal 2004 al 2014.

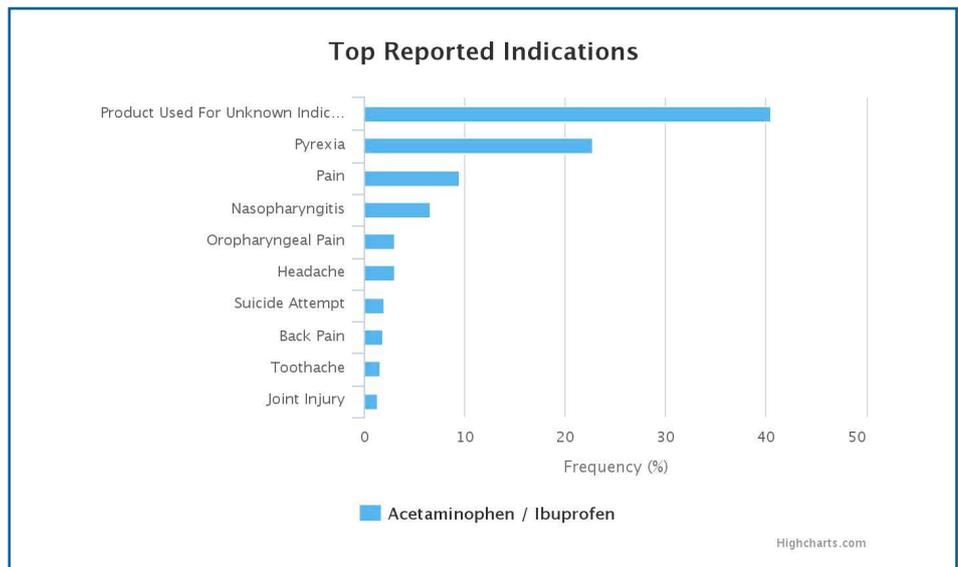


Figura 8 Stratificazione per i farmaci più noti con l'indicazione "Febbre" degli ICSR per l'associazione paracetamolo/ibuprofene nel FAERS dal 2004 al 2014.

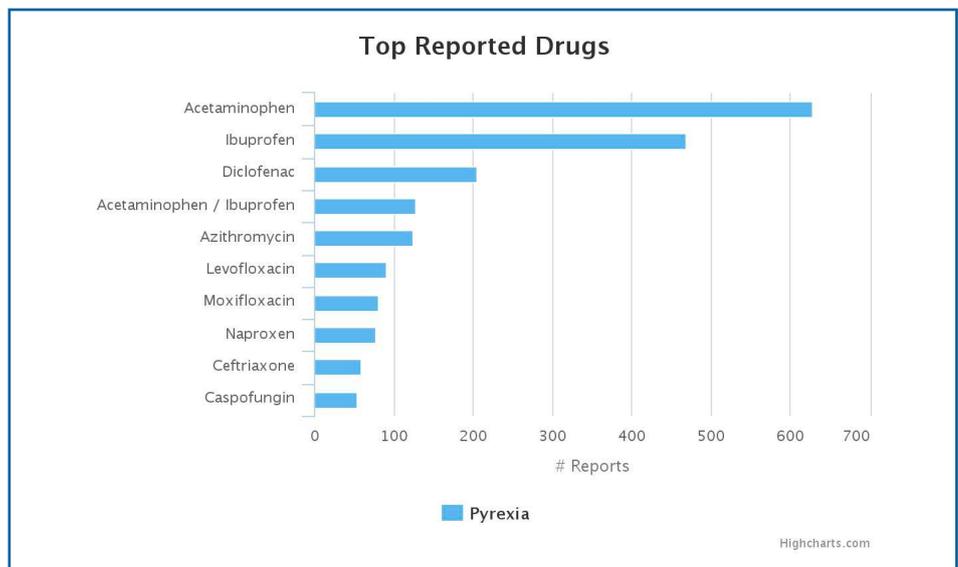
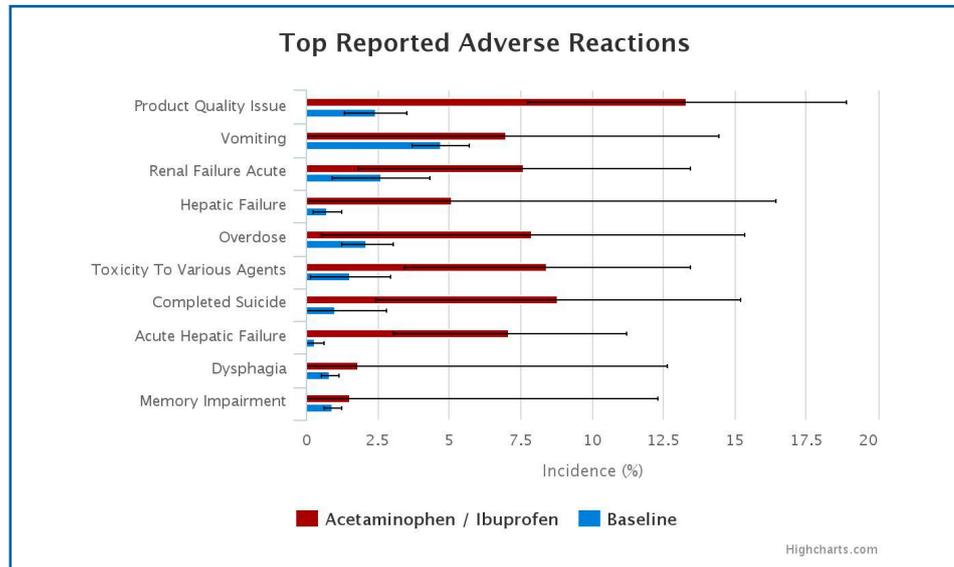


Figura 9 Incidenza di ICSR per l'associazione paracetamolo/ibuprofene rispetto all'incidenza di ICSR per altri farmaci con l'indicazione "Febbre" (baseline), nel FAERS dal 2004 al 2014.



Dai dati emerge che la frequenza di ADR per l'uso alternato o concomitante di paracetamolo e ibuprofene è aumentata nel corso degli anni nella popolazione americana (**Figura 5**). Se si stratifica tale popolazione per età, la fascia in cui la frequenza di ADR è più alta per l'uso combinato o alternato è quella di 0-10 anni, il che fa notare come molto spesso sono i bambini più piccoli ad essere più vulnerabili (**Figura 6**). Dalla **Figura 7** si può notare come la maggior frequenza di ADR per l'uso combinato o alternato si manifesti principalmente per le indicazioni "febbre" e "dolore", il che può essere dovuto al maggior utilizzo dei due principi attivi per queste due indicazioni, anche se è da considerare che una proporzione elevata di ADR non ha esplicitata l'indicazione terapeutica. Concentrando l'attenzione sull'indicazione "febbre", paracetamolo e ibuprofene assunti singolarmente, ma anche in concomitanza o alternanza, in tutta la popolazione americana, producono un numero di ICSR tra i più alti se paragonati ad altri farmaci assunti per la stessa indicazione (**Figura 8**), il che può essere dovuto al fatto che questi due principi attivi siano presenti sul mercato da più tempo rispetto ad altri. In **Figura 9** vengono indicate le più note ADR e la loro incidenza a seguito dell'assunzione di farmaci per il trattamento della febbre, come ad esempio reazioni a livello gastrointestinale con anche casi di overdose e tossicità epatorenale. In questo grafico emerge come l'uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene abbia una incidenza di ADR di questo tipo maggiore rispetto a farmaci assunti per la stessa indicazione. Dopo aver avuto prove che dimostrano come l'utilizzo di questa combinazione sia presente e che sia associato ad alte frequenze e incidenze di ADR anche nella popolazione pediatrica, si è deciso di cercare evidenze scientifiche valide circa l'efficacia di questo trattamento combinato o alternato.

A tale scopo, è stata interrogata la letteratura internazionale alla ricerca di *review* o metanalisi che mettessero a confronto la monoterapia con questi nuovi approcci terapeutici. Nel 2013, è stata pubblicata un'importante metanalisi del gruppo Cochrane, con lo scopo di esaminare il profilo di sicurezza ed efficacia dell'uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene nella popolazione pediatrica [4]. In questo studio, Wong e colleghi hanno riesaminato i risultati di 6 RCT nei quali 915 bambini con la febbre, di età comprese tra 0 e 18 anni, erano stati trattati con paracetamolo o ibuprofene o entrambi (**Tabella 5**).

Tabella 5 RCT analizzati da Wong et al. [4].

RCT	N. soggetti	Età	Temperatura	Terapia	Follow-up	Conclusioni
<i>Erlwyn-Lajeunesse et al. [13]</i>	123	6 mesi - 10 anni	≥38°C timpanica	- paracetamolo 15 mg/kg singola dose, n=37; - ibuprofene 5 mg/kg singola dose, n=35 - paracetamolo 15 mg/kg e ibuprofene 5 mg/kg singola dose, n=36	2 ore	L'uso combinato non è migliore dell'uso del solo ibuprofene
<i>Hay et al. [14]</i>	156	6 mesi - 6 anni	37,8-41°C ascellare	- paracetamolo 15 mg/kg 4-6 ore, n=52 - ibuprofene 10 mg/kg 6-8 ore, n=52 - paracetamolo 15 mg/kg 4-6 ore e ibuprofene 10 mg/kg 6-8 ore, n=52	5 giorni	L'uso combinato non è migliore dell'uso del solo ibuprofene
<i>Nabulsi et al. [11]</i>	70	6 mesi - 14 anni	≥38,8°C rettale	- ibuprofene 10 mg/kg, seguito da placebo a 4 h, n=33 - ibuprofene 10 mg/kg, seguito da paracetamolo 15 mg/kg a 4 h, n=36	8 ore	L'uso alternato è superiore all'ibuprofene da solo
<i>Sarrell, et al. [15]</i>	480	6 mesi - 3 anni	≥38,4°C rettale	- paracetamolo 12.5 mg/kg 6 ore, n=154 - ibuprofene 5 mg/kg 8 ore, n=155 - paracetamolo 12.5 mg/kg alternativamente a ibuprofene 5 mg/kg 4 ore, n=155	10 giorni	L'uso alternato è più efficace della monoterapia
<i>Kramer et al. [5]</i>	38	6 mesi - 6 anni	>38°C in bocca (la misurazione rettale si esegue con bambini <2 anni)	- paracetamolo 15 mg/kg seguito da placebo a 3 h e paracetamolo 15 mg/kg a 4 h, n=19 - paracetamolo 15 mg/kg seguito da ibuprofene 10 mg/kg a 3 h e placebo a 4 h, n=19	24 h	L'uso alternato è marginalmente superiore all'uso del solo paracetamolo
<i>Paul et al. [16]</i>	46	6 mesi - 8 anni	≥38,0°C arteria temporale	- ibuprofene 10 mg/kg seguito da paracetamolo 15 mg/kg a 3 h, n=20 - ibuprofene 10 mg/kg - ibuprofene 10 mg/kg e paracetamolo 15 mg/kg	6h	L'uso combinato e alternato dà un miglior effetti antipiretico rispetto all'ibuprofene da solo a 4 e 6 ore

Come criterio di inclusione, i ricercatori avevano considerato i bambini con febbre di origine infettiva. Gli approcci terapeutici da loro analizzati sono stati:

- *l'uso alternato*, inteso come inizio del trattamento con un antipiretico ed eventuale somministrazione del secondo farmaco solo nel caso in cui la febbre non diminuisce entro 1-4h;
- *l'uso combinato*, descritto come la somministrazione contemporanea di paracetamolo e ibuprofene, a intervalli regolari o al bisogno.

Queste due tipologie di trattamento sono state analizzate in diverse combinazioni trattamento vs controllo:

- Uso combinato vs ibuprofene
- Uso combinato vs paracetamolo
- Uso alternato vs ibuprofene
- Uso alternato vs paracetamolo
- Uso combinato vs uso alternato

Sono stati valutati differenti end point:

- *End point* primari: 1) misurazione del malessere del bambino includendo il punteggio di stress come non-communicating children's pain checklist score (o NCCPC); 2) riduzione della temperatura media; 3) proporzione dei bambini con la febbre 1, 4, 6 ore dopo la somministrazione iniziale di antipiretici;

- *End point* secondario: numero di eventi avversi, gravi e non gravi.

In altre parole, i ricercatori hanno misurato l'efficacia di ogni tipologia trattamento considerando il loro effetto sul malessere del bambino, sull'abbassamento della temperatura ed eventuali eventi indesiderati. I risultati sono descritti nelle **Tabelle 6-9**.

L'*end point* primario "misurazione del malessere del bambino" è stato valutato solo per l'uso alternato e la monoterapia (paracetamolo o ibuprofene da soli) (**Tabella 6**). Solamente alcuni degli RCT hanno analizzato questo *outcome* in quanto la sua valutazione è alquanto complessa e difficile. Come i numeri suggeriscono, l'uso alternato sembrava avere la capacità di ridurre il malessere del soggetto (NCCPC basso). Non c'erano però differenze significative tra l'uso in monoterapia di ibuprofene vs paracetamolo.

La "riduzione della temperatura media" sembrava essere maggiormente ridotta con l'uso alternato (**Tabella 6**) e l'uso combinato (**Tabella 7**) rispetto alla monoterapia; dall'altro lato, vi erano leggere differenze tra l'uso alternato e l'uso combinato (**Tabella 8**): la temperatura media era più bassa a seguito dell'applicazione dell'uso combinato dopo 1 ora, nonostante il dato non fosse statisticamente significativo; dopo 4 ore, un'ora dopo che il secondo farmaco era stato somministrato nei soggetti trattati con uso alternato, non c'era alcuna differenza tra i due gruppi. Dopo 6 ore, la temperatura media era più bassa nel gruppo trattato con l'uso alternato.

La "proporzione dei bambini aventi ancora la febbre" era significativamente ridotta nell'uso alternato (**Tabella 6**) e nel combinato (**Tabella 7**) rispetto alla monoterapia, mentre paragonando le due multiterapie a 1,4 e 6 ore, non vi sono differenze significative (**Tabella 8**).

Tabella 6 Uso alternato vs monoterapia. *Risultati provenienti dalla metanalisi di Wong et al. [4].*

End point	Time point	Risultati		Qualità dell'evidenza
		Monoterapia	Uso alternato	
NCCPC Score >7 significa Dolore	Giorno 1	11,38	<2,01	Basso
	Giorno 2	8,85	3,76	Basso
	Giorno 3	7,81	3,63	Basso
Temperatura corporea media	1h	37,6°C	=	Molto Basso
	4h	37,5-38 °C	-0,60°C	Basso
	6h	38,5°C	-1,60°C	Molto Basso
% di soggetti con febbre	1h	20%	20%	Molto Basso
	4h	30%	2%	Molto Basso
	6h	45%	11%	Basso

La qualità dei risultati è stata valutata nella metanalisi come **Alta**: è difficile che altre ricerche vadano a modificare la confidenza nella stima dell'effetto; **Media**: altre ricerche potrebbero avere un impatto importante sulla confidenza della stima dell'effetto ed è possibile che la stima cambi; **Bassa**: molto probabilmente altre ricerche avrebbero un forte impatto sulla confidenza della stima dell'effetto ed è probabile che la stima cambi; **Molto bassa**: la stima ottenuta è incerta.

Tabella 7 Uso combinato vs monoterapia. *Risultati provenienti dalla metanalisi di Wong et al. [4].*

End point	Time point	Risultati		Qualità dell'evidenza
		Monoterapia	Uso combinato	
Temperatura corporea media	1h	37,6-37°C	-0,27°C	Moderata
	4h	36,5-37,5 °C	-0,70°C	Moderata
	6h	38,5°C	-1,30°C	Molto Bassa
% di soggetti con febbre	1h	20%	10%	Molto Bassa
	4h	23%	2%	Moderata
	6h	50%	5%	Molto Bassa

Per la valutazione della qualità degli RCT inclusi nella metanalisi vedi legenda **Tabella 6**.

Tabella 8 Uso combinato vs uso alternato. Risultati provenienti dalla metanalisi di Wong et al. [4].

End point	Qualità dell'evidenza	Risultati		Qualità dell'evidenza
		Uso alternato	Uso combinato	
Temperatura corporea media	1h	37,6°C	-0,2	Molto bassa
	4h	36,9°C	Invariato	Molto bassa
	6h	36,9°C	+0,3°C	Molto bassa
% di soggetti con febbre	1h	20%	10%	Molto bassa
	4h	/	/	/
	6h	0%	0%	Molto bassa

Per la valutazione della qualità degli RCT inclusi nella metanalisi vedi legenda **Tabella 6**.

Se la valutazione degli esiti primari aveva dato alcune indicazioni circa una apparente efficacia dell'uso alternato/combinato, la valutazione degli eventi avversi era abbastanza nebulosa. Infatti solo tre RCT avevano analizzato questo aspetto (**Tabella 9**).

Tabella 9 ADR gravi nei confronti multipli tra le cinque le combinazioni di trattamento. Dati provenienti dalla metanalisi di Wong et al. [4].

Confronti	Studi	Durata del follow-up	Eventi avversi gravi
Uso combinato vs monoterapia	Erlewyn-Lajeunesse et al. (2006)	2h	Non riportato
	Hay et al. (2008)	5 giorni	5 eventi avversi gravi (ospedalizzazioni) senza differenza tra i due gruppi; Eventi avversi non gravi (di solito diarrea e vomito) distribuiti tra i due gruppi
	Paul et al. (2010)	6h	Non riportato
Uso alternato vs monoterapia	Paul et al. (2010)		Non riportato
	Kramer et al. (2008)	6h	Nessuno osservato ; eventi avversi non gravi sono stati riportati in 8 soggetti su 38 (il 21%) senza alcuna differenza tra i gruppi
	Nabulsi et al. (2009)	8h	Nessuno osservato
	Sarrell et al. (2006)	14 giorni	Nessuno; leggero aumento degli enzimi epatici , n=8, leggera disfunzione renale , n=14, tutti normalizzati dopo 14 dall'inizio del trattamento
Uso combinato vs uso alternato	Paul et al (2010)	6h	Non riportato

Non riportato: l'effetto di dosi multiple o la presenza di eventi avversi non è stato valutato.

Confrontando la monoterapia con le diverse multiterapie si osserva l'insorgenza di eventi avversi gravi, ma senza differenze tra i gruppi. Sfortunatamente nessuno studio aveva sufficiente potere statistico in termini di numero di partecipanti per poter determinare la frequenza di eventi gravi.

Al termine di questa analisi gli studiosi hanno confermato che, seppur con molti dubbi, l'uso alternato o combinato era più efficace rispetto alla monoterapia. Tale affermazione però non era supportata da dati statisticamente significativi. Inoltre non vi erano dati circa l'efficacia nel ridurre il malessere del bambino e le reazioni avverse a medio-lungo termine.

A causa delle risposte confuse ottenute con la *review* del gruppo Cochrane, è stato deciso di interrogare di nuovo la letteratura internazionale alla ricerca di studi indipendenti. Le conclusioni dei lavori analizzati sono riassunte in Tabella 10.

Tabella 10 Opinioni delle review sistematiche indipendenti circa l'uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene in età pediatrica.

Pubblicazione	Commenti riguardo l'uso alternato/combinato
Mayoral et al., 2000 [17]	L'uso alternato o combinato può essere <i>fonte di confusione</i> per gli operatori sanitari. Potrebbe infatti condurre al dosaggio errato di entrambi i prodotti con un rischio di aumento tossicità. Mancano inoltre evidenze scientifiche circa la sicurezza della combinazione paracetamolo-ibuprofene e di una maggior efficacia di tale trattamento rispetto alla monoterapia. Fino a quando gli studi non avranno adeguatamente controllato e valutato il rischio di combinare questi due prodotti, può essere prudente <i>consigliare ai genitori di usare 1 singolo agente durante la gestione della febbre nel bambino</i> .
Nabulsi 2010 [11]	Mancanza di prove scientifiche sulla migliore efficacia dell'uso combinato o alternato, mancanza di informazioni sulla sicurezza, RCT a bassa potenza statistica e ricchi di limiti. <i>Per il momento, la monoterapia rimane la scelta migliore</i> .
Pursell 2011 [12]	Possibile effetto sinergico tra paracetamolo e ibuprofene. Rischio di insufficienza renale/epatica nei bambini disidratati; rischio di <i>medication error</i> da parte dei genitori. <i>Seguire le linee guida NICE</i> .
Sullivan et al., 2011 [18]	Prove insufficienti per sostenere o rifiutare l'uso di routine della combinazione di paracetamolo e ibuprofene. Se gli operatori sanitari vogliono applicarla, devono informare correttamente i genitori circa il dosaggio, la posologia e gli intervalli di dosaggio.
Smith et al., 2012 [19]	Dubbi sulla efficacia e sicurezza dell'uso alternato o combinato. Tuttavia, l'uso a breve termine di un regime alternato può essere considerato per il dolore che non risponde alla monoterapia. È necessario un monitoraggio medico efficiente.
Pereira et al., 2013 [20]	Anche se c'era una tendenza a credere che la riduzione delle temperature medie con l'uso alternato fosse migliore rispetto all'uso di un solo prodotto, non ci sono abbastanza prove per dire che la terapia alternata è più efficace della monoterapia.

Da questa analisi è emerso un pensiero comune tra i vari autori, ovvero la mancanza di evidenze forti circa l'efficacia e la sicurezza del doppio approccio terapeutico. Le misure possibili che vengono consigliate sono l'applicazione della monoterapia oppure l'impiego dell'uso alternato o combinato per breve tempo e sotto stretto monitoraggio medico.

Il passo successivo del progetto è stato di ricercare evidenze e indicazioni nelle linee guida internazionali. I risultati della ricerca sono riportati in **Tabella 11**. È emerso quanto riscontrato negli studi indipendenti, ovvero la presenza di due distinti punti di vista: (1) prediligere la monoterapia, come ha affermato la Società Italiana dei Pediatri, (2) utilizzare i farmaci in modo alternato nel caso in cui la monoterapia non sia efficace. La Società Americana dei Pediatri addirittura si è astenuta, evidenziando ancora l'assenza di prove scientifiche valide per poter valutare l'intera situazione.

Tabella 11 Raccomandazioni dalle Linee-guida internazionali in merito all'uso combinato o alternato di paracetamolo e ibuprofene.

Linea guida	Uso alternato	Uso combinato	Commenti
NICE	SI, ma solo se il malessere del bambino non passa o se ricorrente	NO	Gli antipiretici non devono essere utilizzati al solo scopo di ridurre la temperatura corporea nei bambini con febbre e deve proseguire solo fino a quando il bambino prova malessere
Canadian Pediatric Society	SI	NO	
American Academy of Pediatrics	?	?	Non ci sono prove scientifiche per rifiutare o convalidare l'uso combinato degli antipiretici
Italian Pediatric Society	NO	NO	

Discussione

Dall'analisi dei casi trovati in RNF (**Tabella 3**) è emerso che gli ICSR più recenti che prevedono l'uso concomitante o alternato di ibuprofene e paracetamolo in età pediatrica riguardano pazienti molto piccoli, nella fascia di età compresa tra 2 e 6 anni. Di rilievo è la presenza di un peggioramento delle condizioni del bambino che dovrebbero essere quantomeno migliorate dalla terapia. Quest'ultima appare eseguita correttamente, infatti in tutti i casi è durata tra le 24 e le 72 ore come indicato

nelle linee-guida internazionali, e i dosaggi sembrano rientrare nei *range* terapeutici. Risulta però impossibile stabilire quali dei due trattamenti (combinato o alternato) sia stato applicato. Le ADR manifestate dai piccoli pazienti appartengono, secondo la classificazione MedDRA, al SOC "*Gastrointestinal disorders*", tra le quali 3 su 4 sono non gravi, mentre 1 su 4 è grave. Nel caso grave appare vomito ematico, che non è certamente correlato alla febbre. Una caratteristica peculiare di questi casi è il *dechallenge* positivo ovvero una volta sospesi i due farmaci, le condizioni del bambino sono migliorate o addirittura si sono risolte del tutto.

Questi dati suggeriscono una possibile responsabilità della terapia alternata o combinata nella comparsa delle ADR insorte nei piccoli soggetti. Un articolo recente ha contribuito a dare maggior peso a queste evidenze. Roberts e colleghi [21] hanno analizzato molti studi osservazionali circa l'uso di paracetamolo e hanno confermato che il suo utilizzo in concomitanza di FANS aumenta significativamente il numero di ospedalizzazioni per problemi gastrointestinali. In secondo luogo, è da ricordare che sono state proposte delle teorie secondo le quali il paracetamolo potrebbe interagire con l'ibuprofene. Tale interazione porterebbe ad un calo del *pool* di glutazione, andando così ad aumentare le concentrazioni del prodotto tossico del metabolismo del paracetamolo, la N-acetil-benzochinone-immina, il cui accumulo a livello epatico porta danni al fegato. A maggior ragione le autorità competenti dovranno vigilare molto attentamente ed evitare che la combinazione dei due principi attivi passi dall'adulto al bambino troppo velocemente, senza forti evidenze scientifiche della sua efficacia e sicurezza.

È importante sottolineare che 4 casi non sono sufficienti a dimostrare che la multiterapia sia poco efficace e rischiosa nella popolazione pediatrica. Sono necessari altri dati e per tal motivo sarebbe interessante negli anni futuri estendere la valutazione di efficacia e sicurezza dell'uso combinato o alternato di paracetamolo e ibuprofene a una popolazione più ampia, andando a valutare anche il ruolo dei farmaci concomitanti e delle comorbidità. I quattro casi della RNF dimostrano quanto sia difficile trovare segnalazioni di buona qualità, specialmente se si tratta di bambini per cui le informazioni dovrebbero essere molto dettagliate, anche in termini di altezza e peso. Questa situazione non è certo migliorata a seguito del calo di segnalazioni da parte dei pediatri che è stato registrato tra il 2013 e il 2014 dal rapporto OSMED del 2014.

La conferma dell'utilizzo di paracetamolo e di ibuprofene in concomitanza o in alternanza in età pediatrica è arrivata anche dall'analisi dei dati del database americano *Early Drug Alert* (**Figure 5-9**). Attraverso l'analisi dei due principi attivi è sorta la domanda sul perché si ritenga necessario somministrare entrambi i farmaci quando sono dimostrate la loro efficacia e sicurezza in monoterapia. Per rispondere a questo interrogativo è stata eseguita una ricerca di letteratura. È emerso che i due principi attivi vengono utilizzati insieme a causa di una errata applicazione nei bambini di una terapia che si è dimostrata efficace nell'adulto, senza alcuna indicazione nell'RCP dei due prodotti, e di una inesatta considerazione della febbre. In particolare, è stato evidenziato come gli stati febbrili nei bambini comportino condizioni di stress e paura per i genitori, soprattutto se i bambini sono troppo piccoli per poter esprimere a parole cosa provano. Si tratta di una paura non realistica e descrive una condizione denominata "*fever phobia*". Essa fu descritta inizialmente nel 1980 dal dott. Schmitt, un medico americano [17]. Egli la rappresentò come un comportamento mostrato dai genitori e dai sanitari per il quale la *febbre veniva considerata una malattia anziché un sintomo o un segno di malattia*. La diretta conseguenza di questo atteggiamento era la tendenza a *ridurre immediatamente la temperatura corporea trattando il bambino con gli antipiretici*. In particolare, piuttosto che usare la monoterapia, stava affermandosi l'utilizzo dell'uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene, specialmente con febbre persistente [17]. Oggigiorno, la situazione non è cambiata. Come riporta una *review* sistematica [12], la *fever phobia* esiste ancora e non ha dato segni di cedimento negli anni. Ciò suggerisce che questo fenomeno sia di natura culturale piuttosto che un tratto del singolo individuo. Questa condizione ha dato vita a approcci medici nuovi e probabilmente pericolosi per trattare la febbre nei bambini.

Per far luce sui più recenti studi circa l'uso alternato o concomitante di ibuprofene e paracetamolo, è stata scelta la review scritta dal gruppo Cochrane [4]. Da questo vasto studio è emersa una maggior efficacia dell'uso alternato/combinato per ridurre la temperatura media corporea rispetto alla monoterapia, ma sfortunatamente senza una forte significatività statistica. Inoltre non vi sono informazioni circa l'effetto della doppia terapia sul malessere del bambino né sulle reazioni avverse a medio-lungo termine. I dati inclusi nella metanalisi derivano da studi di scarsa qualità (**Tabella 6-8**), il che significa campioni troppo piccoli e presenza di bias. Infatti è possibile notare una grande variabilità nel concetto di febbre, nella sua misurazione e nell'uso dei farmaci (**Tabella 5**). In particolare risulta essere critico il differente uso dei due farmaci. I dosaggi di paracetamolo impiegati variano da 15 a 25 mg/kg, mentre quelli di ibuprofene da 5 a 10 mg/kg. Sfortunatamente il basso numero di studi non ha permesso agli autori di valutare l'impatto di questa variabilità. Inoltre, non è stato possibile misurare l'impatto di altre variabili, come età, eziologia della febbre (virale o batterica), gravità della malattia e comorbilità. Il protocollo dell'uso alternato e dell'uso combinato negli studi analizzati dalla metanalisi rappresenta un'altra fonte di variabilità. A causa della complessità dei protocolli in termini di posologia, Wong e colleghi hanno notato che molti sperimentatori nei RCT hanno somministrato dosaggi errati dei due farmaci. A tutto ciò, vanno aggiunti i limiti intrinseci dei trial clinici. Uno di questi è la condizione ideale nella quale viene condotta la sperimentazione: le terapie sono applicate da medici e l'ambiente è strettamente controllato così da assicurare la massima aderenza al trattamento da parte del paziente. In realtà i genitori non si comportano allo stesso modo causando un altro livello di eterogeneità. Questa situazione limita la validità esterna dei trial e la generalizzabilità delle evidenze ottenute. Tra tutti, la breve durata dei 6 RCT e il basso numero di pazienti rappresentano le maggiori limitazioni perché:

- non è stato possibile rilevare le ADR di medio-lungo termine per i due approcci terapeutici considerati.
- gli studi non avevano la potenza statistica necessaria per determinare se le doppie terapie sono la scelta giusta per trattare bambini con febbre.

L'analisi di studi indipendenti e di linee guida internazionali ha evidenziato la presenza di tre diversi punti di vista (**Tabella 10 e 11**), portando incertezza tra gli operatori sanitari e di conseguenza confusione tra i genitori.

Approfondendo le ricerche, è emerso che l'uso concomitante o alternato di paracetamolo e ibuprofene è presente anche in Italia. Nel 2009, il numero di ICSR dovuti alla co-somministrazione di ibuprofene e di paracetamolo è stata così alta nei bambini che AIFA ha emanato una raccomandazione nella quale sono state elencate le azioni da applicare nel trattamento della febbre in età pediatrica. Una di queste afferma che "...l'uso combinato o alternato di ibuprofene e paracetamolo non è raccomandato in base alle scarse evidenze disponibili riguardo alla sicurezza e all'efficacia rispetto alla terapia con un singolo farmaco..." [22].

Un'analisi più approfondita, ma localizzata alla sola regione Lombardia, è stata condotta dal Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SE-FAP), dell'Università degli Studi di Milano [*comunicazione personale*]. Usando come fonte il database amministrativo che raccoglie le prescrizioni dei farmaci in fascia A dispensati in farmacia, sono stati estratti i dati relativi alla coorte 0-17 anni nel periodo 2006-2010. In **Tabella 12** sono riportati gli indicatori principali relativi alle prescrizioni di farmaci nella coorte considerata.

Tabella 12 Prescrizioni pediatriche in Lombardia nel periodo 2006-2010.

LOMBARDIA	2006	2007	2008	2009	2010	Δ2006-2010
Utilizzatori, N	743.995	793.271	805.593	860.415	816.201	+9,71%
Prevalenza, %	46,97	49,33	49,22	51,76	48,28	+2,79%
Confezioni, N	3.181.567	3.456.231	3.708.566	3.989.652	3.876.516	+21,84%

Sono stati quindi estrapolati i dati della farmaceutica dei soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di ibuprofene e/o di paracetamolo nel periodo considerato. Nel 2006, sono state dispensate 372 prescrizioni di ibuprofene, mentre solo 85 di paracetamolo. Quest'ultimo dato è sicuramente falsato dal fatto che il principio atti-

vo è presente in farmaci da banco che sfuggono alla archiviazione amministrativa. I suddetti numeri sono aumentati rispettivamente a 815 e 213 nel 2010. Andando a contare le co-prescrizioni di entrambi i principi attivi (cioè il numero di volte in cui la farmacia ha dispensato i due prodotti nello stesso giorno dietro presentazione di ricetta medica) si osserva che il fenomeno è completamente assente negli anni 2006 e 2007, per poi crescere leggermente dal 2008 al 2010 (**Tabella 13**).

Tabella 13 Casi di co-prescrizione riscontrati nel database della farmaceutica nei soggetti di età 0-17 anni, nel periodo 2008-2010.

	2008	
	SESSO	ETÀ
Paziente 1	M	13 a
Paziente 2	M	8 a
Paziente 3	M	3 a
		3 a
Paziente 4	M	8 m
		1 a
Paziente 5	F	1 a
Paziente 6	M	1 a
Paziente 7	M	16 a

	2009	
	SESSO	ETÀ
Paziente 3	M	4 a
		4 a
		5 a
Paziente 5	F	2 a
Paziente 8	M	12 a
Paziente 9	F	5 m
		7 m
		10 m
Paziente 10	F	4 m
		8 m

	2010	
	SESSO	ETÀ
Paziente 11	F	16 a
Paziente 12	F	12 a
		12 a
Paziente 13	F	2 a
Paziente 14	M	7 m
Paziente 5	M	5
Paziente 15	M	2 a
Paziente 16	M	11 m
Paziente 17	F	1 a
Paziente 18	F	20 g
		1 a
Paziente 19	M	1 a
Paziente 20	F	6 m

g=giorni; m=mesi; a=anni.

Come si può osservare, solo 20 pazienti hanno ricevuto nei 3 anni una o più co-prescrizioni; non sembrano esserci differenze tra i sessi, mentre è importante sottolineare come il fenomeno sia presente anche nei soggetti molto piccoli (fino a 1 anno). Quanto emerso da questa analisi di farmacoutilizzazione supporta l'evidenza di un uso alternato o combinato nelle intenzioni del pediatra prescrittore, anche se in Lombardia sembra essere molto limitato. Non si esclude una sottostima del dato dovuto alla presenza in tutte le famiglie con bambini di Tachipirina che può essere somministrata anche senza indicazione medica.

Conclusioni

Questo progetto è iniziato con una domanda a cui è stata data una duplice risposta: i trial clinici analizzati da un lato hanno fornito evidenze, seppur di bassa qualità, a supporto di una maggior efficacia della doppia terapia con l'antipiretico e il FANS nel ridurre la temperatura rispetto alla monoterapia; dall'altro, non sono stati in grado di fornire dati di buona qualità e robusti circa la sicurezza del doppio trattamento. L'analisi di popolazioni reali come quella italiana attraverso la RNF e quella americana con i database EDA/FAERS, ha mostrato non solo quanto l'uso alternato o combinato di paracetamolo e di ibuprofene sia diffuso, ma ha sottolineato anche la presenza di reazioni avverse di tipo gastrointestinale con una incidenza di ADR di quella tipologia maggiore rispetto a farmaci assunti per il trattamento della febbre.

Le differenze, in termini di informazioni fornite, tra gli RCT e la *real life* sono implicite nelle loro definizioni: gli RCT sono disegnati in maniera tale da garantire una forte validità interna dello studio, cioè evidenze forti e di qualità sulla *efficacy* dei farmaci in esame in una popolazione omogenea e strettamente selezionata, mentre nella pratica clinica vi sono interazioni con l'ambiente esterno ed eterogeneità nella popolazione che utilizza i farmaci. Per questa ragione la Farmacovigilanza ha il ruolo fondamentale di riempire la falla dei CT in termini di *effectiveness* e *safety* attraverso il continuo monitoraggio della popolazione.

La letteratura e le linee guida internazionali non sono state capaci ad oggi di dare direttive definitive circa questo doppio trattamento e nessun dato scientifico valido è disponibile per far approvare l'indicazione pediatrica di questo approccio. Tutto ciò mette in risalto la necessità di applicare strategie educative al fine di:

- 1) ridurre la paura dei genitori e l'ansia verso il fenomeno della febbre, informandoli circa la sua utilità e i rischi associati all'abuso degli antipiretici;
- 2) stimolare i pediatri a comunicare in modo efficace con i genitori dei loro pazienti, al fine di evitare errori nei dosaggi, e a segnalare alle Autorità eventuali *medication error* e/o ADR.

Applicare una terapia che è efficace nell'adulto ai bambini è un meccanismo molto diffuso e comporta molti rischi (*off label*). Recentemente è stata annunciata la notizia di un farmaco per adulti contenente l'associazione ibuprofene/paracetamolo per il trattamento di dolore, infiammazione e febbre. Ci si potrà dunque aspettare che aumenti nel bambino l'utilizzo dei due farmaci se l'efficacia di tale associazione sarà dimostrata nell'adulto.

Con questo progetto è stata solo sfiorata la punta dell'iceberg della problematica evidenziata. Sono infatti necessari altri RCT per migliorare ed ampliare la nostra conoscenza circa l'efficacia e la sicurezza della associazione di paracetamolo e ibuprofene nella popolazione pediatrica.

I dati sulla sicurezza sono del tutto mancanti. Le autorità competenti e gli operatori sanitari dovranno monitorare molto attentamente come evolverà la situazione. Per questo motivo è consigliabile, in questo panorama di confusione e insicurezza, l'uso della monoterapia in quanto il profilo rischio/beneficio dei singoli ibuprofene e paracetamolo è ben noto.

Ringraziamenti

Si ringraziano Boehringer Ingelheim per l'accesso ai dati di farmacovigilanza riguardanti ibuprofene e il SEFAP per i dati forniti di farmacoutilizzazione e per il prezioso supporto nella stesura di questo articolo.

Bibliografia

- [1] Green R, Jeena P, Wells M. Management of acute fever in children: guideline for community healthcare providers and pharmacists. *S Afr Med J*. 2013; 103:948-954.
- [2] AIFA. OSMED 2014 - L'uso dei farmaci in Italia. Luglio 2015.
- [3] AIFA. OSMED 2015 - L'uso dei farmaci in Italia. Giugno 2016.
- [4] Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 30(10):CD009572.
- [5] Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, et al. Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen alternated with ibuprofen in children. *Clinical Pediatrics*. 2008; 47:907-911.
- [6] NHS Government. Children and infants with fever - acute management. *Clinical practice guidelines*. 2010.

- [7] Crocetti M, Moghbeli M, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics*. 2001; 107:1241-1246.
- [8] Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child*. 1980; 134:176-181.
- [9] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. Clinical guideline. May 2007.
- [10] Kanabar D. A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever. *Drugs R. D*. 2014; 14:45-55.
- [11] Nabulsi M. Is combining or alternating antipyretic therapy more beneficial than monotherapy for febrile children? *BMJ*. 2010; 340:92-99.
- [12] Pursell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child*. 2011.
- [13] Erlewyn-Lajeunesse M, Coppens K, Hunt LP, et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child*. 2006; 91:414-416.
- [14] Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 337:a1302.
- [15] Sarrel EM, Wielunsky E and Cohen HA, "Antipyretic treatment in young children with fever - acetaminophen, ibuprofen or both alternating in a randomized double-blind study". *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160 (2): 197-202.
- [16] Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, and Berlin Jr MC. "Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children". *Clin Ther*. 2010 December; 32(14): 2433-2440.
- [17] Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, et al. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics*. 2000; 105:1009-1012.
- [18] Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, and Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics* 2011; 127:580-587.
- [19] Smith C, Goldman RD. Alternating acetaminophen and ibuprofen for pain in children. *Can Fam Physician*. 2012; 58:645-647.
- [20] Pereira GL, Tavares NU, Mengue SS, et al. Therapeutic procedures and use of alternating antipyretics drugs for fever management in children. *J Pediatr*. 2013; 89:25-32.
- [21] Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:552-559.
- [22] AIFA. Raccomandazioni WGP sull'uso dei FANS nei bambini. Novembre 2010.

Siti web

<http://www.arthritis.org/living-with-arthritis/treatments/medication/safety/acetaminophen-ibuprofen-side-effects.php>

<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e/>

<https://en.wikipedia.org/wiki/Drug>

<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>

<http://earlydrugalert.ucsd.edu/>



ANALISI DEL RAPPORTO BENEFICIO-RISCHIO DI UN MEDICINALE: VALUTAZIONE DEL PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT AI SENSI DELLA NUOVA LEGISLAZIONE DI FARMACOVIGILANZA

Benefit-risk analysis of a medicinal product: Periodic Safety Update Report assessment under the new pharmacovigilance legislation

Antonio Vitiello, Maria Luisa Casini¹

Progetto di stage svolto presso ¹Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

Keywords

Risk/benefit ratio
PSUR
PSUSA
EURD list
Delapril

Abstract

The benefit-risk (b/r) evaluation of a medicinal product is carried out throughout its lifecycle to promote and protect public health and to enhance patient safety through an effective risk minimization activity. After a marketing authorisation is granted, it is necessary to continue the monitoring of the benefits and risks associated with the use of a medicinal product in the actual use, to confirm that the risk-benefit balance remains favorable and to characterize the pharmacological profile of the medicine, since pre-authorisative studies shows several limitations.

The Periodic Safety Update Reports (PSURs) are pharmacovigilance documents intended to provide an evaluation of the b/r balance of a medicinal product; they are submitted by the marketing authorisation holders at defined time points during the post-authorisation phase. The main objective of a PSUR is to present a comprehensive, concise and critical analysis of the b/r balance of the medicinal product taking into account new or emerging information in the context of cumulative information on risks and benefits. PSURs are submitted for evaluation to National Competent Authorities, and represent a potent tool to investigate the b/r profile of a drug during its post-marketing life.

The European pharmaceutical legislation in force has set up a work-sharing procedure to assess the PSURs of all the medicines containing the same active ingredients marketed in EU Countries in a shared way among Member States. This study was aimed to present the procedure in place and to manage this procedure at national level at the Pharmacovigilance Office of the Italian Medicines Agency (AIFA).

Introduzione

Analisi del profilo beneficio/rischio di un medicinale

I farmaci sono utilizzati al fine di produrre effetti terapeutici nei pazienti e apportare quindi benefici nel trattamento di patologie; sono inoltre somministrati allo scopo di ripristinare, correggere, modificare funzioni fisiologiche, o per stabilire una diagnosi medica. I farmaci possono però anche provocare nel paziente reazioni avverse (*Adverse*

Corrispondenza: Antonio Vitiello. E-mail: avitiello@hotmail.it

Drug Reactions o ADR), che possono rilevarsi anche gravi ed inaspettate, e talvolta mettere in pericolo la salute del paziente fino anche a provocarne la morte.

La disciplina che monitora l'utilizzo dei farmaci e tutti gli eventi avversi correlati durante la fase di post-marketing del medicinale è la Farmacovigilanza. La revisione continua dei benefici e dei rischi associati ad un medicinale è denominata valutazione del rapporto beneficio/rischio (b/r) di un medicinale. I benefici sono quantificati in rapporto all'efficacia terapeutica o al successo del trattamento farmacologico per una precisa indicazione terapeutica autorizzata. Il rischio, al contrario, è associato al profilo di sicurezza del medicinale, in termini di ADR note o non note già dagli studi preclinici, gravi o non gravi, in dipendenza o meno del meccanismo di azione farmacologico e che possono verificarsi durante o dopo il trattamento (in alcuni casi anche a distanza di molto tempo). La valutazione del rapporto b/r negli studi preregistrativi è fondamentale ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale (AIC), e nel post-marketing è determinante per il suo mantenimento sul mercato.

La valutazione continua del rapporto b/r di un medicinale richiede un monitoraggio continuo delle informazioni più rilevanti, precliniche e cliniche, associate all'uso del medicinale ed in alcuni casi può portare a modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, quali variazioni o restrizioni delle indicazioni terapeutiche, aggiunta di controindicazioni o di avvertenze fino a portare al ritiro del medicinale dal mercato se i dati reperibili sul suo utilizzo indicano un pericolo per la salute del paziente. Le agenzie regolatorie hanno un ruolo chiave nella valutazione del rapporto b/r dei medicinali e indirettamente nella tutela della salute del paziente in terapia.

Gestione del profilo b/r di un medicinale durante tutte le fasi della sua vita

Dopo la fase di sperimentazione preclinica, durante la quale si esaminano gli effetti tossici della molecola in studio (tossicità cronica, subacuta, riproduttiva) e la sua efficacia, in vitro ed in vivo sul modello animale, ha inizio la sperimentazione clinica sull'uomo, costituita classicamente da 4 fasi; le fasi I-II-III sono condotte prima dell'approvazione del farmaco in una determinata indicazione, la fase IV è invece successiva alla sua immissione in commercio. Solo molecole che evidenziano già un rapporto b/r positivo possono entrare nella sperimentazione clinica e, se mantengono favorevole questo delicato equilibrio, essere immesse poi sul mercato. La valutazione del rapporto b/r è condotta in ogni fase della sperimentazione, compresa come: detto quella post-marketing. Il medicinale, ottenuta la sua AIC, è classificato come NAP (*National Authorised Product*), se ha ottenuto l'autorizzazione nazionale 'pura', Decentrata o di Mutuo Riconoscimento, o CAP (*Centrally Authorised Product*) se autorizzato centralmente (a livello Europeo, e quindi dall'Agenzia Europea dei Medicinali, l'EMA). La fase IV di sperimentazione o fase post-marketing inizia dopo l'immissione in commercio del medicinale e durante questa fase il profilo b/r è valutato continuamente grazie a tutte le attività che costituiscono la Farmacovigilanza, la disciplina che si occupa dell'individuazione e della segnalazione di tutte le ADR e delle informazioni di sicurezza che possono essere osservate durante l'impiego di un farmaco dopo la sua immissione in commercio. In particolare la Farmacovigilanza si pone come obiettivi specifici quelli di identificare il più precocemente possibile eventi avversi precedentemente non osservati, migliorare la conoscenza del potenziale impatto e della gravità dei rischi prevedibili associati all'uso di un medicinale, individuare sottopopolazioni esposte a rischi maggiori, identificare eventi che derivano da interazioni tra farmaci o rilevare aumenti della frequenza di reazioni avverse da farmaco già note, ed in conclusione aumentare le conoscenze sul farmaco allo scopo di renderne sempre più sicuro l'utilizzo.

Profilo b/r di un medicinale e Farmacovigilanza

La Farmacovigilanza ha un ruolo fondamentale nella continua valutazione del profilo b/r di un medicinale e se quest'ultimo subisce variazioni, le varie agenzie regolatorie possono imporre modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale. Allo stesso modo, le aziende titolari del medicinale in commercio eseguono continuamente la valutazione del profilo b/r dei loro farmaci così come richiesto dalla normativa vigente ed esse stesse possono richiedere la modifica dei termini dell'AIC

alle autorità regolatorie competenti, in relazione ai risultati della loro valutazione. La proposta fatta da un'azienda farmaceutica deve essere sempre valutata ed approvata dalla autorità regolatoria competente nazionale o europea per poter essere attuata. In conclusione, le attività di Farmacovigilanza e il conseguente continuo monitoraggio del profilo b/r di un medicinale avvengono durante l'intero ciclo di vita del medicinale al fine di garantire terapie ai pazienti efficaci e sicure nella comune pratica clinica. Ma questo significa quindi che al momento della loro commercializzazione i medicinali non sono sicuri, o sono comunque pericolosi? Per rispondere a questo quesito si devono fare alcune considerazioni nei riguardi degli studi pre-marketing. Come abbiamo già accennato, prima dell'immissione in commercio, il medicinale deve essere studiato nelle varie fasi di sperimentazione clinica, dove i diversi elementi della sperimentazione possono discostarsi molto da quello che sarà poi l'uso nella popolazione reale. Per esempio, negli studi pre-marketing i medicinali sono somministrati a pazienti selezionati, non è sempre richiesto o possibile, a seconda del farmaco considerato, la sperimentazione su popolazioni speciali (donne in gravidanza, pazienti pediatriche o anziani, pazienti con polipatologie o in trattamento con più farmaci, ecc.). Inoltre, durante gli studi clinici i pazienti sono seguiti in modo che anche la compliance del paziente sia ottimale e la somministrazione avvenga sempre nei modi e nelle dosi corrette; ancora, il numero totale dei pazienti in sperimentazione, per quanto possa essere ampio, sarà sempre decisamente minore rispetto al numero dei pazienti che assumerà potenzialmente quel determinato medicinale dopo l'immissione in commercio, cosicché l'individuazione di ADR rare o molto rare o che abbiano tempi di manifestazione molto lunghi, risulta non facile considerando i tempi relativamente brevi della sperimentazione clinica pre-marketing (in genere pochi anni). Al contrario, quando il farmaco è immesso sul mercato, e quindi utilizzato poi nella pratica clinica, a seconda dei casi potrà essere somministrato a popolazioni che non sono state oggetto di studio clinico precedente, con multimorbilità e quindi in trattamento polifarmacologico, per periodi di tempo molto lunghi, in cronico, o con cicli ripetuti, in modi e misure non corrette rispetto a quanto stabilito all'atto della concessione dell'AIC, ecc. Questo evidenzia ancor più la fondamentale importanza della Farmacovigilanza e del monitoraggio continuo nella fase post-marketing, poiché solo grazie ai dati sull'uso del medicinale nella popolazione reale si può nel tempo delinearne il reale profilo b/r.

II Periodic Safety Update Report

Uno dei principali strumenti utilizzati dalle agenzie regolatorie per monitorare il profilo b/r di un medicinale durante il suo utilizzo post-marketing è senza dubbio la valutazione del *Periodic Safety Update Report* (PSUR). Lo PSUR è un documento che ha come scopo la valutazione del rapporto b/r di un medicinale a partire dalla sua autorizzazione all'immissione in commercio; è preparato dalle aziende titolari del medicinale e presentato per la valutazione alle autorità competenti con scadenze periodiche determinate dalla normativa vigente.

Il formato ed i contenuti dello PSUR sono riportati nei documenti ufficiali concordati a livello europeo e denominati *Good Vigilance Practices* o GVP (nello specifico nella *GVP Module VII - Periodic Safety Update Report*) e sono basati su quelli del *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* (PBRER) descritto nella linea guida dell'*International Council of Harmonization ICH-E2C*. La nuova legislazione di Farmacovigilanza, entrata in vigore nel 2012 (Direttiva 2010/84/EU), indica i requisiti legali in riferimento alla presentazione di uno PSUR (già presenti nella precedente legislazione) ed introduce il principio della valutazione unica e contemporanea di tutti gli PSUR contenenti lo stesso principio attivo, o associazione di più principi attivi, da parte degli Stati Membri dell'Unione Europea (*PSUR single assessment* o PSUSA), e per ogni sostanza autorizzata in più di uno Stato europeo. La nuova legislazione di Farmacovigilanza dispone inoltre la creazione di una lista di tutti i principi attivi contenente le date necessarie all'attuazione della procedura PSUSA (EURD list). La lista è pubblicata sul sito dell'EMA e aggiornata mensilmente.

Struttura e contenuti di uno PSUR

Il principale scopo dello PSUR è quello di presentare un'analisi chiara, breve e critica

del rapporto b/r di un medicinale, riportando informazioni nuove e quelle già esistenti su tutti i dati post-marketing relativi all'utilizzo del medicinale stesso. Come già discusso, grazie allo PSUR si possono avere nuove informazioni utili ad ampliare le conoscenze sul medicinale, rispetto a quelle ricavate durante le prime tre fasi della sperimentazione clinica. L'analisi presentata nello PSUR deve ovviamente comprendere una valutazione delle informazioni di sicurezza, dell'*Efficacy* del medicinale (definita come la misura in cui un farmaco ha la capacità di produrre l'effetto desiderato in condizioni ideali, come in uno studio clinico randomizzato) e della sua *Effectiveness* (definita come la misura in cui un farmaco raggiunge il suo effetto desiderato nella comune pratica clinica) che diventa disponibile durante la fase di post-marketing in rapporto a ciò che si conosceva già precedentemente dai risultati degli studi preregistrativi. La valutazione del rischio deve essere condotta su tutti gli utilizzi del medicinale, comprendendo anche l'uso *off label*, i *medication error*, l'abuso, il misuso, l'esposizione professionale, e i dati sull'eventuale mancanza di efficacia, così come stabilito nella più ampia, rispetto a quella precedente, definizione di ADR data dalla normativa di Farmacovigilanza vigente, includendo cioè anche i dati provenienti da un utilizzo del medicinale non in linea con quanto indicato nelle informazioni sul prodotto. Ancora, nel dettaglio, i dati contenuti nello PSUR, devono comprendere tutte le ADR che possono derivare da diverse fonti, come da database di Farmacovigilanza, case report o altre pubblicazioni scientifiche, informazioni derivanti da studi clinici, da studi PASS (*Post Authorisation Safety Study*) o PAES (*Post Authorisation Efficacy Study*), da studi di Farmacovigilanza attiva, di farmacoepidemiologia, metanalisi, convegni scientifici, e, con alcune specifiche, dai dati che il titolare AIC ha recuperato attivamente dal WEB. In conclusione la valutazione contenuta in uno PSUR dovrebbe riportare:

- un'analisi approfondita e critica delle informazioni che sono emerse durante l'intervallo di tempo coperto dallo PSUR per determinare se si sono generati nuovi segnali di Farmacovigilanza o se le nuove informazioni possono modificare le caratteristiche di un segnale già generato in precedenza;
- nuove informazioni rilevanti su sicurezza, sull'*effectiveness* che potrebbero avere impatto sul profilo b/r del medicinale;
- una analisi accurata del rapporto b/r del medicinale basata sui dati cumulativi disponibili a partire dai trial preregistrativi;
- se necessario, la proposta di azioni pianificate rivolte alla minimizzazione del rischio associato all'utilizzo del medicinale.

Per il dettaglio dei contenuti del documento, nel **Box 1** è riportato l'indice strutturato di uno PSUR come previsto dal Modulo VII - delle GVP.

Box 1

Indice strutturato di uno PSUR in accordo con il Modulo VII *Periodic safety update report delle Good Pharmacovigilance Practices*

TABLE OF CONTENTS

VII.B.5.1.	“Introduction”.
VII.B.5.2.	“Worldwide marketing authorisation status”.
VII.B.5.3.	“Actions taken in the reporting interval for safety reasons”.
VII.B.5.4.	“Changes to reference safety information”.
VII.B.5.5.	“Estimated exposure and use patterns”.
VII.B.5.5.1.	“Cumulative subject exposure in clinical trials”.
VII.B.5.5.2.	“Cumulative and interval patient exposure from marketing experience”.
VII.B.5.6.	“Data in summary tabulations”
VII.B.5.6.1.	“Reference information.”
VII.B.5.6.2.	“Cumulative summary tabulations of serious adverse events from clinical trials”.
VII.B.5.6.3.	“Cumulative and interval summary tabulations from postmarketing data sources”.
VII.B.5.7.	“Summaries of significant findings from clinical trials during the reporting interval”

VII.B.5.7.1.	“Completed clinical trials”
VII.B.5.7.2.	“Ongoing clinical trials”
VII.B.5.7.3.	“Long term follow-up”
VII.B.5.7.4.	“Other therapeutic use of medicinal product”.
VII.B.5.7.5.	“New safety data related to fixed combination therapies”.
VII.B.5.8.	“Findings from non-interventional studies”.
VII.B.5.9.	“Information from other clinical trials and sources.
VII.B.5.9 1.	“Other clinical trials.”
VII.B.5.9 2.	“Medication errors”.
VII.B.5.10.	“Non-clinical data”.
VII.B.5.11.	“Literature”.
VII.B.5.12.	“Other periodic reports”.
VII.B.5.13.	“Lack of efficacy in controlled clinical trials”.
VII.B.5.14.	“Late-breaking information”.
VII.B.5.15.	“Overview of signals: new, ongoing, or closed”.
VII.B.5.16.	“Signal and risk evaluation”.
VII.B.5.16.1.	“Summary of safety concerns”.
VII.B.5.16.2.	“Signal evaluation”.
VII.B.5.16.3.	“Evaluation of risks and new information”.
VII.B.5.16.4.	“Characterisation of risks”.
VII.B.5.16.5.	“Effectiveness of risk minimisation (if applicable)”.
VII.B.5.17.	“Benefit evaluation”
VII.B.5.17.1.	“Important baseline efficacy and effectiveness information”
VII.B.5.17.2.	“Newly identified information on efficacy and effectiveness”
VII.B.5.17.3.	“Characterisation of benefits”.
VII.B.5.18.	“Integrated benefit-risk analysis for authorised indications”.
VII.B.5.18.1.	“Benefit-risk context - medical need and important Alternatives.”
VII.B.5.18.2.	“Benefit-risk analysis evaluation”.
VII.B.5.19.	“Conclusions and actions”.
VII.B.5.20.	Appendices to the PSUR.

La EURD list e le procedure di autorizzazione di un medicinale

La *EURD list* (*European Reference Date List*) è un elenco di tutte le sostanze attive e relative combinazioni contenute nei medicinali autorizzati all'immissione in commercio in Europa in più di uno Stato membro; a ciascuna di esse sono associate le corrispondenti date e scadenze di riferimento per la procedura europea PSUSA (la *European Birth Date* [EBD] del principio attivo/associazione di principi attivi, la data di inizio procedura, la frequenza di presentazione dello PSUR, la data del punto di chiusura dei dati da analizzare o *Data Lock Point* [DLP], ecc.). La EBD corrisponde alla data della prima AIC ottenuta in Europa del medicinale contenente la sostanza attiva o associazione della stessa sostanza attiva, o in alternativa corrisponde alla più antica fra le date di AIC note. La *EURD list* è entrata in vigore il 1° aprile 2013, e da quel momento le date per la presentazione dello PSUR da parte dell'azienda sono diventate obbligatorie. I medicinali contenenti i principi attivi riportati nella *EURD list* sono approvati con procedure diverse per la concessione della AIC (procedura nazionale 'pura', procedura di mutuo riconoscimento, decentralizzata, procedura centralizzata) e sono autorizzati in più di uno Stato membro europeo. Lo scopo della *EURD list* è di armonizzare le date di presentazione degli PSUR contenenti una specifica sostanza attiva/combinazione di sostanze attive ed in particolare l'intervallo temporale in cui racchiudere i dati da analizzare, insieme alla frequenza di presentazione dello PSUR, fra tutti i Paesi dell'Unione europea. Pertanto, seguendo le tempistiche indicate nella *EURD list*, tutte le aziende titolari di medicinali contenenti un dato principio attivo devono presentare nello stesso momento alle autorità competenti il relativo PSUR per la valutazione. La lista è stata creata con il coinvolgimento delle principali aziende e associazioni di aziende farmaceutiche europee per quanto riguarda la definizione delle EBD e delle DLP iniziali, mentre la frequenza di presentazione di uno specifico PSUR è stabilita ed eventualmente modificata dalle autorità regolatorie a seguito delle valutazioni di merito.

Concessione dell'AIC in Europa: aspetti relativi alla procedura di valutazione degli PSUSA

I medicinali contenenti i principi attivi riportati nella *EURD list* possono essere stati approvati con una delle diverse procedure di AIC esistenti in Europa e previste dalla Direttiva 2010/84UE e del Regolamento n.1235/2010UE.

Come discusso in precedenza le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali esistenti in Europa sono 3 e sono: la procedura di Mutuo Riconoscimento/Decentralizzata (MR/DC), la procedura centralizzata e procedura nazionale. Le prime due procedure sono procedure europee, l'ultima è, come detto, una procedura nazionale. Cominciando da quest'ultima, questa si ha quando un'azienda presenta una domanda di AIC ad uno Stato Membro e questo, valutato il relativo dossier del medicinale, rilascia un documento di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC nazionale, detta nazionale 'pura', valida solamente nello Stato membro che ha concesso l'autorizzazione).

La procedura MR/DC si ha quando due o più Stati membri sono coinvolti nel processo di valutazione di uno stesso dossier ed effettuano la valutazione insieme. In particolare, parliamo di procedura DC se si tratta di medicinali immessi in commercio per la prima volta in Europa, cioè che non abbiano già ottenuto un'AIC in uno Stato membro, e prevede la presentazione contemporanea di un dossier di registrazione identico negli Stati membri interessati; l'azienda richiedente chiede ad uno di questi Paesi di agire come Paese di riferimento (*Reference Member State* o RMS), e di preparare il rapporto di valutazione del medicinale che verrà poi esaminato e concordato con gli altri Stati partecipanti alla procedura.

Se il dossier di registrazione è valutato positivamente, ciascun Paese coinvolto concederà una AIC a livello nazionale. Si tratta invece di una procedura MR se tra i Paesi ai quali è stata inviata la domanda di AIC ce n'è uno che ha già autorizzato nazionalmente il dossier di registrazione, e in questo caso questo Paese agirà da RMS. Anche qui, la finalizzazione della procedura di valutazione prevede la concessione di una AIC nazionale. L'ultimo tipo di AIC di un medicinale esistente in Europa è quella centralizzata; il dossier di registrazione è presentato all'EMA, e in caso di concessione dell'autorizzazione il medicinale deve intendersi autorizzato in tutti gli stati europei contemporaneamente.

Ora, quindi, i medicinali autorizzati dall'EMA non hanno una autorizzazione rilasciata a livello nazionale, come invece accade per i medicinali autorizzati nazionalmente o con la procedura MR/DC: indichiamo pertanto i medicinali con AIC nazionale e MR/DC *Nationally Authorised Products*, o NAP, e quelli autorizzati dall'EMA *Centrally Authorised Products* o CAP.

Le procedure PSUSA sono leggermente diverse a seconda della natura dell'AIC dei prodotti coinvolti. Per i medicinali CAP, o dove gli PSUR per un principio attivo siano di CAP e NAP contemporaneamente, la valutazione dello PSUSA è gestita direttamente dall'EMA, che svolge la sua valutazione attraverso uno dei suoi comitati, il *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (o PRAC). Se la procedura PSUSA non include medicinali autorizzati centralmente, la valutazione è sotto la responsabilità del Gruppo di Coordinamento per le procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate - medicinali umani (*Co-ordination group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - human*, o CMDh), come stabilito dalla nuova normativa di Farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/UE art. 107sexies, 1(a) e 1(b)). Il CMDh, istituito con la Direttiva 2004/27/UE, fa capo all'*Heads of Medicines Agencies*, un network dei direttori delle Agenzie nazionali competenti per i medicinali (e non all'EMA). E' composto da 1/2 rappresentanti per ogni Stato membro, nominati per un periodo di 3 anni, rinnovabile. Il gruppo, nato allo scopo di esaminare ogni questione collegata alle AIC dei medicinali autorizzati in più di uno Stato membro non centralizzati, ha visto allargare dalla nuova normativa i propri compiti in materia di Farmacovigilanza, ed in particolare è stato incaricato di gestire la procedura PSUSA per i NAP.

La procedura creata dal CMDh per la gestione PSUSA NAP (*CMDh Standard Operating Procedure on the processing of PSUR single assessment procedures for Nationally Authorised Products* [CMDh/322/2014]) è riassunta in **Tabella 1**.

Tabella 1 Tempistiche della procedura di valutazione PSUSA NAP (come riportato all'Allegato 1 della procedura CMDh/322/2014).

PSUR TIMETABLE	
Day	Event
<i>Submission Deadline Date</i> (= DLP + 70 or 90 days)	PSUR received
1	Start of procedure; EMA provides pre-filled Assessment Report template and Timetable to the lead MS
60	Circulation of Preliminary Assessment Report to Member States and PRAC Members and EMA procedure management. EMA to provide AR to MAHs contact points.
90	Member States (only consolidated comments per delegation) and MAHs send comments on the preliminary report.
105	Updated lead MS assessment report sent to Members States and PRAC members
120 (<i>next PRAC meeting</i>)	PRAC recommendation and adoption of AR
	If PRAC recommends maintenance - procedure finalised here
	If PRAC recommends variation, suspension, revocation - PRAC recommendation sent to CMDh
<i>Within 30 days of receipt by CMDh</i>	CMDh position on recommendations for regulatory action
	Consensus position - binding, procedure finalised here
	Majority position - sent to European Commission for Decision making process

Come già detto, le aziende titolari di AIC di medicinali, devono presentare gli PSUR dei loro prodotti rispettando le tempistiche riportate nell'*EURD list*. La *timetable* della procedura è così strutturata; al giorno 1 inizia il processo di valutazione, e lo Stato Membro che dirige il procedimento, così come da precedente assegnazione del CMDh (il *Lead Member State* o LMS), avrà 60 giorni di tempo per valutare gli PSUR presentati e produrre il relativo *Preliminary Assessment Report* (il rapporto di valutazione preliminare o PAR). Il PAR è inviato alle ditte coinvolte, agli Stati Membri (nella persona dei membri del CMDh) e al PRAC, che a loro volta avranno 30 giorni per inviare eventuali commenti (Giorno 90). La versione finale del documento, il *Final AR* o FAR, che tiene conto degli eventuali commenti, è inviata agli Stati Membri e al PRAC entro il giorno 105. Durante la prima riunione del PRAC successiva al il giorno 120 della procedura, il FAR è adottato con o senza modifiche e viene emessa la relativa raccomandazione. Se la decisione è per il mantenimento dell'AIC, ovvero non sono raccomandate modifiche ai termini della autorizzazione, la procedura termina qui e il risultato della valutazione è pubblicato sul sito dell'EMA (senza la necessità del parere della CMDh, che adotta per silenzio-assenso). Se la raccomandazione è invece quella di modificare, sospendere o revocare l'AIC, questa è inviata al CMDh, che entro 30 giorni dal ricevimento prenderà le decisioni finali per l'azione da adottare. Se vi è una posizione di consenso a livello CMDh, ovvero tutti i MS concordano sui termini della finalizzazione: la raccomandazione diventa giuridicamente vincolante e quindi immediatamente applicabile. Se la votazione al CMDh è presa a maggioranza, ovvero alcuni MS non concordano sulla finalizzazione proposta: la raccomandazione è inviata alla Commissione Europea per adozione ed emissione di un parere legalmente vincolante. In seguito alla ricezione della decisione della Commissione Europea, le autorità competenti degli Stati Membri adottano le misure necessarie per mantenere, variare, sospendere o revocare l'AIC entro 30 giorni.

Il progetto si è sviluppato all'interno della attività di gestione degli PSUR assegnati all'Italia all'interno della procedura europea PSUSA per i medicinali NAP e con inizio procedura compreso tra il 1 luglio e il 31 dicembre 2016. Al contempo, è stato effettuato un esame dei punti di forza e di debolezza di questa nuova procedura. A tal fine, sono stati studiati nel dettaglio la struttura e il contenuto di uno PSUR, il modo più opportuno ed utile per poter svolgere una sua critica analisi e valutazione; si è inoltre familiarizzato con la procedura europea e la sua applicazione come attività dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA e tutte le singole fasi del processo di valutazione procedura PSUSA.

Come esempio di procedura sottoposta ad analisi, e che pertanto verrà descritta di seguito, si riporta quella per **delapril** (PSUSA/00000946/201501), principio attivo facente parte della famiglia degli ACE-inibitori.

Metodi e Risultati

Il progetto è stato sviluppato presso l'Agenzia Italiana del Farmaco, che è l'autorità competente in Italia per i medicinali per uso umano. All'interno dell'Agenzia le procedure PSUSA sono valutate nell'Ufficio di Farmacovigilanza. Il progetto è stato condotto sulle procedure assegnate all'Italia dal CMDh, utilizzando le procedure interne stabilite per la valutazione delle procedure PSUSA NAP. L'assegnazione delle procedure PSUSA NAP agli Stati Membri dell'Unione Europea viene effettuata dal CMDh nel corso delle riunioni mensili che si svolgono all'EMA. Prima della riunione, un documento Excel è inviato dalla segreteria del CMDh a tutti gli Stati Membri attraverso la casella di posta elettronica europea EudraMail dedicata ai membri del CMDh. Il file contiene un estratto dell'*EURD list*, vale a dire l'elenco delle sostanze attive coinvolte nelle procedure PSUSA NAP con inizio 6 mesi dopo la circolazione della lista e tutte le informazioni contenute nella *EURD list* relative (DLP, frequenza di presentazione dello PSUR, ecc.). Dopo l'invio di questa lista, che funziona come elenco di pre-assegnazione dei principi attivi, ogni Stato Membro dell'Unione Europea può candidarsi per l'assegnazione di una o più procedure. Durante il meeting del CMDh seguente, le procedure PSUSA NAP sono assegnate secondo le regole stabilite nella SOP dedicata (*CMDh Standard Operating Procedure on the processing of PSUR single assessment procedures for Nationally Authorised Products* [CMDh/322/2014]) e tenendo conto delle preferenze espresse dai Paesi che si sono candidati.

Il nostro compito come ufficio di Farmacovigilanza AIFA è quello di far circolare la lista di pre-assegnazione agli indirizzi di posta elettronica del personale dell'Ufficio di Farmacovigilanza con un invito a manifestare interesse per l'assegnazione della procedura e, nel caso, a indicare il team di assessor che si propone per la valutazione. Ogni richiesta per l'assegnazione di una procedura è ricevuta e accolta. Come step ulteriore, è inviato alla casella di posta elettronica del CMDh l'elenco aggiornato con tutte la proposta di *rappourtership*.

Dopo il meeting di CMDh, l'elenco aggiornato con le assegnazioni delle procedure ai vari Stati Membri è ufficializzato e caricato nel database del sistema documentale dell'EMA, il *Managing Meeting Documents* o MMD, contenente la documentazione dei meeting dei principali gruppi dell'EMA ed anche del CMDh. Contemporaneamente, le informazioni su ogni eventuale assegnazione all'Italia sono inviate alla lista dei contatti di posta elettronica dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA.

In seguito, il giorno prima dell'inizio della procedura di valutazione di uno PSUSA assegnato all'Italia, una e-mail contenente un link alla documentazione da valutare è inviata a una casella di posta dedicata, e in alcuni casi, caricata nello *PSUR Repository*, uno spazio virtuale in cui è memorizzata tutta la documentazione relativa alle procedure di valutazione PSUSA, come previsto dall'articolo 25 bis del Reg. (CE) 726/2004. Questo articolo di legge dispone che l'Agenzia debba istituire e mantenere un database (il *repository*) per gli PSUR dei medicinali autorizzati in Europa coinvolti nella procedura PSUSA insieme alle corrispondenti relazioni di valutazione; all'articolo 107 comma 1 e all'articolo 28 comma 2 è invece disposto che tutte le procedure PSUR debbano essere presentate per via elettronica per essere prontamente a disposizione dei valutatori a livello nazionale. La procedura ha seguito segue quindi i tempi indicati nella relativa SOP (**Tabella 1**) fino alla sua finalizzazione.

Valutazione dello PSUR di un medicinale: il delapril

In questa sezione si descrive un esempio dell'applicazione della nuova procedura PSUSA NAP, per la gestione e la valutazione del profilo rischio beneficio dei medicinali autorizzati in Europa contenenti un principio attivo appartenente alla classe degli ACE-inibitori, il delapril. Esso è farmaco antipertensivo indicato da solo o in associazione per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, dello scompenso cardiaco e della cardiopatia ischemica. Il *lead Member State* responsabile di condurre la procedura, e quindi della valutazione del profilo b/r del medicinale, è l'Italia, pertanto la valutazione è stata effettuata dall'AIFA. Così come riportato nell'*EURD list* il periodo ricoperto dallo PSUR oggetto del presente studio ha compreso l'intervallo di tempo tra il 12 gennaio 2012 ed il 16 gennaio 2015 (trattandosi di uno PSUR con frequenza triennale).

Alcuni dei dati riportati nello PSUR sono illustrati qui di seguito:

- i pazienti esposti al farmaco durante i trials clinici pre-registrativi sono stati 1397;
- i pazienti esposti durante la fase di post-marketing nel periodo di riferimento dello PSUR sono stati 3,638,000 per anno;
- durante il periodo studiato e considerando l'utilizzo del farmaco sia in monoterapia che in associazione, sono stati riportati 794 casi di reazione avversa, di cui 449 con esito grave;
- le reazioni che si sono verificate hanno coinvolto più frequentemente le seguenti *System Organ Class* (SOC): infezioni (129 ADR di cui 72 gravi), apparato respiratorio (80 ADR di cui 28 gravi), pelle e tessuti sottocutanei (75 ADR di cui 18 gravi), disturbi generali e nel sito di somministrazione (39 ADR, 9 gravi) e disturbi al sistema nervoso (29 ADR, di cui 9 gravi);
- le ADR più frequentemente riportate sono state: tosse (47 casi), aumento dell'alanina-amminotransferasi (20 casi), aumento dell'aspartato-amminotrasferasi (20 casi), aumento della gamma-glutamilttrasferasi (15), prurito (15), rash (15), disgeusia (6 casi);
- l'analisi di questi dati non ha portato all'individuazione di nuovi segnali, ma ha ribadito l'associazione tra uso di delapril e rischi già identificati precedentemente e conosciuti per gli ACE-inibitori, e cioè angioedema, insufficienza renale e iperkaliemia. I dati cumulativi, cioè i casi registrati dall'inizio della commercializzazione dei medicinali contenenti delapril e relativi al rischio di angioedema sono stati 58 incluso 1 caso con esito fatale, di cui 10 occorsi nel periodo valutato in questa procedura; per il rischio di insufficienza renale acuta si sono verificati cumulativamente 99 casi, inclusi 17 gravi e 2 con esito fatale, di cui 3 nel periodo di riferimento; per il rischio di iperkaliemia si sono verificati 33 casi dei quali 5 gravi, nessuno con esito fatale, di questi 1 verificatosi nel periodo di riferimento.

Le conclusioni della valutazione sono state le seguenti: il profilo b/r associato all'uso del delapril rimane favorevole, i benefici associati al suo utilizzo superano i rischi.

Esaminate le informazioni presenti nelle "informazioni del prodotto" dei medicinali esaminati, si è suggerito in alcuni casi l'aggiornamento della sezione 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) con l'aggiunta di angioedema, insufficienza renale e iperkaliemia come ADR che occorrono con frequenza non nota, ove non presenti questi dati. Inoltre è stata proposta l'aggiunta nella SOC disturbi immunitari, di "angioedema con frequenza non nota", nella SOC disturbi delle vie urinarie, "insufficienza renale con frequenza non nota", nella SOC parametri di laboratorio "iperkaliemia con frequenza non nota".

La proposta dei valutatori è stata inviata ai titolari di AIC che hanno partecipato alla procedura, agli altri Stati membri e al PRAC. La versione finale consolidata del documento è poi stata presentata al PRAC e discussa. Le proposte dell'Italia sono state accettate a maggioranza, quindi sono state inviate al CMDh che le ha ratificate. Le conclusioni della valutazione sono pertanto diventate vincolanti e i titolari di AIC dei medicinali contenenti delapril hanno presentato, ove necessario, una domanda di variazione dei termini dell'AIC per richiedere l'adeguamento alle conclusioni della procedura PSUSA.

Discussione

La valutazione del rapporto b/r di un medicinale è di fondamentale importanza per garantire il profilo di sicurezza di un medicinale nella pratica clinica. Le agenzie regolatorie effettuano un monitoraggio continuo dei dati relativi all'utilizzo di un medicinale, analizzando tutte le informazioni post-marketing ed in particolar modo indagando sulle ADR che si verificano con l'uso del farmaco nella *real life*. Pertanto la valutazione del profilo b/r di un medicinale è un processo che interessa l'intero ciclo di vita di un farmaco. Le aziende farmaceutiche titolari delle AIC di medicinali collaborano nella valutazione del profilo b/r di un medicinale così come stabilito nella legislazione in vigore. Gli studi preregistrativi sono molto importanti per fornire informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale, ma essi come già discusso ampiamente in precedenza hanno evidenti limiti. Con l'entrata in vigore della nuova legislazione di

Farmacovigilanza è stato introdotto in Europa il principio della valutazione unica e coordinata degli PSUR dei medicinali contenenti lo stesso principio attivo/associazione di principi attivi autorizzati in più di uno Stato Membro. Le nostre prime impressioni e valutazioni su questo nuovo tipo di procedura sono state le seguenti:

- 1) per la prima volta la gestione e la valutazione del profilo b/r di un medicinale è effettuata da tutti gli Stati Membri in collaborazione e nello stesso momento; questo porta ad un miglioramento nella qualità dei risultati ottenuti da questo tipo di procedura in quanto sono coinvolti gli esperti di più agenzie contemporaneamente, i dati di tutti i farmaci in commercio sono analizzati cumulativamente, e infine la valutazione è riesaminata da almeno due gruppi europei prima della sua finalizzazione;
- 2) i risultati della valutazione delle procedure PSUSA sono pubblicati sul sito web EMA o della Commissione Europea e le decisioni finali devono essere obbligatoriamente adottate dalle aziende farmaceutiche, nei tempi previsti; tutto questo porta ad una armonizzazione delle informazioni sul prodotto dei medicinali in tutto il territorio europeo;
- 3) la procedura consente di risparmiare risorse in quanto viene effettuata un'unica valutazione che è gestita a livello centrale e che copre tutti i farmaci contenenti lo stesso principio attivo, invece di attuare molte procedure per i diversi farmaci, con scadenze periodiche diverse da rispettare, e da valutare separatamente in diversi Stati membri. Lo stesso vale anche per le aziende farmaceutiche titolari delle AIC, che hanno così un termine unico di presentazione degli PSUR per ciascuno dei loro prodotti, e quindi non sono più obbligate ad una presentazione specifica in ogni Stato membro dove il loro prodotto è commercializzato.

Le nostre valutazioni e analisi hanno individuato anche le seguenti debolezze della procedura: molte autorizzazioni all'immissione in commercio sono state concesse alcuni decenni fa, quando la legislazione farmaceutica europea aveva requisiti, procedure ed aspetti regolatori molto diversi (anche in termini di studi di efficacia e di sicurezza richiesti per la concessione dell'AIC) rispetto ad oggi. Inoltre le AIC possono essere state concesse da Stati membri diversi su dossier differenti, pertanto per alcuni principi attivi i medicinali autorizzati nel territorio europeo possono differire in modo sostanziale per indicazioni, controindicazioni, avvertenze e per le altre caratteristiche del prodotto. Quindi la valutazione coordinata e contemporanea di PSUR di medicinali con caratteristiche autorizzative distanti pone molte difficoltà di valutazione per la armonizzazione delle informazioni. A quasi 2 anni di esistenza, la valutazione degli PSUSA ha rivelato quindi delle difficoltà procedurali che in alcuni casi al momento non hanno trovato una soluzione solida e percorribile in tutti i casi esaminati. Sulla base della considerazione logica che se alcuni farmaci contengono lo stesso principio attivo/associazione di principi attivi, i termini dell'AIC (cioè per una data indicazione, le controindicazioni e il profilo di sicurezza) dovrebbero essere più o meno sovrapponibili. Questo non è risultato sempre vero per l'Europa, e questo paradosso è ancora lontano dal potersi risolvere definitivamente, specialmente in alcuni dei casi esaminati. Questo fenomeno è, naturalmente, molto più evidente per i NAP che per i CAP, anche se sono stati descritti casi in cui, dopo la concessione di un'AIC centralizzata (CAP), si è cercato di modificare i termini dell'AIC del NAP (con lo stesso principio attivo del CAP e già sul mercato da diversi anni) col tentativo di far diventare il NAP come il CAP sulla base di un solo riesame dei dati di efficacia e sicurezza, ma questo tipo di azione è stato in diversi casi senza successo, come da casi giudiziari relativi.

Dal nostro punto di vista, le debolezze della procedura determinano in taluni casi specifici l'impossibilità di realizzare pienamente quanto nell'idea originaria del legislatore, e cioè il poter disporre a livello europeo di AIC che siano paragonabili e confrontabili in ciascuno degli Stati Membri.

Bibliografia

- [1] Holden WL. Benefit-Risk Analysis. A Brief Review and Proposed Quantitative Approaches. *Drug Safety*. 2003; 26(12):853-62.
- [2] Edwards IR, Wiholm BE, Martinez C. Concepts in Risk-Benefit Assessment. A Simple Merit Analysis of a Medicine. *Drug Safety*. 1996; 15(1):1-7.
- [3] Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(8):743-5.

-
- [4] Schosser R. Risk/Benefit Evaluation of Drugs: The Role of the Pharmaceutical Industry in Germany. *Eur Surg Res.* 2002; 34:203-207.
 - [5] Honig P. Benefit and Risk Assessment in Drug Development and Utilization: A Role for Clinical Pharmacology. *Clinical Pharmacology Therapeutics.* 2007; 82(2):109-12.
 - [6] Guo JJ, Pandey S, Doyle J, et al. Review of Quantitative Risk-Benefit Methodologies for Assessing Drug Safety and Efficacy-Report of the ISPOR Risk-Benefit Management Working Group Value in health. Volume 13, number 5, 2010.
 - [7] Simon LS. Pharmacovigilance: towards a better understanding of the benefit to risk ratio. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (S2):88-9.
 - [8] Arnaiz JA, Carné X, Riba N, et al. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drug withdrawals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 57(1):89-91.
 - [9] Hughes DA, Bayoumi AM, Pirmohamed M. Current Assessment of Risk-Benefit by Regulators: Is It Time to Introduce Decision Analyses? *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82(2):123-7.
 - [10] Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, et al. Pharmacovigilance in Perspective Drug Safety. 1999; 21:429-447.
 - [11] Mussen P, Salek S, Walker S. A quantitative approach to benefit-risk assessment of medicines - part 1: the development of a new model using multi-criteria decision analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety Supplement.* 2007; 16(S1):S2-S15.

RIASSUNTI DELLE RELAZIONI FINALI DEI PROGETTI DI RICERCA SVOLTI DAGLI STUDENTI NELL'AMBITO DEL TIROCINIO FORMATIVO DEL MASTER PER L'ANNO ACCADEMICO 2014-2015

Readability text of the labelling and package leaflet for medicinal products for human use

Eleonora Miriam Alma, Daniela Lecchi

Training held at Sanofi SpA, Milan, Italy

ABSTRACT

Directive 2004/27/EC of the European Parliament (which amends Directive 2001/83/EC), transposed in Italy with the Legislative Decree 219/2006, states that all the information reported both in the package leaflet and in the labelling shall be easily legible, clearly comprehensible and indelible and that labelling shall reflect the results of consultations with target patient groups (Readability test) to ensure that the information contained are clear, readable and indelible to ensure patients a correct use of the medicinal products. The comprehension of the information reported in the package leaflet and labeling should help patients for a safer use of the medicinal products, in order to avoid predictable and avoidable risks related. This necessity arises because previously package leaflet reflected the information present in whole paragraphs of the SmPC, so a difficult language lead to confuse patients. EC directive and local legislative decree should ensure a safe use of the medicinal products through the help of the various Guideline that guide MAH to the drafting of a package leaflet "patient friendly". Before implementing the new leaflet, MAH should test the PIL content readability and get approval by the competent Health Authorities.

Keywords: Readability test, Package leaflet, Directive 2004/27/EC, Legislative Decree 219/2006.

“ISO-like Quality System in a Marketing Company”: assessment of KPIs in pharmacovigilance activities

Jacopo Baldi, Daniela Bernardini, Graziella Trespi

Training held at AstraZeneca SpA, Basiglio, Milan, Italy

ABSTRACT

Background: A range of new tasks and streamlined existing responsibilities for regulators and the pharmaceutical industries was introduced with the publication of the pharmacovigilance legislation by the European Medicine Agency (Directive 2010/84/EU, Regulation EU N. 1235/2010 and the Implementing Regulation 520/2012) with the primary aim to strengthen and rationalize pharmacovigilance activities and increase patient safety. In this regard, the directive EU 2010/84 specifies that each Marketing Authorization Holder (MAH) has to develop and maintain a Quality System (QS) for pharmacovigilance suitable to detect and control any issue impacting on the benefit-risk profile of the authorized medicines.

Aims: The primary aim of the study was to assess the KPIs that describe both quality and compliance of specific pharmacovigilance activities within the Italian AstraZeneca MC: the Quality Control (QC) process of ICSRs sent to the global safety database (Data Entry Site - DES); the timing for the submission of ICSRs to DES; the timing for the submission of ICSR Expedited to the Regulatory Authorities (RA). As secondary aim we compared the performance of ICSRs sent monthly to the DES by the Italian AZ MC with that of other European MCs.

Methods: The Italian MC has implemented a reporting quality system to manage the ICSRs sent to DES and to the RA. Therefore, we have evaluated the performance of this reporting system using specific KPIs:

- 1) a quality KPI, with a target threshold set to $\leq 2\%$, consisting of the percentage of ICSRs with error sent to DES and detected monthly during the QC process;
- 2) a compliance KPI, with a target threshold set to $\geq 97,5\%$, consisting of the percentage of the ICSRs sent monthly to DES on time;
- 3) a compliance KPI, with a target threshold set to $\geq 95\%$, consisting of the percentage of the ICSRs sent monthly to RA on time.

Then, we have compared the performance of the Italian MC with that of the whole group of MCs (GLOBAL). Moreover, we have selected the main European AZ MCs according to the number of ICSRs managed over the 2015 and we have divided them by the modality of reporting in two subgroups: the AZ MCs with an Italy-like reporting system (Italy, Spain and Belgium), and the AZ MCs with a different reporting system (UK, Sweden and Finland).

Results: As regards the quality KPI, we found that, during the observation period of one year, the target threshold was never achieved with a large monthly variability in the error percentage (range 2,6%-19,0%), without a correlation between the number of controlled ICSRs and the percentage of cases with error. Concerning the compliance KPIs we found that the percentage of the ICSRs sent on time to DES and to RA were always over the target thresholds for all the observed period, thus showing an excellent compliance of the Italian AZ MC. On the contrary, the data observed from the global AZ MCs showed a discontinuous trend with the target thresholds not always reached. Moreover, we found that the European AZ MCs with an Italy-like reporting system had a performance better than the AZ MCs with a different reporting system.

Conclusion: Our results show that the pharmacovigilance activities of the Italian AZ MC need to be improved with regard to the quality of ICSRs sent monthly to DES. However, the compliance of ICSRs sent to DES and sent to RA is markedly over the target thresholds, especially when compared to the performance of the other European AZ MCs. The continuous assessment of KPIs is a pivotal activity to improve and maintain the quality requirements of a pharmacovigilance system within a Marketing Company and represents the best way to guarantee a successful and efficient quality system.

Keywords: Pharmacovigilance system, GVP Module I, ISO 9001, KPI, Quality System.

Considerations about medication errors and their implications in the management of diabetes therapy

Federica Biagioni, Luana Riccardi

Training held at Novo Nordisk SpA, Rome, Italy

ABSTRACT

Background: The European Medicines Agency (EMA) has developed specific guidance to support pharmaceutical industry and Regulatory Authorities involved in the reporting, evaluation and prevention of medication errors. It has been estimated that 18.7-56% of all adverse events that occur during hospitalization are due to medication errors.

Objective: The aim of this project is to analyze the data from the reports of the National Network of Pharmacovigilance involving medication errors, in order to assess their impact in terms of adverse drug reactions (ADRs) and their implications on management of diabetes therapy.

Methods: From the company's database of Novo Nordisk, all individual case reports (ICSRs) associated with medication errors and received from the National Network of Pharmacovigilance in 2015 were extrapolated and analyzed.

Results: 28 ADRs reported in the Italian Network of Pharmacovigilance were caused by a medication error (9% of the total). The majority of ADRs are severe hypoglycemia due to different type of error linked to dose, wrong drug and maladministration of diabetes therapy.

Conclusion: The quality of ICSRs is essential in order to properly evaluate the ADRs due to medication errors. After having identified the error and executed strategies to mitigate it, the company should track whether these corrective actions reduced errors and improved patient safety.

Keywords: Pharmacovigilance system, GVP Module I, ISO 9001, KPI, Quality System.

Adverse drug reactions reporting in Emergency Medicine Department: the Italian active pharmacovigilance project MEREAFaPS

**Giulia Biancalani¹, Alfredo Vannacci¹, Niccolò Lombardi¹, Marco Rossi¹,
Martina Moschini¹, Roberto Bonaiuti¹, Ersilia Lucenteforte¹, Alessandro Mugelli¹,
Corrado Blandizzi², Giuseppe Vighi³, Marco Tuccori² & MEREAFaPS study group**

Training held at ¹Department of Neuroscience, Psychology, Drug Research and Child Health (NeuroFarBa), University of Florence, Florence, Italy

²Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Italy

³Regional Centre for Pharmacovigilance, Niguarda Ca' Granda Hospital, Milan, Italy

ABSTRACT

Objective: The main objective of the Italian active pharmacovigilance project MEREAFaPS (Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso) was to describe frequency and characteristics of the adverse drug reactions (ADRs) leading to emergency department (ED).

Methods: This study was a prospective cohort one. It started in 2006 and included 94 Italian EDs. We presented a preliminary analysis evaluating records collected between April 2012 and September 30, 2014. Data are presented as numbers and percentages.

Results: The analysis included 29,648 ADR reports (0.3% of overall ED admission) and investigated 53,648 ADRs and 37,331 suspected drugs. Forty-one point one% of reactions (12,197 out of 29,648) was classified as serious. Twenty-two point eight% of reactions regarded skin and subcutaneous tissue disorders (12,252 reports), 17.1% gastrointestinal disorders (9201 reports), and 10.8% nervous system disorders (5803 reports). Seven point eight% of total ADRs presented warfarin as suspected drug, followed by amoxicillin in combination with clavulanic acid (6.7%), and acetylsalicylic acid (5.7%).

Conclusions: ADRs are a serious health issue in EDs. We present a clear picture, reporting on the frequency, seriousness, and preventability of drug-related visits to the ED.

Keywords: Adverse Drug Reaction, Economic Impact, Emergency Department, Pharmacovigilance, Preventability.

Biosimilar medicinal products: a review of requirements for approval and a proposal for integration of company procedures

Nora Colombo, Maria Luisa Bonura

Training held at PSSR Oncology, WSR, Pfizer Inc., Milan, Italy

ABSTRACT

Biosimilar medicinal products are biopharmaceutical that have been assessed by Regulatory Agencies to have efficacy and safety similar to their reference products (comparators or innovators), and are approved by these Agencies according to specific evaluation pathways. For approval, a comprehensive dossier of analytical, preclinical, pharmacokinetic, pharmacodynamics and clinical data that demonstrates efficacy and safety comparable to those of its off-patent reference biopharmaceutical is required. This work provides an analysis of different requirements for biosimilar approval and a suggestion for specific procedures for Pharmaceutical Companies for biosimilar development.

Keywords: Biosimilar, Biological medicinal product, FDA approval, EMA guidelines.

Monitoring of adverse drug reactions in the emergency department of Rieti

Michele Conti¹, Massimo Zannetti², Cinzia Fieschi³, Flavio Mancini³

Training held at ¹Pharmaceutical Resources Lazio Region

²Pharmaceutical Service at Hospital “San Camillo De Lellis”, Rieti

³Emergency Department at Hospital “San Camillo De Lellis”, Rieti

ABSTRACT

Introduction: In Europe, over the last years, much has been done to improve the post-marketing drug surveillance and pharmacovigilance systems. Adverse drug reactions (ADRs) have a considerable negative impact on healthcare costs, causing 3% to 5% of all hospital admission, 5% of all the already hospitalized patients develop an ADR and they are the fifth highest cause of death in hospital.

The Emergency Department presents the best opportunity for the monitoring of adverse reactions, also in consideration of the fact that the events that bring the patient into the ED are potentially more severe and therefore of great clinical importance.

Aims: To determine the incidence of ED visits due to ADRs of total admissions, differentiating by age and gender, and to analyze the reactions that occur more frequently, the drug classes (I Lev. ATC) and active ingredients mainly involved.

Methods: After an initial research of ADRs from 2011 to 2015 in the reports of the emergency department of Rieti (ED) through ICD-9 codes, it was verified that only the code 99527 - “Other Drug Allergy” was utilized. Furthermore the reports of the year 2015 closed as other drug allergy were analyzed in details. After verification and integration of missing information, the suspected adverse reactions have been included in the national pharmacovigilance network (RNF).

Results: The most represented age group is between 51-65 years, the majority of which is female, severe reactions were 71.4% for both male and female. The more involved ATC class is J (antibiotics) and the reactions that occurred more frequently are the diseases of the skin and subcutaneous tissue.

Conclusions: In the Emergency Department, a pharmacist facilitator would be helpful within an active pharmacovigilance program, who would be useful for the training of the staff and for analyzing results.

Keywords: Pharmacovigilance, Adverse Drug Reactions (ADRs), Emergency Department, Italian National Pharmacovigilance Network.

PMS-RMP: from the screening for HLA B*5701, as a tool of differential analysis in the management of HIV-infected patients, to the positivity of abacavir benefit-risk balance

Concetta Clithia di Pietro, Matteo Peru

Training held at Pharmacovigilance Dept. GlaxoSmithKline SpA, Verona, Italy

ABSTRACT

Background: The multisystem clinical pattern of the HIV-infected patient is associated with the multifactorial approach of medical therapy, the aim of which would be the “right patient”, to ensure the beneficial results expected rather than an increased clinical risk, often preventable and therefore avoidable. Post-Marketing Surveillance is a main actor in the achievement of this goal, through intensive monitoring, trying to bridge the gap between clinical efficacy and therapeutic effectiveness, collecting and then analyzing all ADRs potentially caused by HIV therapy with ABC. The results obtained from these activities allowed: first, to identify the correlation between the use of ABC and the incidence of HSR (hypersensitivity reaction) in treated patients; subsequently it gave evidence to the hypothesis that HSR is a pharmacogenetic effect, due to the presence of the HLA B * 5701 gene in some individuals, thus highlighting a valuable tool in the therapeutic management of HIV infected patients.

Aims: Define the benefit-risk profile of abacavir, throughout abacavir history, to retrace the procedural steps taken and achievements obtained by pharmacovigilance which, thanks to the collection, analysis, signal detection and risk management, expanded its horizons, promoting the effective and safer use of ABC.

Methods: The analysis has been carried out evaluating the data of Individual Case Reports (ICSRs) extracted from the Italian National Pharmacovigilance Network (RNF) related to Ziagen® tablets and oral solution, Trizivir® and Kivexa® tablets, in which ABC is one of the active ingredients, in years 2000 - 2015. These data were crossed with the database of GSK Pharmacovigilance Dept. regarding exposure data of the above drugs; we assessed how, in the light of risk management activities implemented, the relation to the ABC exposure and the evolution of knowledge about HSR changed.

Results: The rate of patients reporting suspected HSR to ABC is around 2%; the number of life-threatening or fatal reactions remains small despite a large increase in the number of patients treated with ABC, also thanks to a better quality of information.

Conclusions: No new safety concerns were raised, the risk minimization measures continue to be effective via routine pharmacovigilance activities, the safety profile remains positive after 16 years of marketing experience in the treatment of HIV infection.

Keywords: Drug Hypersensitivity (HSR), Human Immunodeficiency Virus (HIV), RMP, Abacavir (ABC), Safety.

Analysis of Adverse Drug Reactions to medicines under additional monitoring

Liliana Fusco, Carla Carnovale, Marta Gentili, Sonia Radice, Emilio Clementi

Training held at Unit of Clinical Pharmacology, Department of Biomedical and Clinical Sciences, University Hospital “Luigi Sacco”, University of Milan, Italy

ABSTRACT

Background: The three main common points prior to submission a new drug application are quality, efficacy and safety. Whereas the first two criteria must be satisfied before any consideration can be given approval, the issue of safety is less certain. Safety is not absolute and it can be judged only in relation to a positive benefit-risk balance. It is then necessary that the safety of all medicines is constantly monitored throughout the whole period in which the product is on the market. Pharmacovigilance, or drug safety monitoring, is an essential element for the effective use of drugs and for high quality medical care. There is a special kind of monitoring called “additional monitoring” for drugs with limited information available, for example because they are new to the market or there is limited data on their long-term use, for medicinal product for which a new safety concern has been identified, and for all biological medicinal products. The European Medicines Agency (EMA) is responsible for drawing up the List of medicines under additional monitoring and the aim is to raise awareness and encourage health professionals and ordinary citizens to report any adverse drug reactions (ADRs) to all the medicines on the List.

Aims: To carry on a qualitative and quantitative analysis of reports of medicines under additional monitoring in the Lombardy region, with a focus on the reports from the University Hospital “Luigi Sacco”.

Methods: We selected and analysed the spontaneous reports in National Network of PharmacoVigilance Database, limited to Lombardy Region, from 1st January 2001 to 31st December 2015. We retrieved the List of medicines under additional monitoring by the web portal of the EMA, using the most up to date version from December 2015. Data were analysed in respect to the total number of reports, gender and age of the average patient involved in ADRs; in relation to their seriousness, outcome, and belonging to a System Organ Class (SOC). We focused the medicines under additional monitoring more involved in ADRs in Lombardy and at University Hospital “Luigi Sacco”.

Results: The female patients were mostly involved in ADRs reports and the greatest numbers of ADRs cases were observed in the age groups 18-64 years old and over 65 years old. The 41% of total ADRs reports retrieved were classified as serious, and the 55% not serious. The most serious ADRs leading to hospitalisation and extended stays in hospitals were the 60%. Nevertheless, in general the ADRs were completely resolved. Skin and subcutaneous tissue disorders (23%), gastrointestinal disorders (17%) and blood and lymphatic system disorders (17%) were the SOCs most frequently occurring. Revlimid®, Depakin® and Tysabri® were the most drugs involved in ADRs reports. The most recurrent Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) was class L, namely antineoplastic and immunomodulating agents. For medicines under additional monitoring at University Hospital Luigi Sacco 22 drugs were reported, which resulted in 85 ADRs. The quality of ADRs and the predominant gender affected matched with the data recorded for Lombardy.

Conclusions: In our analysis, we confirmed that medicines under additional monitoring often result in serious ADRs, in accordance with the data of the international scientific literature. However, we have verified the insurgence of ADRs that are unknown at the moment. This has helped us to further understand how these medicines must be carefully monitored.

Keywords: Pharmacovigilance, Addition Monitoring, List, ADRs, National Network of PharmacoVigilance Database.

Concomitant usage of ibuprofen and paracetamol in the treatment of fever in pediatric age: a winning couple or an unnecessary risk?

Silvia Lorenzi, Andrea Oliva

Training held at Drug Safety - Boehringer Ingelheim SpA, Italy

ABSTRACT

Background: The Italian report on the National Drug Administration “Osservatorio Nazionale sull’Impiego dei Medicinali (OSMED)” related to 2015 shows that ibuprofen and paracetamol were respectively the second and the third molecule of self-medication that were bought in that year, a trend which was confirmed also in the report of 2014. These data have confirmed once again that they are two of the most administered drugs in Italy. Paracetamol and ibuprofen have been on the market since decades and they are the only antipyretic and the only Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) to have a pediatric indication for fever and pain treatment. Recently, a new therapeutic treatment appeared in adults, which is the alternated or combined usage of paracetamol and ibuprofen to treat fever and acute pain. Being a successful combination in adults, and present in every house, these two molecules are often administered off-label also to treat feverish children. Due to the complexity of these therapeutical regimens, parents and HealthCare Professionals (HCPs) often commit medication errors as over dosage. In November 2010, the Italian Competent Authority “Agenzia Italiana del Farmaco” (AIFA) was forced to write a Recommendation about the usage of NSAIDs and paracetamol in children due to an increase of Adverse Drug Reaction (ADR) reports starting back in 2006, especially for ibuprofen. This trend was confirmed in the OSMED report of 2014 in which ibuprofen and paracetamol are among the first 14 molecules (in 2014) and 20 molecules (in 2015) with the highest number of reports.

Objective: To characterize and evaluate the efficacy and the safety of alternated or combined use of paracetamol and ibuprofen compared to monotherapy and to demonstrate, in favour of the monotherapy, that the alternated or combined use of paracetamol and ibuprofen is not strictly necessary.

Methods: Screening of PubMed and Google Scholar databases was performed by using keywords. Safety data were obtained from the Italian Pharmacovigilance Network (Rete Nazionale di Farmacovigilanza, RNF) in the period between 1st of January 2013 and 1st July 2015 using the account of Boehringer Ingelheim Italia S.p.A. (BITSPA). Then the American Early Drug Alert database and Summary of Product Characteristics (SmPC) of most known antipyretics for children were used as other sources of data.

Results: What emerges from the available literature, consisting in clinical trials and systematic reviews, is the higher efficacy of combined or alternated use of paracetamol and ibuprofen respect to the efficacy of monotherapy; on the other side, however, it is not able to give a clear idea on safety and on the reduction of children discomfort. Due to this nebulous evaluation, the majority of international guidelines are sceptic about the usage of this new treatment and they advise to use paracetamol or ibuprofen singularly. The four case reports retrieved through the RNF screening seem to confirm this uncertainty by showing an apparent increase in child discomfort and a worsening of children’s clinical conditions.

Conclusions: Despite the alternate and combined use of paracetamol and ibuprofen is widespread, there is the lack of valid scientific evidences that certify their higher efficacy compared to the single use of paracetamol or ibuprofen to treat feverish children. In addition, initial doubts about the safety of this new treatment are rising. In this confusing situation, where also International Medical guidelines are not able to come to an agreement with each other to decide which the right clinical protocol is, it is advisable to use the monotherapy.

Keyword: Paracetamol, Ibuprofen, Fever phobia, Medication errors, Children.

Evaluation and handling of procedures regulating the quality and safety information flow between a Contract Research Organization and parties involved in medicinal products commercialization

Stefano Maglie, Nicolina Bozzuto

Training held at GB Pharma srl, Pavia, Italy

ABSTRACT

Background: Pharmaceutical companies respond to the challenges of decreasing productivity and increasing costs by relocating part of their activities to Third Parties (TPs). TPs are defined as all those players entering at different levels and with different roles into the Pharmacovigilance (PhV) supply chain. For instance, licensee, sales dealer, distributor, producer and eventually an external company such as a contract research organization (CRO) are all actors with whom the MAH can have a partnership. Even if the nature of the contracts between the actors might be different, the PhV Quality System (QS) must always be guaranteed at every level of the supply chain in order to be compliant with the current legislation and to ensure a constant evaluation of the risk/benefit ratio for a given medical product.

Objectives: Aim of the present project is to analyze and evaluate the different procedures and requirements apt to guarantee constant information flow regarding the safety data to fully satisfy customer needs and expectations. Instruments to assure a quality system within a CRO will be reviewed.

Methods: A contract research organization supports several pharmaceutical companies that market many different medical products by offering a complete range of PhV activities. A CRO has been examined in order to study which are the approaches that are currently undertaken to guarantee the highest standard quality in the management of the safety information flow. Quality internal procedures, Third Parties agreements and PhV internal quality tools have been analyzed.

Results: The analysis performed, shows that quality systems in a CRO operate at different levels. One first level takes into consideration all the internal actions that a CRO implements as operative instruments to efficiently regulate and monitor processes that take place inside the Company (internal quality system). A second level, instead, considers all the actions undertaken by the CRO to satisfy external partner needs and expectations (external quality system).

Conclusions: In order to provide high quality products and services to fully satisfy customer needs and expectations, and to guarantee the legal obligations of the MAH towards the authorities, CROs are required to establish, manage and monitor their internal quality system in PhV and both, CRO and customer need to monitor the exchange of information concerning the activities that have been outsourced.

Keyword: Pharmacovigilance, Quality System, Standard Operating Procedures, Pharmaceutical Company.

Comparative safety profile of biosimilar and originator erythropoietins: data from the Italian spontaneous ADR reports database

Laura Marzi, Monia Donati, Mauro Melis, Chiara Biagi, Alberto Vaccheri, Domenico Motola

Training held at Unit of Pharmacology, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

ABSTRACT

Background: Biosimilars are medical products derived from biological sources, similar to the reference products (originators) for which patent is expired. The similarity between originators and biosimilars is investigated through a stepwise head-to-head comparison but some differences, intrinsic to the production process, can compromise efficacy and security of biosimilars. Mainly for this reason, in Italy, biosimilars of erythropoietin (EPO) are accepted with skepticism by clinicians. We conducted an analysis to compare the safety profile between originators and biosimilars of EPO, on the basis of adverse drug reaction reports in the Italian database (RNF).

Methods: Reports of suspected Adverse Drug Reactions (ADRs) due to EPO, between 1 January 1991 and 30 September 2015, were extracted from RNF. ADRs were coded using MedDRA terminology. To evaluate the correlation between drug use and occurrence of ADRs a disproportionality analysis through Reporting Odds Ratio (ROR) was performed. An analysis for drug-reaction pairs and a comparison between all originators vs biosimilars was applied.

Results: Four hundred and thirty-six ADR reports associated with EPO, 57% related to originator, were retrieved. The main source of reporting for both drug categories were hospital doctors. Patients characteristics were comparable among originators and biosimilars groups, but some differences has been detected between the Italian regions. Most reports concerned products containing EPO-alpha (Eprex®, Binocrit® and Retacrit®). For biosimilars, significant disproportionality was observed for headache (ROR 4,01; CI 95% 1,24-12,91), sickness (ROR 4,80; CI 95% 1,29-17,91), drug ineffective (ROR 4,26; CI 95% 1,94-9,35) and lack of therapeutic response (ROR 8,19; CI 95% 2,35-28,57).

Conclusions: No new safety signals have been found. The ADRs related to therapeutic inefficacy of biosimilars probably are not due to quality concerns, but they could be interpreted also as the attempt to switch from biosimilars to originators. Also evidence from literature confirm the similar efficacy and safety profiles between biosimilars and originators containing EPO. Clinicians should be encourage to prescribe biosimilar erythropoietin.

Keywords: Bbiosimilar, Eerythropoietin, Epoetin, Pharmacovigilance, Adverse Drug Reaction.

The computerised prescription and pharmacist's notes: a method to decrease medication errors

Francesca Romana Mendicino, Alessandro D'Arpino

Training held at "Santa Maria della Misericordia" University Hospital, Perugia, Italy

ABSTRACT

Background: The Ministerial Recommendation No. 7 suggests the tools to reduce medication errors, which occur during the main phases of the medication management process in the hospital, points out how the Health Authorities should choose appropriate solutions (eg. Computer technology and methodologies of work) to provide a therapeutic treatment that is correct and complete in all its aspects. Doing just that, the Perugia Hospital adopted "Galileo e-Prescribing", an electronic health record and clinical repository, which has the aim to reduce medication errors during the prescription and administration phases and allows the physician to send orders and oversee laboratory, radiology and anatomical pathology reports. However, it allows the pharmacist to oversee and evaluate the appropriateness of therapy through pharmacological assessments entered in "the pharmacist's note" field.

We have monitored the daily drug prescriptions and laboratory analysis of each patient in each of the wards present on the electronic health records. Literature data demonstrated that many adverse reactions involving the chemical-clinical parameters are caused by drugs, an example being the thrombocytopenia induced by angiotensin receptor blockers. Other examples are the alterations in lipid and blood sugar levels associated with the use of antidepressants and the onset of type A and B liver damage (eg. acute hepatitis by ACE-inhibitors).

Objective: The aim of the pharmacist's note was to encourage the correct use of drug prescription and administration by proposing the possible side effects of prescribed drugs repeatedly on the "Screen Alert" to help the physician make the right therapeutic choice.

Methods and Results: The literature data has been researched using Pubmed, pharmacology texts and Summary of product characteristics (SmPC). The collected data allow us to enter information into "the pharmacist's note" about the possible clinical data alterations caused by each administered drug.

Eighty-six notes have been entered into the clinical repository "Galileo" based on the collection of scientific data in order to set a constructive dialogue with physicians about choosing the right drug in the presence of patient laboratory data alterations. The most chemical-clinical parameters analysed were: platelets, blood glucose, triglycerides, alkaline phosphatase, amylase, lipase, creatinine, and erythrocyte sedimentation rate.

Conclusions: The main benefit of the computerised prescription system is the reduction of clinical risk derived from occurred errors during the prescription phase. The pharmacist's note is an important tool that can functionally communicate with physicians to prevent adverse events and to decrease prolonged hospitalisations due to medication errors.

Keywords: Medication errors, Galileo e-Prescribing, the Pharmacist's note.

Description of methods used to maintain under control the Medical Literature Monitoring (MLM) performed by EMA

Gerta Musaraj, Paola Magnani

Training held at PhAST Consulting srl, Monza, Italy

ABSTRACT

Background: Article 27 of Regulation (EC) No 726/2004 sets out the provisions for the monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the European Medicines Agency. The medical literature monitoring (MLM) service covers a range of active substances including herbal active substances as well as designated medical literature based on the use of literature reference databases.

Aim: The aim of this project is to describe the process and the methods to manage the MLM search and to report some results associated to a medicinal product, containing as active ingredient diclofenac, as observed during a period of about three months.

Methods: According to the PhAST procedures, we check at least once week the list of ICSRs found by EMA in order to select and download the reports of interest for the client company. Case reports related to client companies are downloaded from the EV ICHICSR Export Manager and entered into the safety database for signal detection purposes and for the preparation of periodic reports.

Results: During this period, we received 5 case reports associated to diclofenac in MLM. The confirmed case reports were imported in our database all together with other cases found from the weekly search performed through "Reactions Weekly" by avoiding duplicated cases. The reconciliation of the literature case reports on diclofenac have demonstrated that the cases found in MLM do not always coincide with those reported on Reactions Weekly. Only one reference article (Scherneck S. et al., 2015) was found in both searches.

Conclusions: The use of MLM service allows to increase the number of cases found with other methods of weekly literature search and can facilitate companies due to the fact that these cases can be imported into our pharmacovigilance databases. However, at the present, this is an adjunctive work because it does not substitute our literature search and all companies had to update the standard operating procedures (SOP) to manage the weekly literature search.

Keywords: MLM, EV ICHICSRs, Export Manager, Diclofenac, XML, Module VIGVP.

EMA Medical Literature Monitoring service: the impact on Pharmacovigilance activities of Marketing Authorization Holders

Floriana Parla, Chiara Godina, Grazia Maria Legnani, Elena Angeli, Gabriele Brunetti

Training held at IBSA Institute Biochimique S.A., R&D Scientific Division, Pharmacovigilance Unit, Lugano, Switzerland

ABSTRACT

Background: The scientific and medical literature is a significant source of information for monitoring the safety profile and the risk-benefit balance of medicinal products. To improve safety monitoring of active substances and simplify pharmacovigilance activities for companies, European Medicine Agency (EMA), through Medical Literature Monitoring (MLM) service, has become responsible for monitoring selected medical literature for reports of suspected adverse drug reactions related to certain active substances of medicines authorized in the European Union.

Aims: To evaluate the effects of MLM-service, highlighting its benefits and limits and its impact on the daily pharmacovigilance activities.

Methods: Description of the process of literature screening conducted by the EMA provider and the consequential management activities implemented by Marketing Authorization Holder (MAH) after the introduction of MLM service.

Results: The introduction of the new system has changed the Company's approach toward the literature monitoring, resulting in a more difficult management of this activity with scarce advantages with respect to the expectations.

Keywords: Literature, MLM service, ICSRs research.

Management of the processing case quality system in Asgenia Srl

Donata Saddemi, Enrico Magni

Training held at ASGENIA srl, Rome, Italy

ABSTRACT

Background: With the development of pharmacovigilance (PV) system, a quality system that would guarantee the validity of data was necessary. Regulatory agencies have made it clear that quality is integral to drug safety, and pharmacovigilance quality systems constitute the foundation of pharmacovigilance operations. The importance of properly established and managed quality control and quality assurance systems with their integral well-written Procedure Operative Standard (SOPs) and other quality documents for the achievement of Company business objectives cannot be ignored. One of the instruments reported on SOPs are the Key Performance Indicators (KPI). KPI are indicators that provide information for measuring how well a pharmacovigilance programme is achieving its objectives.

Aims: Aim of this project is to check the quality system in processing case in Asgenia Srl.

Methods: To perform this analysis the reference source was the internal SOP_QA_3.0 "Gestione della qualità". Different cases processed by Asgenia between November 2015 and February 2016 were the source of information. Some of the Key Performance Indicators (KPI) reported on the SOP_QA_3.0 were considered and monitored; they were applied on the processed cases.

Results: The analysis of the data showed that Asgenia's procedures in processing case and its quality control system are effective. Despite this, trying to improve and optimize results is necessary since the concept of quality although quantity is not absolute.

Conclusions: Trace the activities carried out and demonstrate their compliance with legislation are the bases to ensure the effectiveness and efficiency of the quality systems.

Keywords: Pharmacovigilance System, Pharmacovigilance Quality System, Procedure Operative Standard (SOPs), Key Performance Indicators (KPI).

Evaluating the effectiveness of company pharmacovigilance systems through inspections

Alessia Valeria Tramontini, Stefania Scotto

Training held at GB Pharma srl, Pavia, Italy

ABSTRACT

Pharmacovigilance is one of the most controlled and regulated activities in the pharmaceuticals companies, and great effort, particularly in the European Union, has been made by Regulatory Authorities to assure a complete, effective and continuous monitoring and revision of safety profile of medicines for the purpose of having a safety system that is able to ensure the health of citizens, patients and all stakeholders. These requirements have led to an implementation of inspections practices with high level of attention and professionalism by Regulatory Authorities. The aim of this project was the analysis of the purpose and organization chart of a pharmacovigilance inspection with focus on the drafting of the CAPA (Corrective Action/Preventive Action) plan by companies, on how these activities can improve the management of pharmacovigilance systems and consequently guarantee patient care and safety, and moreover to protect the public health. The inspections, and in particular the inspectors, could not be considered as enemies of companies, rather they are a starting point to examine the shortcomings in Pharmacovigilance activities and to improve and implement the pharmacovigilance systems, always keeping the focus on public health.

Keywords: GVP, Pharmacovigilance Inspections, Pharmacovigilance quality, Quality Systems.

Pharmacovigilance as Hospital activity to prevent ADRs or interactions through the monitoring of prescription for PPIs pantoprazole, lansoprazole in dismissed patients

Manuela Trapani, Paolo Abrate

Training held at Continuity Therapeutic Pharmacy of Ivrea's Hospital, Ivrea (TO)

ABSTRACT

Background: One of the main roles in active Pharmacovigilance is the prevention of ADRs drug-interactions produced. This paper deals pertinence in prescriptions of PPIs that in Italy represent the type of drugs with higher risk of inappropriateness. The Continuity Therapeutic Pharmacy of Ivrea's Hospital is operative since January 2014. It provides specific assistance for the first cycle therapy to discharge patients from Intern Medicine, Nephrology, and Oncology Departments, and all drugs of direct distribution system. The Hospital pharmacy, in addition to counselling and therapeutic activities reconciliation, monitors some therapeutic classes of drug high-risk unsuitability prescription in discharge: the PPIs.

Aims: To verify if and how guidelines application of ASL TO4 influences PPIs risk interactions. In order to obtain the rational use of PPIs, there is a control activity; especially the Hospital Pharmacist monitors discharge letters appropriateness; presence/absence of AIFA notes and co-prescribed drugs. The TO4 ASL (Torino- Azienda Sanitaria Locale) has also worked in the drafting of PPIs prescription guidelines written by an internal multidisciplinary team in 2015.

Methods and Results: This project compares appropriateness of PPIs prescriptions in the first cycle therapy of dismissed patients from Medicine, Nephrology and Oncology departments between January to April 2014 (first quarter), and January to April 2015 (second quarter) through a retrospective analysis. Results shown a reduction of inappropriate prescriptions in 2015 compared to 2014 of PPIs.

Conclusions: The appropriateness principles observation (evaluating discharge letters, comparing AIFA notes and guidelines) by Doctors and Pharmacists, affects in positively on the prevention of any risk of interactions.

Keywords: PPIs Interactions, Prescriptive Appropriateness, Risk Reduction.

The Pharmacovigilance system of Sanofi Pasteur MSD SpA: compilation of a Pharmacovigilanza Quality Manual

Marina Vicari, Raffaele Di Marzo

Training held at Sanofi Pasteur MSD SpA, Rome, Italy

ABSTRACT

Background: The need for a Quality System in Pharmacovigilance is imposed by the EU Directive 2010/84, which places among the fundamental tasks of a Marketing Authorization Holder (MAH) to possess and maintain a Pharmacovigilance System for fulfilling its legal obligations, adequately sufficient to monitor safety and detect any change in the benefit / risk profile of its authorized medicinal products.

Aims: To write a pharmacovigilance quality manual for SPMSD S.p.A. (referred to as SPMSD Italy hereafter) to be linked with the existing ISO 9001 based quality manual of the organization with the aim of establishing a pharmacovigilance quality policy and describing the pharmacovigilance system for SPMSD Italy, including its organizational structure, responsibilities, procedures, processes and resources as well as appropriate resource management, compliance management and record management. The purpose of this document is geared towards “inspection readiness”, to have an effective and efficient control of all local pharmacovigilance processes and to allow, in case of audits or inspections, a rapid collection of all the pertinent information.

Methods: Based on an analysis of the existing legislation, particularly Module I of the GVP and the UNI EN ISO 9001: 2008, we have taken into account the pharmacovigilance system of SPMSD Corporate as described in the Pharmacovigilance System Master File (PSMF) and the quality system of SPMSD Italy as described in the Quality Manual for Health and Safety (Manuale del Sistema di Gestione per la Qualità, Salute e Sicurezza).

The organizational structure, its responsibilities, the pharmacovigilance activities of SPMSD Italy and the interactions with the Pharmacovigilance & Risk Management Corporate Department, were carefully analyzed and the manual was structured according to the processes identified.

Results: Based on the characteristics of the company's organizational structure we:

- 1) identified all the processes applicable to the local pharmacovigilance;
- 2) defined the criteria and methods needed to ensure the effective operation and control of the identified processes;
- 3) identified the parameters to monitor, measure and analyze the processes in order to implement the actions necessary to achieve the expected results and work on continuous improvement of each process.

All of the identified processes have been described using the template available in the Manuale del Sistema di Gestione per la Qualità, Salute e Sicurezza. The PV Quality Manual was finalized as a quality document and included in the Company Quality Documentary System (Issuing Country, ID, version).

Conclusions: The Quality Manual is part of the documentation concerning the quality system of an organization and is the document that establishes the scope of the quality management system, highlights the policies and procedures that govern it and describes the interactions between the various identified processes. We decided to construct a Quality Manual for the exclusive use of Pharmacovigilance but still connected to the organization's existing quality manual. Our ultimate goal was to create a document that allows the organization to have an effective and efficient control of all local pharmacovigilance processes facilitating a rapid collection of all crucial information in case of audits and/or inspections.

Keywords: Quality System, Pharmacovigilance System, Quality Manual, Key Performance Indicators, Audit.

Benefit-risk analysis of a medicinal product: Periodic Safety Update Report assessment under the new pharmacovigilance legislation

Antonio Vitiello, Maria Luisa Casini

Training held at Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Rome, Italy

ABSTRACT

The benefit-risk (b/r) evaluation of a medicinal product is carried out throughout its lifecycle to promote and protect public health and to enhance patient safety through an effective risk minimization activity. After a marketing authorisation is granted, it is necessary to continue the monitoring of the benefits and risks associated with the use of a medicinal product in the actual use, to confirm that the risk-benefit balance remains favourable and to characterize the pharmacological profile of the medicine, since preauthorisative studies shows several limitations.

The Periodic Safety Update Reports (PSURs) are pharmacovigilance documents intended to provide an evaluation of the b/r balance of a medicinal product; they are submitted by the marketing authorisation holders at defined time points during the post-authorisation phase. The main objective of a PSUR is to present a comprehensive, concise and critical analysis of the b/r balance of the medicinal product taking into account new or emerging information in the context of cumulative information on risks and benefits. PSURs are submitted for evaluation to National Competent Authorities, and represent a potent tool to investigate the b/r profile of a drug during its postmarketing life.

The European pharmaceutical legislation in force has set up a worksharing procedure to assess the PSURs of all the medicines containing the same active ingredients marketed in EU Countries in a shared way among Member States. This study was aimed to present the procedure in place and to manage this procedure at national level at the Pharmacovigilance Office of the Italian Medicines Agency (AIFA).

Keywords: Risk-benefit ratio, PSUR, PSUSA, EURD list, Delapril.