

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Sicurezza degli inibitori di pompa protonica: implicazioni cliniche

CLINICAL IMPLICATIONS OF EMERGING DATA ON THE SAFETY OF PROTON PUMP INHIBITORS

Schnoll-Sussman F, Katz PO

Curr Treat Options Gastroenterol 2017; 15: 1-9

RIASSUNTO

Introduzione

Il successo degli inibitori della pompa protonica (PPI) nel sollievo dei sintomi gastrici, nella modifica della storia naturale di sanguinamento gastrointestinale e nella prevenzione delle complicanze del trattamento con antinfiammatori non steroidei li ha resi non solo una classe di medicinali ampiamente prescritta, ma anche uno strumento incredibilmente prezioso per la professione medica sin dalla loro prima disponibilità nel 1989 negli Stati Uniti. Eppure, c'è poco dibattito sul fatto che questi farmaci possano essere overprescritti, utilizzati in dosi più alte di quelle necessarie e per periodi più lunghi di quanto forse necessario. Questo problema è stato evidenziato da un notevole numero di pubblicazioni in letteratura relative agli eventi avversi legati all'uso di PPI, alcuni dei quali potenzialmente molto gravi.

pH intragastrico

Molti degli eventi avversi studiati sono stati attribuiti alla condizione di acloridria prodotta dai PPI. Anche se i PPI funzionano inibendo la produzione di acido gastrico, è piuttosto raro che il pH intragastrico salga oltre 5, ancor più raramente 7. Né il dosaggio giornaliero né l'assunzione due volte al giorno blocca sufficientemente la produzione di acido per produrre acloridria. Il pH intragastrico raramente rimane superiore a 4 per più di 18 h con qualsiasi regime di dosaggio due volte al giorno nei pazienti *Helicobacter pylori*-negativi. Tuttavia, i pazienti con infezione da *H. pylori* hanno un maggiore controllo del pH con i PPI, aumentando il timore di un maggior rischio di gastrite atrofica e metaplasia gastrica. Mentre alcuni Autori hanno sollevato la preoccupazione per l'assorbimento di vitamina B12, questo non si è dimostrato un problema nella pratica quotidiana. Infine, non vi è alcuna prova sostanziale che esistano pompe protoniche attive al di fuori del tessuto gastrico che possano essere inibite dai PPI.

Clopidogrel e cuore

In vari gradi, i PPI comportano l'inibizione competitiva dell'attività del CYP2C19; omeprazolo ed esomeprazolo sembrano avere il maggior effetto, mentre lansoprazolo,

dexlansoprazolo, pantoprazolo e, potenzialmente, rabeprazolo hanno meno (se non nessuno) effetto. Poiché clopidogrel è un profarmaco che richiede la trasformazione in metabolita attivo da parte del CYP2C19, i PPI possono ridurre l'attivazione del farmaco e, potenzialmente, l'effetto antiplastrinico desiderato. Studi di aggregazione piastrinica hanno mostrato che questo effetto è più probabile con la somministrazione contemporanea di clopidogrel e omeprazolo 80 mg, meno con esomeprazolo 40 mg e lansoprazolo 30 mg, e sostanzialmente invariato con dexlansoprazolo 60 mg.

Una revisione sistematica e metanalisi di 39 studi ha riportato effetti significativi sugli esiti cardiovascolari nei pazienti che assumevano clopidogrel e che erano trattati anche con PPI. Tuttavia, è stata osservata un'eterogeneità significativa. Tutti gli *odds ratio* (OR) erano inferiori a 2 e non è stato osservato alcun effetto significativo quando l'analisi è stata ristretta ai soli trial clinici randomizzati e controllati (RCT), suggerendo l'assenza di potenziali interazioni clinicamente significative. In un altro studio, i pazienti con storia di ulcera peptica sono stati randomizzati a clopidogrel 75 mg da solo o con esomeprazolo 20 mg. L'incidenza di angina instabile, infarto miocardico acuto (IM), ictus ischemico e eventi totali trombotici non era significativamente diversa per clopidogrel con e senza esomeprazolo, e la percentuale di aggregazione piastrinica non era statisticamente diversa tra i gruppi.

Il *Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial* (COGENT) è probabilmente l'unico RCT di alta qualità condotto in questo settore. È stato studiato l'effetto di omeprazolo 20 mg con o senza clopidogrel 75 mg su un endpoint cardiovascolare composito (morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, rivascolarizzazione o ictus ischemico) e gli OR per tutti gli eventi cardiovascolari, l'infarto miocardico e la rivascolarizzazione non erano significativamente diversi.

Recentemente, la presunta associazione tra PPI e un aumento del rischio di infarto miocardico è stata oggetto di considerevole attenzione. Una base scientifica per questa preoccupazione deriva da studi sugli animali che dimostrano che i PPI aumentano la dimetil-arginina asimmetrica (ADMA), legandosi e inibendo la dimetilarginina-dimetilaminina-idrolasi, il che porta a una diminuzione della sintesi dell'ossido nitrico, a sua volta associata a una maggiore resistenza vascolare e alla promozione di infiammazione e fibrosi. Utilizzando un approccio di data mining in due grandi banche dati mediche, è stato osservato un aumento piccolo ma statisticamente significativo di infarto miocardico (OR 1,16; IC 95% 1,09-1,24) per i pazienti affetti da reflusso gastroesofageo (GERD) che avevano ricevuto PPI. Tuttavia, nei pazienti con GERD

più rilevante non si è tenuto conto di comorbilità quali l'ipertensione, l'obesità e il diabete. Inoltre, lo stesso gruppo di ricercatori ha condotto uno studio pilota trasversale su soggetti sani e su pazienti con malattia coronarica, osservando che l'uso del PPI non influenzava la funzione endoteliale vascolare.

Nel complesso, la qualità di questi studi è difficile da valutare e gli OR sono estremamente bassi. È probabile che molti confondenti, inclusa la GERD, siano responsabili di questa associazione. Ad oggi, i dati non supportano alcuna modifica della pratica clinica.

Demenza

Tra le più recenti associazioni di PPI con eventi avversi, vi sono due studi che mostrano una correlazione tra uso di PPI e demenza. Il razionale deriva in parte dalla preoccupazione che i PPI possano ridurre l'assorbimento della vitamina B12, il che può essere associato a declino cognitivo. Inoltre, nei topi i PPI possono aumentare i livelli di beta amiloide cerebrale, interessando gli enzimi beta- e gamma-secretasi. Il primo studio è un'analisi dei dati di una coorte prospettica longitudinale di pazienti di età superiore ai 75 anni valutati con una serie di interviste neuropsichiatriche ogni 18 mesi nel *setting* della medicina generale tedesca. Gli autori hanno preso in considerazione un gran numero di confondenti tra cui età, sesso, malattie cardiache, diabete, polifarmacia, e ictus, trovando un significativo aumento del rischio relativo (RR 1,38) di demenza incidente con l'uso di PPI. Lo studio più recente, dello stesso gruppo, ha utilizzato un database sanitario per cercare di confermare i risultati. Utilizzando confondimenti simili al precedente studio, gli autori hanno trovato un valore simile di *hazard ratio* (HR 1,44) per la demenza incidente nei pazienti che utilizzavano PPI. L'uso occasionale di PPI era associato a un modesto aumento del rischio (HR 1,16). Da notare che l'ictus, il diabete, l'età e la polifarmacia erano associati ad un aumento del rischio, così come i farmaci anticolinergici. L'effetto dei PPI restava anche dopo esclusione di questi confondenti. Chiaramente, questa associazione ha sollevato notevoli preoccupazioni. È difficile riconciliare le molte associazioni e sottotipi di demenza in termini di decisioni sull'utilizzo del PPI. Al momento, considerando la bassa entità del rischio, la metodologia degli studi e il fatto che provengono da un solo Paese, non vi sono dati sufficienti a supporto di un cambiamento nei modelli di cura.

Fratture

È stata sollevata la preoccupazione che la terapia con PPI riduca l'assorbimento del ferro, del calcio, del magnesio e della vitamina B12, benché pochi dati controllati lo supportino. Le migliori evidenze per la mancanza di effetti provengono dai trial LOTUS e SOPRAN. I pazienti in studio sono stati randomizzati a chirurgia antirefluxo o PPI: esomeprazolo 20-40 mg per oltre 5 anni (LOTUS) o omeprazolo 20-40 mg per 10-12 anni (SOPRAN). I livelli di ferro, calcio e vitamina B12 sono rimasti costanti sia

nei pazienti trattati chirurgicamente che con PPI.

La pratica abituale è quella di discutere le questioni relative alle fratture con i pazienti a rischio. Non è raccomandabile la limitazione dei PPI al solo fine di evitare fratture.

Infezioni

È logico pensare che i PPI possano aumentare il rischio di infezione enterica batterica alterando la flora intestinale. Come con molti effetti plausibili dell'inibizione dell'acido gastrico, questa relazione è difficile da dimostrare. Una correlazione più importante è quella relativa al potenziale rischio di infezione da *Clostridium difficile*. L'eziologia presunta per questa associazione è che i PPI possono diminuire la barriera acida gastrica o avere un impatto negativo sul microbioma intestinale, consentendo la sopravvivenza e/o il passaggio a forme vegetative dei batteri. In una revisione della *Food and Drug Administration* (FDA), 23 di 28 studi osservazionali hanno mostrato un rischio maggiore associato all'utilizzo dei PPI, con OR variabili tra 1,4 e 2,8.

Non si può generare una chiara raccomandazione, tranne quella di fare attenzione quando si prescrive un PPI a pazienti a rischio di infezione da *C. difficile*.

Prospettive

In conclusione, che cosa deve fare il clinico? Innanzitutto, queste associazioni, anche se statisticamente significative, sono modeste. L'incidenza degli eventi in questione è poco probabile, perciò i numeri assoluti necessari per avere tale effetto (*number needed to harm*, NNH) sono estremamente elevati. Tuttavia, sarebbe sbagliato ignorare o respingere completamente queste associazioni. Perciò, si suggerisce di valutare con attenzione la necessità della terapia con PPI, in particolare nei pazienti con GERD e dispepsia e in assenza di complicanze, utilizzare la dose efficace più bassa o interrompere se possibile. Se sono necessari i PPI, è fondamentale discutere e esaminare possibili alternative, prendendo in considerazione sia il successo che gli eventi avversi, nonché coinvolgere i pazienti nel processo decisionale. Se i PPI non sono indicati per la riduzione dei sintomi o la profilassi, è meglio non utilizzarli. Se non stanno producendo l'effetto atteso, occorre cercare diagnosi alternative e interrompere la terapia.

Il monitoraggio regolare di elettroliti e B12, l'ECG, l'analisi delle urine e il controllo della creatinina sono test apparentemente poco costosi, ma probabilmente non sono costo-efficaci e hanno una grande costo-opportunità se vengono riscontrate accidentalmente anomalie non dovute alla malattia. In quanto tali, non possono essere raccomandati in questo momento, ad eccezione delle considerazioni sopra indicate. Forse la cosa più importante è ricordare ai pazienti che la gestione medica della GERD non è un sostituto di uno stile di vita sano, compreso il mantenimento di un normale BMI, attraverso la dieta, l'esercizio fisico, una moderata assunzione di alcol e l'astensione dal fumo.

La deprescrizione dei farmaci: il punto di vista del medico

SUPPORTING MEDICATION DISCONTINUATION: PROVIDER PREFERENCES FOR INTERVENTIONS TO FACILITATE DEPRESCRIBING

Linsky A, Meterko M, Stolzmann K, Simon SR
BMC Health Serv Res 2017; 17: 447

RIASSUNTO

Introduzione

Gli eventi avversi da farmaci (ADE) sono associati a un maggiore utilizzo di servizi sanitari, a costi più alti e a morbilità. Un approccio per prevenire gli ADE è quello di interrompere farmaci che non sono più utili, non sono indicati o hanno un rapporto rischio/beneficio sfavorevole per un determinato paziente. Questa attività, conosciuta anche come “deprescrizione”, è stata definita come un “processo sistematico di identificazione e interruzione di farmaci in casi in cui i danni esistenti o potenziali superino i benefici esistenti o potenziali, nel contesto degli obiettivi di cura di uno specifico paziente, dei suoi livelli funzionali, dell’aspettativa di vita, del valore che attribuisce alle terapie e delle sue preferenze”.

Anche se la sospensione di un farmaco può essere associata a una riduzione dell’attività del medico curante, spesso richiede al prescrittore uno sforzo maggiore che non proseguire semplicemente le terapie attuali. La letteratura sostiene la fattibilità clinica e la sicurezza della sospensione dei farmaci, ma non fornisce informazioni su come identificare quali farmaci possono essere sospesi, né come procedere nella pratica routinaria.

Per aumentare la probabilità di successo di un intervento di questo tipo, è necessario ottenere l’interesse e la partecipazione attiva di chi deve metterlo in pratica, in questo caso i medici prescrittori. Perciò è stato effettuato questo studio per indagare su un campione nazionale di specialisti di assistenza primaria e farmacologi clinici del *Department of Veterans Affairs (VA)* americano e determinare il loro punto di vista sugli interventi che migliorerebbero la loro capacità di interrompere i farmaci.

Metodi

È stata condotta un’indagine nazionale su oltre 2000 prescrittori (medici, infermieri [NP], assistenti medici [PA] e farmacologi clinici). Nella domanda proposta dall’indagine, venivano descritte 15 potenziali modifiche alle pratiche legate alla gestione del farmaco e agli intervistati è stato chiesto di indicare le loro prime tre scelte di cambiamenti che “migliorino la loro capacità di interrompere i farmaci”. Le preferenze sono state determinate per l’intero campione e all’interno di sottogruppi di intervistati.

Risultati

Tra i 326 intervistati che hanno risposto all’indagine, la scelta migliore per un cambiamento che contribuireb-

be a migliorare la capacità di interrompere i farmaci era “Richiedere che tutte le prescrizioni di farmaco siano accompagnate dall’indicazione d’uso”. “Questa preferenza era seguita da” Assistenza e follow-up dei pazienti per quanto riguarda la riduzione o la sospensione dei farmaci eseguita da un altro membro del gruppo *Patient Aligned Care (PACT)*” e “Maggiore coinvolgimento del paziente nelle decisioni di prescrizione”. Questa combinazione di opzioni, anche se in ordine variabile, era la più comunemente selezionata: 250 intervistati (77%) hanno risposto includendo almeno uno di questi elementi nelle loro tre scelte, indipendentemente da caratteristiche demografiche, esperienze pregresse od opinioni.

Discussione

Tanto l’incertezza clinica può impedire a un medico di intensificare un trattamento farmacologico, quanto può ostacolarne la sospensione. Se un paziente tollera un farmaco e l’indicazione (ragione clinica per l’uso di un farmaco) non è chiara, può esserci riluttanza a interromperlo senza una ragione specifica. In uno studio di Straand et al. sulla *concordance* medico-paziente circa la decisione e la motivazione per la sospensione di un farmaco, fino al 30% dei medicinali aveva un’indicazione non chiara, rendendo difficile una corretta valutazione. Un fattore che contribuisce a questa incertezza potrebbe essere l’uso frequente di prescrizione off-label, che secondo uno studio rappresenta oltre il 20% di tutti i farmaci da prescrizione. Alcuni farmaci, come gabapentin e amitriptilina (anticonvulsivo e antidepressivo, rispettivamente) vengono utilizzati off-label fin nell’80% dei casi. Dato che uno dei primi passi del processo di deprescrizione è quello di rivedere le ragioni d’uso per identificare i farmaci potenzialmente inadeguati, non conoscere l’indicazione di un farmaco è certamente tra i primi ostacoli.

Molti pazienti hanno farmaci prescritti da più medici in contesti sanitari separati, e dispensati da diverse farmacie. Anche questa complessità a livello di sistema contribuisce alla perdita di informazioni sull’indicazione all’uso. Nello studio di Straand, oltre la metà dei medicinali interrotti erano stati prescritti da un professionista diverso dal medico che ha operato la deprescrizione. Tale perdita di informazioni aumenta la potenziale riluttanza tra molti medici a interrompere un farmaco iniziato da un collega, perciò conoscere l’indicazione di una prescrizione può supportare una scelta razionale di deprescrizione. L’inclusione dell’indicazione nelle prescrizioni ha ulteriori potenziali benefici. Può consentire sostituzioni terapeutiche, in quanto il medico può valutare se esistono nuove opzioni di trattamento che non erano disponibili quando il farmaco è stato avviato. In situazioni in cui le prescrizioni sono scritte a mano, tale informazione può confermare la lettura del farmacista. Può anche aiutare nel monitoraggio dell’uso dei farmaci. Rispetto ai risultati del presente studio, l’aggiunta di un’indicazione può aumentare la consapevolezza del paziente. Uno degli interventi giudicati più importanti era quello che pre-

vedeva di aumentare il coinvolgimento del paziente nel processo decisionale; educare i pazienti all'avvio di un farmaco dovrebbe facilitare la loro partecipazione alle successive eventuali discussioni di deprescrizione. In una rassegna di 12 studi di intervento di Ostini et al., la partecipazione del paziente era una componente fondamentale di una deprescrizione efficace. Non è invece chiaro se l'indicazione debba essere scritta in termini medici o meno tecnici, poiché entrambi gli approcci potrebbero potenzialmente educare il paziente. Includere l'indicazione sulla prescrizione stampata del farmaco potrebbe consentire un maggiore feedback dal paziente in merito a un miglioramento o a un peggioramento dei sintomi.

Un altro intervento altamente preferito è stato il coinvolgimento di altri membri del team di cura. Questo dato rispecchia i vincoli di tempo rilevati da molti professionisti sanitari e il loro desiderio di sostegno al carico di lavoro. Sapere che questo follow-up potrebbe essere gestito da un altro membro del team (ad esempio un'infermiera) può rendere i medici prescrittori più propensi a modificare i farmaci. Indirettamente, la redistribuzione dei compiti può dare ai medici più tempo per riesaminare la necessità di un farmaco, anziché rinnovarne automaticamente la prescrizione. Può anche creare più tempo nella visita clinica, per una conversazione con il paziente circa la sospensione di un farmaco, processo che potrebbe richiedere meno tempo se il paziente è più preparato. I risultati di questa indagine forniscono utili spunti, sia per la ricerca futura che per l'adozione di strategie efficaci della comune pratica clinica. Sebbene sia ancora da definire l'esatta progettazione e attuazione di tali interventi, i continui sforzi per migliorare la capacità dei professionisti sanitari di prendere decisioni riguardanti le terapie farmacologiche, in particolare in materia di deprescrizione, hanno molti vantaggi potenziali, tra cui la riduzione dei costi di assistenza farmaceutica e sanitaria, minori eventi avversi ai farmaci e comorbidità, il miglioramento del coinvolgimento e della soddisfazione del paziente.

Il destino degli studi post-approvazione richiesti dalla Food and Drug Administration

THE FATE OF FDA POSTAPPROVAL STUDIES

Woloshin S, Schwartz LM, White B, Moore TJ
N Engl J Med 2017; 377: 1114-1117

RIASSUNTO

Sia il Congresso degli Stati Uniti che la *Food and Drug Administration* (FDA) hanno cercato di accelerare la disponibilità di nuovi farmaci, consentendo agli sponsor di posticipare la presentazione di molti dati su sicurezza e benefici a dopo l'approvazione alla commercializzazione. Di conseguenza, la maggior parte delle lettere di approvazione contiene la richiesta di studi di fase 4 per affrontare questioni come il dosaggio ottimale, i possibili effetti indesiderati a lungo termine e l'uso nei bambini, o per confermare il beneficio clinico di farmaci che ricevono l'approvazione condizionale sulla base di evidenze preliminari.

In risposta alle critiche diffuse sulla scarsa supervisione degli studi post-approvazione e sui bassi tassi di completamento, il Congresso ha incluso nel *FDA Amendments Act* (FDAAA) del 2007 un potere aggiuntivo per la FDA, cioè quello di richiedere alle aziende di completare tali studi. Prima di tale legge, la FDA non aveva alcuna autorità statutaria specifica per ordinare gli studi post-approvazione; invece, la legislazione stabilisce gli "impegni" con lo sponsor come condizione di approvazione. Sotto l'FDAAA, l'Agenzia può stabilire sia i requisiti che gli impegni quando approva un farmaco (o più tardi, se esistono nuove informazioni sulla sicurezza). Inoltre, la FDAAA autorizza la FDA a specificare quando devono essere raggiunti determinati traguardi di studio e ad emettere multe o annullare l'approvazione di marketing per non conformità. La FDA deve anche rilasciare relazioni annuali sullo stato degli studi post-approvazione.

Per determinare gli effetti della legislazione del 2007, è stato utilizzato l'ultimo *Federal Register status report* per valutare 614 requisiti e impegni post-approvazione imposti nel 2009 e nel 2010, i primi anni coperti dalla relazione. Dopo 5-6 anni, il 20% degli studi post-approvazione non era stato avviato, il 25% era in ritardo o in corso e solo il 54% era stato completato. Inoltre, è stata analizzata la banca dati della FDA sui requisiti post-approvazione e impegni per approfondire esempi istruttivi di studi che non erano stati completati.

Gli studi incompleti rientrano in diverse categorie. In totale, il 16% è in corso e nei tempi. Un altro 5% è *on schedule*, ma gli studi sono stati classificati come *pending* perché non hanno arruolato alcun paziente. Sebbene lo stato *on schedule* indichi una certa progressione, gli autori sostengono che alcune tempistiche avallate dalla FDA siano troppo lunghe. Ad esempio,

per uno studio di sicurezza e di efficacia di 1 anno per Welchol (colesevelam) in soggetti pediatrici, utilizzato per valutare gli effetti del trattamento sul diabete di tipo 2 nei bambini da 10 a 17 anni, sono stati concessi 6 anni per il completamento e un ulteriore prolungamento di 4 anni.

Alcuni studi post-approvazione, tuttavia, sono *behind schedule*, il che significa che una scadenza specificata dalla FDA, come per la presentazione di protocolli o la conclusione del trial, non è stata rispettata. Nel complesso, il 9% degli studi post-approvazione risulta in ritardo. Ad esempio, la FDA ha richiesto uno studio clinico per valutare il rischio di prolungamento del tratto QT con Suboxone (buprenorfina e naloxone). Anche se la progettazione di tali studi è altamente standardizzata e i partecipanti sono osservati per un periodo limitato (tipicamente da pochi giorni a un mese), allo sponsor è stato concesso più di 1 anno per presentare il protocollo del trial e 5 anni per completare lo studio. Tuttavia, a luglio 2017, il protocollo finale non era ancora stato presentato. Secondo il sito web della FDA, lo sponsor era "attualmente in fase di definizione di un protocollo modificato basato sulle raccomandazioni della FDA e verrà nuovamente inviata la versione aggiornata per la revisione della FDA prima di attuarla".

Anche un registro richiesto dalla FDA per indagare un segnale di rischio di cancro alla tiroide per Victoza (li-raglutide), un farmaco antidiabetico ampiamente prescritto, risultava in ritardo. Il protocollo era atteso entro luglio 2010, ma non era stato ancora inviato a luglio 2017: 7 anni dopo la richiesta della FDA, il registro apparentemente non è stato ancora avviato.

Il caso di Folutyn (pralatrexato) fornisce un esempio di ritardo sui requisiti post-approvazione che sono centrali per la valutazione del beneficio. Il farmaco è stato approvato condizionatamente per il linfoma periferico a cellule T resistente tramite il percorso di approvazione accelerata, che consente alla FDA di approvare i farmaci per gravi condizioni, per le quali esistono poche opzioni di trattamento, sulla base di evidenze limitate e preliminari, ma a patto di successivi studi che confermino il beneficio. Pralatrexato è stato approvato sulla base di un trial su 111 pazienti, in cui il 26% ha avuto una risposta completa o parziale e il 44% ha manifestato un evento avverso grave. Quando la FDA ha approvato il farmaco, ha richiesto due trial randomizzati per confermare il beneficio clinico, definito come una maggiore sopravvivenza senza progressione (anche se tale misura non è sempre in linea con la sopravvivenza globale). Sette anni dopo, un trial su 30 pazienti ha fallito il raggiungimento di due *milestone* e l'altro è ancora in corso. La FDA ha inoltre richiesto due studi aggiuntivi post-approvazione per soddisfare i requisiti per l'approvazione accelerata; entrambi sono in ritardo. Di conseguenza, gli stampati di pralatrexato continuano ad avvertire i prescrittori che il beneficio clinico non è stato dimostrato.

L'FDA ha classificato il 15% degli studi incompleti

post-approvazione come *released*, il che significa che la FDA ha liberato lo sponsor dall'obbligo di condurre lo studio perché "non è più fattibile o non fornirà più informazioni utili." Alcuni di questi studi sono stati completati e potrebbero comunque aver fornito dati utili. Ad esempio, al momento dell'approvazione, la FDA ha richiesto uno studio di lattazione per determinare se Stelara (ustekinumab), usato per trattare la psoriasi a placche moderata o grave o l'artrite psoriasica, passi nel latte materno e per valutare i potenziali effetti negativi nei neonati. Secondo la FDA lo studio poteva essere condotto in un sottogruppo di donne in un registro di gravidanza. Successivamente però, la FDA ha reso lo studio non più obbligatorio, ma senza spiegarne il motivo. Lo studio avrebbe potuto fornire informazioni importanti, in quanto una parte sostanziale delle donne con psoriasi è in età fertile.

Il ritmo lento e irregolare degli studi post-approvazione si contrappone strettamente alle scadenze imminenti e rigide e ad altri percorsi abbreviati per accelerare l'approvazione alla commercializzazione.

L'approccio della FDA agli studi post-approvazione è migliorato nel corso degli ultimi dieci anni: l'Agenzia ha risolto gran parte degli arretrati precedenti la FDAAA, ha stabilito scadenze per le *milestone* e creato un database pubblico per il monitoraggio degli studi in corso. Ciononostante, gli autori ritengono necessari ulteriori progressi.

In primo luogo, la FDA potrebbe fare di più per assicurare che gli sponsor rispettino scadenze posticipate. Solo la metà degli studi stabiliti nel 2009 e nel 2010 era stata completata alla fine del 2015 e alcune aziende non avevano nemmeno presentato la reportistica annuale richiesta. Secondo l'ultimo *Federal Register status report*, che include i dati del 2015, il 13% dei report annuali è stato presentato con almeno 2 mesi di ritardo e il 19% non è mai stato inviato. La FDA potrebbe utilizzare il suo potere, stabilito da FDAAA, per imporre ammende o altre sanzioni agli sponsor che non rispettano le scadenze. A conoscenza degli autori, non ha mai imposto tali multe.

In secondo luogo, anche se la FDA è sotto pressione da parte del Congresso per ridurre il numero di requisiti post-approvazione, dovrebbe essere molto cauta nel liberare gli sponsor dall'obbligo di condurre studi precedentemente richiesti. Tali decisioni sono appropriate quando uno studio non è più necessario - ad esempio quando il suo quesito principale ha già trovato una risposta - o quando sorgono problemi insostenibili di fattibilità. Purtroppo, le ragioni della FDA per la rimozione dei requisiti non vengono rese pubbliche. Aggiungendo queste informazioni al database pubblico sugli studi post-approvazione potrebbe aumentarne la trasparenza. Infine, gli autori ritengono che la FDA dovrebbe prendere in considerazione l'imposizione di scadenze più vicine per il completamento delle richieste. Un approccio sarebbe quello di ridurre il tempo tra l'approvazione di farmaci e l'inizio degli studi post-approvazione,

individuando i requisiti il prima possibile nel processo di revisione. Scadenze ragionevoli per la conduzione di uno studio clinico possono essere stimate dal database ClinicalTrials.gov, che elenca le date di inizio e di completamento per la maggior parte dei trial clinici sui farmaci. Molti studi farmacocinetici e farmacodinamici, ad esempio, possono essere eseguiti in mesi anziché anni.

Con l'espansione dei percorsi di accelerazione della FDA e l'impegno dichiarato dal presidente Donald Trump per accelerare il processo di approvazione "lento e gravoso" della FDA, l'approvazione dei farmaci sarà probabilmente sempre più rapida e si baserà su standard più evidenti. Sarà fondamentale garantire che le importanti domande che non hanno risposta al momento dell'approvazione siano risolte nel più breve tempo possibile.