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 9 · Numero 3 · Settembre 2017

RASSEGNE

Nuovi criteri dell'Agenzia Italiana del Farmaco per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica: il punto di vista del farmacologo

Gestione dei segnali di farmacovigilanza in una industria farmaceutica

RECENSIONI DALLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA





Periodico trimestrale Reg. Trib. N. 506 del 15.09.2008 ISSN 2279-9168



Direttore responsabile Paolo E. Zoncada

Redazione Manuela Casula Elena Loggia

© 2017 by

Edizioni Internazionali srl Divisione EDIMES Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia Via Riviera, 39 - 27100 Pavia Tel. 0382/526253 r.a. Fax 0382/423120 E-mail: edint.edimes@tin.it

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 9 · Numero 3 · Settembre 2017

Sommario

RASSEGN	F
NASSEGIN	_

Nuovi criteri dell'Agenzia Italiana del Farmaco per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica: il punto di vista del farmacologo Cristina Scavone, Annalisa Capuano, Francesco Rossi

Gestione dei segnali di farmacovigilanza in una industria farmaceutica Gianfranco De Carli, Letizia Frezzotti

SELEZIONE DALLA LETTERATURA

- Sicurezza degli inibitori di pompa protonica: implicazioni cliniche
- La deprescrizione dei farmaci: il punto di vista del medico
- ► II destino degli studi post-approvazione richiesti dalla Food and Drug Administration Elena Tragni, Manuela Casula

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

29

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dip. di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari 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

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Achille CAPUTI

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 - Pharmaservices

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

e Biomolecolari

Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

EDITORIALE

Cari colleghi,

questo terzo numero del GIFF 2017 vi propone due rassegne di particolare interesse.

Nella prima, Rossi et al. descrivono il nuovo documento che indica i criteri adottati dall'Agenzia Italiana del Farmaco per la definizione dell'innovatività illustrando, dal punto di vista del farmacologo, le criticità e i punti di forza. Nella seconda rassegna, De Carli et al. forniscono un efficace sommario degli strumenti per la ricerca del segnale nei database di farmacovigilanza, con un focus in particolare sulle attività condotte dall'azienda farmaceutica in questo contesto.

Inoltre, come consuetudine, la rivista ospita due delle tesi relative ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. Il primo lavoro presentato in questo numero, svolto presso il Centro Regionale di Farmacovigilanza dell'Emilia Romagna, ha analizzato il contributo dei dati real world al dibattito circa una possibile tossicità cardiovascolare sia dei macrolidi che dei fluorochinoloni, attraverso un'analisi di disproporzionalità dei dati provenienti da VigiBase, il database di segnalazione spontanea di reazioni avverse da farmaci dell'OMS. Il secondo lavoro, condotto presso l'Istituto Biochimico Italiano "G. Lorenzini" SpA, ha voluto fornire una breve descrizione dell'organizzazione dell'Autorità Regolatoria statunitense e dei requisiti di segnalazione in vigore negli USA, unitamente ad una sintesi delle principali analogie e differenze con quelli in vigore nell'Unione Europea.

Certo che questi contributi forniscano ancora una volta spunti di riflessione su argomenti di particolare interesse, vi auguro Buona Lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

RASSEGNA

NUOVI CRITERI DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO PER L'ATTRIBUZIONE DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DEL FARMACOLOGO

New criteria of Italian Medicine Agency for the attribution of therapeutic innovation: viewpoint of the pharmacologist

Cristina Scavone, Annalisa Capuano, Francesco Rossi

Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione di Farmacologia "L. Donatelli" Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Keywords

Innovation Therapeutic needs Added therapeutic value Quality of evidence

Abstract

In order to be defined as innovative, a new medicine must have unique pharmacological and/or therapeutic properties, bringing added value to patients' health. In order to better characterize and define the recognition of therapeutic innovation and to facilitate the rapid access to such drugs, AIFA has developed and released the new criteria for innovation assessment. The new model, characterized by a multidimensional approach, takes into account three indispensable elements: the medical need, the added therapeutic value, and the quality of evidence. The first one indicates how much the introduction of the new drug is needed in order to respond to unsatisfactory therapeutic needs; the added therapeutic value is defined on the basis of the magnitude of the clinical benefit associated with the new drug compared to the available alternatives on clinically relevant outcomes. Finally, the quality of scientific evidence is established through the GRADE method. Therefore, with this new approach, innovation is based on three important variables, which define the main characteristics of any new potentially innovative drug related to efficacy, safety, cost and clinical benefits. Furthermore, GRADE allows the evaluation of the quality of evidence through the detection of potential biases in clinical studies supporting the demand of innovation.

Although several innovative therapies were introduced on the European market for the treatment of diseases with high unmet medical needs and many others are close to marketing, there are still therapeutic areas for which unsatisfied therapeutic needs persist. In this respect, the application of new criteria for innovation assessment will be essential for the early identification of new innovative drugs in unsatisfied therapeutic areas.

Introduzione

Nel contesto attuale caratterizzato da risorse limitate e dalla necessità di strategie di allocazione ottimale, è fondamentale disporre di una chiara definizione di innovatività, per poter individuare quei farmaci che, rappresentando un avanzamento nel trattamento di una patologia, possano essere considerati meritevoli di benefici anche nel processo di negoziazione.

La crisi economica e la conseguente esigenza di contenere la spesa pubblica hanno comportato una sempre maggiore attenzione alle risorse economiche disponibili, a come utilizzarle per garantire le migliori cure e a come investirle in ricerca e innovazione. Proprio l'innovazione è una delle possibili risposte per il superamento del contrasto tra le esigenze di contenimento di costi e le crescenti richieste di servizi sanitari, rappresentando ad oggi il denominatore comune degli investimenti per la crescita sia a livello nazionale che internazionale in ogni settore, tra cui quello farmaceutico. I numeri dell'innovazione sono chiari: anche grazie ai farmaci innovativi è stato possibile aumentare l'aspettativa di vita dei pazienti e trasformare patologie letali in croniche. Per molte patologie, e soprattutto per quelle di natura oncologica, la presenza di farmaci innovativi, spesso rappresentati da farmaci biotecnologici, ha consentito di ottenere benefici terapeutici tangibili [1, 2].

Affinché un farmaco possa essere definito innovativo occorre che lo stesso possegga caratteristiche farmacologiche e/o terapeutiche uniche. Ciò che deve essere confermato è la cosiddetta *novelty of effectiveness:* il farmaco deve, cioè, rappresentare una

Corrispondenza: Cristina Scavone. Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli". E-mail: cristina.scavone@unicampania.it

novità in termini di reale efficacia ed essere in grado di apportare un valore aggiunto per la salute della collettività, consentendo di ottenere miglioramenti clinici precedentemente irraggiungibili [3].

Lo sviluppo di terapie innovative richiede un processo lungo, costoso e rischioso. Altrettanto elevati sono i costi dei farmaci innovativi che riescono a raggiungere il mercato; basti pensare che la maggior parte dei nuovi farmaci chemioterapici antiblastici, così come i nuovi direct acting antivirals indicati per il trattamento dell'HCV, si caratterizzano per costi difficilmente sostenibili, tanto da richiedere accurate rivalutazioni del rispettivo rapporto di costo-efficacia. Dai costi elevati nasce, dunque, l'impossibilità di poter garantire a tutti i pazienti l'accesso ai nuovi farmaci innovativi.

A fronte di uno scenario sotto certi aspetti critico, occorre comunque ricordare gli indiscutibili vantaggi che si associano ai nuovi farmaci innovativi, che si configurano essenzialmente, come si è detto, nel miglioramento della salute della popolazione e della qualità della vita, nella riduzione delle ospedalizzazioni, della morbilità e mortalità, ma anche in un aumento della produttività del settore farmaceutico [4].

Il ruolo della sperimentazione pre-marketing nella conferma del valore clinico del farmaco

Il valore clinico di un farmaco deve essere provato in una rigorosa sperimentazione clinica. Tuttavia, a cause di limiti intrinseci dei disegni sperimentali, i trial clinici pre-marketing non sempre forniscono un quadro preciso ed esaustivo degli effetti di un nuovo farmaco.

Prima che un farmaco possa essere definito a tutti gli effetti innovativo, questo deve essere sottoposto ad una rigorosa sperimentazione clinica, nel corso della quale lo stesso viene confrontato con i migliori trattamenti disponibili. È ben noto, tuttavia, che la sperimentazione clinica pre-marketing, per una serie di limiti intrinseci, non sempre è in grado di definire l'effettivo "valore clinico" di un nuovo farmaco.

Spesso i dati clinici di efficacia presentati nell'ambito del dossier registrativo di un nuovo farmaco provengono da studi clinici di non inferiorità o di equivalenza [5]; in aggiunta, la dimostrazione dell'efficacia è spesso condotta su *outcome* surrogati. Occorrerebbe, pertanto, valutare un nuovo trattamento sui cosiddetti "*patient-relevant endpoint*, che si correlano ad un chiaro miglioramento dello stato di salute e della qualità della vita, alla riduzione della durata della patologia, al prolungamento degli anni di vita o a un più favorevole profilo di tollerabilità. Pertanto, a meno che un *endpoint* surrogato non influisca anche su un *patient-relevant endpoint*, questo non potrà fornire conclusioni definitive e, pertanto, il suo valore rimane controverso [6].

In considerazione dei limiti della sperimentazione clinica pre-marketing, sempre più spesso il reale *valore clinico* del farmaco viene confermato e/o stabilito sulla base dei dati provenienti dal mondo reale (*real world data*, RWD). I RWD rappresentano, infatti, uno strumento in grado di implementare le conoscenze sulle prestazioni sanitarie, generare nuove evidenze nonché rispondere a quesiti clinici irrisolti [7]. Va, inoltre, considerato che, vista l'importanza di taluni farmaci per la salute dell'uomo, nuovi percorsi di autorizzazione accelerati, come l'*adaptive licensing* e il *PRIority Medicines* (PRIME), sono stati promossi dalle principali agenzie regolatorie [8]. Se da un lato tali procedure autorizzative garantiscono il rapido accesso a farmaci efficaci, dall'altro limitano le conoscenze sul loro reale profilo di efficacia e sicurezza. Ne conseguono, quindi, maggiori incertezze sull'innovatività dei nuovi farmaci, che necessitano di essere confutate o confermate nel corso della fase *post-marketing*.

I nuovi criteri di innovatività dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Nell'aprile 2017 sono stati pubblicati i nuovi criteri dell'Agenzia Italiana del Farmaco per individuare l'innovatività dei farmaci messi in commercio. Sebbene l'innovazione sia, ormai da anni, al centro di un dibattito che coinvolge il mondo dell'accademia, delle agenzie regolatorie e degli *stakeholder* nel campo della ricerca clinica, permangono ancora dubbi sul reale significato della stessa. Negli anni l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha tentato di definire al meglio l'innovazione, categorizzandola in tre tipologie: quella "farmacologica", che si associa a farmaci caratterizzati da un nuovo meccanismo d'azione, ma per i quali non vi è un documentato vantaggio in termini terapeutici; quella "tecnologica", propria di farmaci già disponibili ma per i quali siano state introdotte nuove tecniche di produzione biotecnologiche o sistemi di rilascio del principio attivo alternativi; quella "terapeutica" che, tenuta in considerazione una serie di prove cliniche documentali, attesta la presenza di un profilo di efficacia e/o sicurezza superiore rispetto alle alternative terapeutiche disponibili [9]. Già nel 2007 l'AIFA proponeva un algoritmo che, pur essendo dicotomico e

Nel nuovo documento vengono inizialmente individuate le dimensioni di cui bisognerà tener conto prima di arrivare al giudizio finale: il bisogno terapeutico; il valore terapeutico aggiunto; la qualità delle prove.
Ognuno di questi temi viene poi declinato rispettivamente in 5 (i primi due) o in quattro (l'ultimo) categorie.

unilaterale, riconosceva l'innovazione terapeutica di un nuovo farmaco, declinandola in "importante", "moderata" e "modesta". Tale algoritmo prevedeva il riconoscimento dell'innovatività in base alla disponibilità di trattamenti preesistenti e all'entità dell'effetto terapeutico del potenziale trattamento innovativo. Tuttavia, tale algoritmo valutava il grado di innovazione sulla base di dati clinici disponibili al momento della prima autorizzazione; pertanto, sia i limiti della sperimentazione pre-marketing che la mancata analisi dei RWD disponibili non consentivano di poter valutare appieno la reale innovatività del farmaco. Ciononostante, l'algoritmo prevedeva la possibilità di effettuare un down- o un up-grade del punteggio di innovatività in accordo alle crescenti evidenze sul rapporto beneficio/rischio.

Nel corso di quest'anno, al fine di meglio caratterizzare e definire il riconoscimento della innovatività e, al contempo, favorire un rapido accesso a farmaci caratterizzati da un chiaro valore terapeutico aggiunto, ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232, sono stati sviluppati e resi pubblici i nuovi criteri AIFA per la valutazione dell'innovatività [10]. Il nuovo modello proposto, esso stesso innovativo rispetto al precedente, soprattutto per l'approccio multidimensionale che lo caratterizza, tiene conto di tre elementi indispensabili: il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove.

Il bisogno terapeutico, che indica quanto l'introduzione del nuovo farmaco sia necessaria per dare risposta ad esigenze terapeutiche insoddisfatte, viene graduato in cinque livelli: massimo (non vi sono opzioni terapeutiche per la specifica indicazione), importante (vi sono alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti), moderato (vi sono alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto limitato su esiti clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto), scarso (vi è una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto elevato su esiti clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole) e, infine, assente (vi sono già alternative terapeutiche in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole).

Il valore terapeutico aggiunto viene definito sulla base dell'entità del beneficio clinico che si associa al nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, dimostrato su esiti clinicamente rilevanti. Anche tale variabile viene graduata in cinque livelli: massimo (che sta ad indicare una maggiore efficacia rispetto alle alternative terapeutiche), importante (quando la maggiore efficacia è dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, vi è una riduzione del rischio di gravi complicazioni oppure un migliore rapporto rischio/ beneficio), moderato (quando la maggiore efficacia è dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati), scarso (quando il farmaco comporta vantaggi minori rispetto alle alternative terapeutiche disponibili o comunque dimostrati su esiti non clinicamente rilevanti), e assente (quando non vi è un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili).

Infine, l'ultimo parametro valutato è quello relativo alla qualità delle prove scientifiche che supportano la richiesta di innovazione. Tale valutazione, effettuata tramite il metodo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), comporta la categorizzazione della qualità delle prove in alta, moderata, bassa e molto bassa.

L'insieme dei risultati sulle tre variabili menzionate condurrà ad un giudizio finale di innovatività, che potrà essere confermata per farmaci con bisogno terapeutico e valore terapeutico aggiunto di livello massimo o importante ed alta qualità delle prove. Saranno, invece, valutate caso per caso le richieste di innovatività per farmaci le cui variabili presentino punteggi intermedi. I nuovi criteri AIFA prevedono, inoltre, specifiche deviazioni per i farmaci oncologici, per i quali è possibile tener conto anche di dati di efficacia su *endpoint* surrogati, e per i farmaci orfani, in quanto è riconosciuta la difficoltà di condurre sperimentazioni complete e su larga scala su pazienti affetti dalle patologie per le quali sono indicati. La valutazione finale potrà pervenire al riconoscimento della *Innovatività* (di durata pari a 36 mesi e con inserimento nel fondo dei farmaci innovativi, i benefici economici previsti dalla legge e l'inserimento nei Prontuari Regionali), *Innovatività condizionata* (che comporta l'inserimento nei Prontuari Regionali per 18 mesi) oppure al *mancato riconoscimento dell'innovatività*.

I nuovi criteri di innovatività dell'AIFA: il punto di vista del farmacologo

I nuovi criteri proposti da AIFA per l'attribuzione dell'innovatività sono da considerare, al momento, in maniera molto positiva, anche se non mancano criticità che vanno considerate insieme ai punti di forza. I nuovi criteri proposti da AIFA per l'attribuzione dell'innovatività sono da considerare, al momento, in maniera molto positiva, anche se non mancano criticità che vanno considerate insieme ai punti di forza. Tali criticità prevedono una valutazione oculata e articolata delle tre variabili precedentemente menzionate, al fine di pervenire ad una valutazione del valore clinico di un nuovo farmaco nonché alla sua contestualizzazione in un determinato *setting* clinico-terapeutico.

In generale, l'obiettivo fondamentale nello sviluppo di un nuovo farmaco, condiviso dalle principali agenzie regolatorie, è quello di rispondere, in una specifica area terapeutica, ad un unmet medical need o bisogno terapeutico insoddisfatto [11, 12]. La valutazione del bisogno terapeutico viene effettuata tramite analisi del carico della patologia. Tale valutazione prevede la stima degli anni di vita pesati per la disabilità (disability adjusted life years, DALY), che altro non è che una misura integrata delle mortalità e disabilità associate ad una particolare condizione clinica, nonché del profilo di efficacia clinica e sicurezza degli interventi terapeutici già disponibili. In aggiunta a tali variabili, ulteriori criteri da considerare includono la previsione del trend del carico della patologia, basato sui cambiamenti epidemiologici e demografici. e l'eventuale presenza di un gap terapeutico, confermato allorquando sia ipotizzabile che i trattamenti farmacologici disponibili diverranno inefficaci (come nel caso dei fenomeni di resistenza), non esistano farmaci efficaci o quando i meccanismi di rilascio del farmaco o le formulazioni risultino inappropriati per la popolazione target. L'unmet clinical need è, infine, ulteriormente dimostrato quando il nuovo farmaco presenta effetti significativi su outcome gravi, efficacia dimostrata in pazienti che non tollerano o non rispondono alle terapie farmacologiche disponibili, un miglior profilo di sicurezza, una migliore compliance, un ridotto potenziale di interazioni con altri farmaci [12, 13]. Stabilire il bisogno terapeutico di un nuovo farmaco non è, tuttavia, sempre di facile attuazione, soprattutto se si considera la moltitudine di variabili e informazioni da considerare. Nel caso, ad esempio, di pazienti affetti da morbo di Crohn o retto-colite ulcerosa, i dati dalla letteratura, consultati per parte della valutazione del bisogno terapeutico, sono talora contrastanti sia per quel che concerne la definizione di fallimento terapeutico primario e secondario sia per le evidenze di efficacia, che, come riportato da Gordon et al. [14], potrebbero essere considerate buone per infliximab, discrete per adalimumab e meno che sufficienti per altri farmaci biotecnologici, come golimumab e certolizumab pegol.

Nonostante le difficoltà che talora si associano alla valutazione del bisogno terapeutico, lo stesso è frequentemente stimato dalle principali agenzie regolatorie anche nell'ambito della richiesta di procedura di autorizzazione condizionata (Conditional Marketing Authorisation, CMA) [15, 16]. Esempi di farmaci recentemente autorizzati da EMA tramite CMA sono l'olaratumab [17], anticorpo monoclonale legante il recettore- α del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR-alfa), e indicato per il trattamento del sarcoma dei tessuti molli, e il daratumumab [18], anticorpo monoclonale attivante il sistema immunitario e indicato per il trattamento del mieloma multiplo. Entrambi i farmaci rispondono ad un chiaro unmet clinical need: è stato, infatti. stimato che circa la metà dei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli in stato avanzato e mieloma multiplo ha un'aspettativa di vita che non supera i 5 anni, nonostante i trattamenti disponibili. Complessivamente, negli anni 2006-2016, l'EMA ha concesso ben 30 CMA prevalentemente a farmaci indicati per il trattamento di gravi patologie debilitanti e malattie rare [19, 20]. Approvata tramite CMA è anche la prima terapia per il trattamento dell'immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID), frutto della ricerca italiana. Nonostante l'impegno dei centri di ricerca nazionali e internazionali, vi sono ancora aree terapeutiche caratterizzate da un chiaro unmet clinical need. Secondo i dati dell'agenzia regolatoria europea, le pipeline farmaceutiche nelle quali si evidenziano i cosiddetti "white spot", ovvero condizioni cliniche per le quali non esistono trattamenti efficaci approvati né in sviluppo clinico, sono quelle dell'oncologia, delle malattie infettive e di alcune condizioni psichiatriche [21]. Pertanto, in tale contesto, l'obiettivo comune deve essere quello di rendere i bisogni terapeutici la priorità degli hub di ricerca internazionali.

Sebbene non esista una chiara definizione del valore terapeutico aggiunto (added the-

rapeutic value. ATV), è possibile definire lo stesso come il valore incrementale, inteso come vantaggio terapeutico, che si associa ad un nuovo farmaco rispetto alla migliore alternativa terapeutica già disponibile, sulla base di endpoint significativi di efficacia e sicurezza. Al fine di stabilire l'effettiva presenza di un ATV occorre tenere in considerazione: fattori economici (inclusa l'analisi di costo-efficacia e l'impatto del nuovo farmaco sul budget sanitario), sociologici ed etici, come, ad esempio, la prevalenza della patologia o il suo impatto su un particolare sottogruppo di pazienti. La valutazione dell'ATV può essere condotta prima della commercializzazione del farmaco oppure durante la fase di determinazione di prezzo e rimborso. In particolare, nel corso di quest'ultima fase viene condotta un'analisi sanitario-economica, che tiene conto dei costi sanitari diretti e, se rilevanti, dei costi indiretti o sociali. Il farmaco viene, quindi, confrontato con l'alternativa terapeutica che ha più probabilità di essere sostituita e i suoi costi ed effetti incrementali vengono stimati al fine di calcolare il rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER). Tale valore, solitamente espresso come costi addizionali per anni di vita addizionali (LY, se il farmaco ha effetti favorevoli sulla longevità) oppure per anni di vita addizionali pesati per la qualità (QALY, se il farmaco influenza la morbilità), è inversamente proporzionale all'efficienza del farmaco. Pertanto, tanto più alto sarà il valore di ICER tanto meno il farmaco sarà non efficiente, visto che richiederà costi maggiori per raggiungere benefici in termini di LY o QALY. Anche la nostra agenzia regolatoria valuta periodicamente l'ATV nell'ambito dei processi decisionali di prezzo e rimborso. In particolare, ai fini della decisione di rimborso di un nuovo farmaco da parte del Servizio Sanitario Nazionale, la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) di AIFA considera un prodotto di buon costo-efficacia allorquando il farmaco si dimostri utile per la prevenzione o il trattamento di una condizione o dei sintomi correlati per i quali non vi sono trattamenti efficaci o per i quali i trattamenti disponibili sono inadeguati o quando il farmaco presenti un miglior rapporto costo-beneficio rispetto ai trattamenti esistenti indicati per la medesima condizione [22]. In accordo a quanto previsto dai nuovi criteri di innovatività, per i soli farmaci oncologici e in mancanza di dati sulla overall survival (OS), il valore predittivo di beneficio clinico potrà essere valutato impiegando endpoint surrogati come la progression free survival (PFS) e la sopravvivenza libera da malattia. Nonostante i limiti di tali endpoint, la scelta di questi è talora irrinunciabile nel setting oncologico. Sebbene, infatti, la OS sia stato universalmente considerato il gold standard nella definizione del beneficio clinico nel setting oncologico, in virtù della sua obiettività, rilevanza clinica e facilità di interpretazione, è pur vero che tale interpretazione può essere influenzata dagli effetti delle terapie farmacologiche concomitanti, oltre che richiedere studi clinici di più lunga durata al fine di stimarne significativamente gli effetti. Da tempo, invece, prende sempre più piede l'utilizzo di endpoint surrogati, divenuti ormai largamente impiegati anche ai fini dell'autorizzazione di nuovi farmaci in questa specifica area terapeutica [23]. La scelta di AIFA è, dunque, supportata dalle attuali evidenze scientifiche, secondo le quali l'utilizzo di endpoint surrogati nel setting oncologico rappresenta una valida alternativa ai fini della valutazione dell'ATV.

Ultimo aspetto incluso nella valutazione dell'innovatività è la qualità delle prove, stimata tramite il metodo GRADE. Tale criterio, già utilizzato da altre organizzazioni, presenta aspetti importanti, ma anche evidenti criticità. Esso, sviluppato dal GRADE Working Group, tiene conto sia della qualità delle prove, definita come "la misura in cui si ritiene che la stima di un effetto sia corretta", che della forza della raccomandazione, definita come "la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili" [24]. Il metodo GRADE è oggi impiegato da numerose organizzazioni, incluse l'Organizzazione Mondiale della Sanità e la Cochrane Collaboration. Tale metodo, identificabile come una valutazione sistematica della qualità delle evidenze, tiene conto della qualità metodologica nonché dell'applicabilità e rilevanza dei risultati degli studi presi in considerazione. In particolare, il GRADE prevede una bassa stima metodologica della qualità degli studi, siano essi randomizzati o osservazionali, in caso di presenza di limiti metodologici, mancanza di coerenza fra i risultati per ciascun esito, imprecisione nella stima dei risultati, incertezza nella trasferibilità/applicabilità delle prove ad altre popolazioni di pazienti o presenza di *publication bias*. Il GRADE provvede, inoltre, a graduare la forza della raccomandazione in 4 livelli: positiva forte, quando è raccomandata una determinata prestazione sanitaria; positiva debole, quando si potrebbe utilizzare una determinata prestazione sanitaria; negativa debole, quando non si dovrebbe utilizzare una determinata prestazione sanitaria; negativa forte, quando non è raccomandato l'utilizzo di una data prestazione sanitaria. La forza della raccomandazione è frutto del bilanciamento fra gli effetti su morbilità e mortalità, qualità della vita, qualità delle prove e costi [25, 26].

Da un punto di vista metodologico, il metodo GRADE è in assoluto una delle più precise e strutturate procedure ad oggi disponibili per la valutazione globale della qualità delle prove. Una delle prime descrizioni del livello delle evidenze fu riportata dalla Canadian Task Force on the Periodic Health Examination in un report redatto nel 1979 con lo scopo di sviluppare raccomandazioni sulle procedure sanitarie [27]. Circa dieci anni più tardi, Sackett descriveva ed espandeva i livelli di evidenze [28]. Entrambi i sistemi attribuivano al trial clinico randomizzato (RCT) il più elevato livello di evidenze scientifiche, poiché disegnato in modo da essere quasi o del tutto privo di bias, e ai case report e case series il più basso, poiché caratterizzati da bias correlati alla presenza di opinioni ed esperienze degli autori nonché privi di controllo su numerosi fattori di confondimento. Seppur posizionati all'apice della piramide della gerarchia delle evidenze, anche gli RCT, come abbiamo già prima evidenziato, per i rigidi criteri scientifici, etici e metodologici che li contraddistinguono, non sempre forniscono dati clinici che possano essere traslati alla popolazione generale. Difatti, le problematiche intrinseche degli RCT, come quelle relative alla scelta di uno specifico disegno di studio o di un dato endpoint, possono inficiare i risultati della ricerca stessa. Sulla base di tali presupposti e in considerazione del crescente numero di farmaci approvati tramite autorizzazioni accelerate, è opinione sempre più condivisa nel mondo accademico e regolatorio che la real world evidence (RWE). fondata sui dati provenienti da database, indagini di popolazioni, cartelle cliniche, studi di coorte e registri, rappresenti una fonte complementare agli RCT, in quanto fornisce evidenze di effectiveness nella pratica clinica di un nuovo trattamento. In tale contesto, infatti, i dati dalla real life, quando adeguatamente analizzati ed interpretati, sono in grado di fornire nuove evidenze sui benefici e sui rischi dei farmaci in ampie popolazioni di pazienti, come quelle escluse dagli RCT (bambini, adolescenti, donne in stato di gravidanza, pazienti geriatrici, pazienti con comorbilità e pazienti sottoposti a politerapie).

Nonostante gli indiscutibili vantaggi degli studi osservazionali, anche questi presentano limiti intrinseci invalicabili, che altro non sono che una diretta conseguenza delle condizioni di reale pratica clinica nelle quali vengono condotti. Lo studio osservazionale, infatti, si caratterizza per una ridotta validità interna e una quasi totale assenza di controllo sulla qualità dei dati raccolti [29, 30].

Considerati, pertanto, i limiti metodologici che affliggono tanto gli RCT quanto gli studi osservazionali, l'utilizzo di scale in grado di definire la qualità metodologica degli stessi è di fondamentale importanza, con tutti i limiti esposti. L'applicazione del metodo GRADE consente, infatti, di identificare la presenza dei più comuni errori sistematici tra due o più gruppi confrontati: selection bias (differenze tra le caratteristiche di base dei gruppi comparati), performance bias (differenze nel tipo di trattamento/intervento ricevuto), detection bias (differenze in relazione alla determinazione dell'esito), attrition bias (violazione del protocollo) e, infine, reporting bias (differenze tra gli esiti inseriti nel protocollo e quelli riportati nei risultati); in tal modo, è possibile stabilire la validità e l'accettabilità dei dati clinici presentati a supporto della richiesta di innovatività di un nuovo farmaco. Viste le variabili multiple da considerare nell'applicazione del metodo GRADE, è chiaro che un uso corretto e affidabile dello stesso, che sia scevro da potenziali conflitti di interesse, può essere garantito solo quando il GRADE è applicato da un gruppo indipendente e multidisciplinare di esperti dell'area clinica e statistico/metodologica nonché da rappresentanti di pazienti. Inoltre, occorrerebbe sempre tener presente che le raccomandazioni basate sul metodo GRADE, generate per specifiche popolazioni di pazienti e in determinati setting terapeutici, quasi mai sono generalizzabili ad altre popolazioni.

Conclusioni

La definizione
dell'innovatività secondo
i nuovi criteri AIFA segue
oggi un nuovo approccio,
la cui applicazione
richiede competenze
multidisciplinari, orientate
ai caratteri etici, statistico/
metodologici, farmacologici
e clinici che ben si correlano
alle comuni caratteristiche
di una qualsiasi
sperimentazione clinica.

Gli ultimi anni della storia della ricerca clinica sono stati segnati dalle più importanti rivoluzioni in ambito farmacologico e, di queste, l'innovazione ne ha rappresentato una delle colonne portanti. L'introduzione dei farmaci innovativi sul mercato farmaceutico internazionale ha apportato un valore significativo per l'intera società, associandosi a netti miglioramenti della salute dell'uomo, prima non raggiungibili.

La definizione dell'innovatività secondo i nuovi criteri AIFA segue oggi un nuovo approccio, la cui applicazione richiede competenze multidisciplinari, orientate ai caratteri etici, statistico/metodologici, farmacologici e clinici che ben si correlano alle comuni caratteristiche di una qualsiasi sperimentazione clinica.

Con il nuovo approccio proposto da AIFA, l'innovazione viene stabilita sulla base di tre importanti variabili: il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove. Le prime due definiscono le caratteristiche del farmaco nei suoi aspetti di efficacia, sicurezza, costo e vantaggi clinici. La qualità delle prove, ultimo dei parametri valutati, fornisce, invece, "la misura in cui si ritiene che la stima di un effetto sia corretta". In tale contesto, l'applicazione del metodo GRADE, universalmente riconosciuto come sistema strutturato e trasparente per l'analisi e la sintesi della qualità delle prove scientifiche, consente di evidenziare la presenza di bias, quali, ad esempio, la mancanza del mascheramento, la perdita di pazienti al follow-up, l'interruzione precoce dello studio, la mancata descrizione di esiti riportati nel protocollo di studio, al fine di pervenire ad una stima della qualità degli studi analizzati.

Con l'applicazione di quanto previsto dall'art. 1, commi 402, 403 e 404 della Legge di Bilancio 2017, lo scorso giugno l'AIFA ha reso disponibili le liste dei farmaci che accedono al Fondo farmaci innovativi non oncologici e oncologici. Fra quelli designati nell'ambito dei farmaci innovativi non oncologici figurano otto farmaci destinati al trattamento dell'HCV, uno per il trattamento della fibrosi cistica e uno per l'ADA-SCID. Tali elenchi sono stati stilati in accordo a quanto disposto dal comma 402, secondo i pareri della CTS, a fronte dell'applicazione dei criteri definiti nella Determinazione AIFA n. 519 del 31 marzo 2017, pubblicata nella Gazzetta ufficiale n. 80 del 5 aprile 2017. Chiaramente, visto il forte impatto e, nello stesso tempo, le criticità che permangono nei nuovi criteri per la definizione dell'innovatività, il lavoro che l'AIFA sta facendo va considerato un work in progress, con possibili miglioramenti e superamento di alcune criticità che permangono. Come riportato dall'attuale Direttore Generale di AIFA, Dott. Mario Melazzini, il 2016 è stato un annus mirabilis per quel che concerne i progressi in ambito farmacologico; numerose, infatti, sono state le terapie innovative introdotte per il trattamento di malattie ad elevato unmet medical need e molte altre, primariamente rappresentate da farmaci biotecnologici e indicate per il trattamento di patologie oncologiche e malattie rare, sono prossime alla commercializzazione. Grazie a tali terapie innovative, l'aspettativa di vita dei pazienti è notevolmente incrementata. Nonostante, dunque, il riconoscimento dei farmaci innovativi sia già stato implementato nel nostro Paese, è chiaro che vi sono ancora aree terapeutiche e popolazioni di pazienti per i quali permangono bisogni terapeutici insoddisfatti; per tale ragione, sarà importante individuare tali aree, implementando così la disponibilità di nuovi farmaci innovativi per il trattamento dei suddetti pazienti.

Rimangono, infine, ancora da definire aspetti pratici altrettanto importanti, primariamente correlati all'accesso e al costo di tali farmaci. Difatti, se da un lato vi è la razionale esigenza di accelerare l'accesso ai nuovi farmaci innovativi, dall'altro occorre attribuire a questi nuovi farmaci un prezzo che sia remunerativo per l'industria ma, al contempo, sostenibile per le casse pubbliche. Queste sono, dunque, le attuali grandi sfide che il nostro Sistema Sanitario Nazionale dovrà affrontare, al fine di garantire a tutti i pazienti le cure più efficaci e sicure possibili.

Bibliografia

- [1] Farmindustria Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia 2016. Disponibile al sito: http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-rapporto-sulle-biotecnologie-del-settore-farmaceutico-in-italia-2016/\$FILE/ey-rapporto-sulle-biotecnologie-del-settore-farmaceutico-in-italia-2016.pdf (ultimo accesso 24-07-2017).
- [2] Scavone C, Sportiello L, Berrino L, Rossi F, Capuano A. Biosimilars in the European Union from comparability exercise to real world experience: What we achieved and what we still need to achieve. Pharmacol Res. 2017; 119: 265-71.
- [3] Morgan S, Lopert R, Greyson D. Toward a definition of pharmaceutical innovation. Open Med. 2008; 2: e4-7.

- [4] Corbett MS, Webster A, Hawkins R, Woolacott N. Innovative regenerative medicines in the EU: a better future in evidence? BMC Medicine. 2017; 15: 49.
- [5] Studi di non inferiorità e di equivalenza: limiti e ambiguità. Bif XIII N. 3 2006. Disponibile al sito: http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/111.284398.1154013794703c04f.pdf (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [6] Ujeyl M, Schlegel C, Walter S, Gundert-Remy U. New Drugs: Evidence Relating to Their Therapeutic Value After Introduction to the Market. Deutsches Ärzteblatt International. 2012; 109: 117-23.
- [7] Oyinlola JO, Campbell J, Kousoulis AA. Is real world evidence influencing practice? A systematic review of CPRD research in NICE guidances. BMC Health Services Research. 2016; 16: 299.
- [8] Leyens L, Brand A. Early Patient Access to Medicines: Health Technology Assessment Bodies Need to Catch Up with New Marketing Authorization Methods. Public Health Genomics. 2016; 19: 187-91.
- [9] AIFA Gruppo di lavoro sull'innovatività dei farmaci. Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci ed elementi per la integrazione del dossier per l'ammissione alla rimborsabilità (documento approvato dalla CTS il 10 luglio 2007). Disponibile al sito: http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/documento_integrale.pdf (ultimo accesso 24-07-2017).
- [10] AIFA Criteri per la valutazione dell'innovatività. Disponibile al sito: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Allegato_1_1.pdf (ultimo accesso 24-07-2017).
- [11] Food and Drug Administration Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions Drugs and Biologics. 2014. Disponibile al sito: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm358301.pdf (ultimo accesso 24-07-2017).
- [12] Kaplan W, Wirtz VJ, Mantel-Teeuwisse A, Stolk P, Duthey B, Laing R. Geneva: World Health Organization; 2013. Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. Disponibile al sito: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/MasterDocJune28_FINAL_Web.pdf (ultimo accesso 24-07-2017).
- [13] Bhatt A. Assessing unmet medical need in India: A regulatory riddle? Perspectives in Clinical Research. 2015; 6: 1-3.
- [14] Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, Sugrue DM, Puelles J. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2015; 27: 804-812.
- [15] European Medicine Agency. Glossary: conditional marketing authorization. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/glossary.jsp&mid=&startLetter=C (ultimo accesso: 01-08-2017).
- [16] Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. Disponibile al sito: http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_507/reg_2006_507_en.pdf (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [17] European Medicine Agency. New treatment for patients with soft tissue sarcoma Lartruvo recommended for conditional approval. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/09/news_detail_002602. jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [18] European Medicine Agency. New treatment for patients with multiple myeloma Darzalex recommended for conditional approval. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/04/news_detail_002503. jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [19] Conditional Marketing Authorisation How early access to medicines has helped patients from 2006 to 2016. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/01/WC500219993.pdf (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [20] Corbett MS, Webster A, Hawkins R, Woolacott N. Innovative regenerative medicines in the EU: a better future in evidence? BMC Medicine. 2017: 15: 49.
- [21] Papaluca M, Greco M, Tognana E, Ehmann F, Saint-Raymond A. White spots in pharmaceutical pipelines-EMA identifies potential areas of unmet medical needs. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015; 8: 353-60.
- [22] Directorate General for Internal Policies Policy Department a: Economic and Scientific Policy Towards a Harmonised EU Assessment of the Added Therapeutic Value of Medicines. Disponibile al sito: http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2015/542219/IPOL_STU(2015)542219_EN.pdf (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [23] Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre MÈ, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. Current Oncology. 2015; 22: e148-e156.
- [24] GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ: British Medical Journal. 2004; 328: 1490.
- [25] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ. 2008; 336: 995-8.
- [26] Brugnolli A, Cavada L, Saiani L. II sistema GRADE. ASSIST INFERM RIC 2014; 33: 219-226. Disponibile al sito: https://iris.univr.it/retrieve/handle/11562/866575/7552/istema_gradeAIR%202014.pdf (ultimo accesso: 31-07-2017).
- [27] The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Can Med Assoc J. 1979; 121: 1193-254.
- [28] Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest. 1989; 95: 2S-4S.
- $[29] \ \ Carlson \ MDA, \ Morrison \ RS. \ Study \ Design, \ Precision, \ and \ Validity \ in \ Observational \ Studies. \ Journal of \ Palliative \ Medicine. \ 2009; \ 12: \ 77-82.$
- [30] Alexander T. Cohen, Shinya Goto, Karen Schreiber, Christian Torp-Pedersen; Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life setting? Eur Heart J. 2015; 17: (Suppl.) D2-D8.

RASSEGNA

GESTIONE DEI SEGNALI DI FARMACOVIGILANZA IN UNA INDUSTRIA FARMACEUTICA Signal Management in a Pharmaceutical Company

Gianfranco De Carli¹, Letizia Frezzotti²

¹Consulente di Farmacovigilanza e PVQA Auditor ²QPPV Gruppo Mediolanum Farmaceutici

Keywords

Signal Detection Signal Evaluation Signal Management Pharmacovigilance EVDAS

Abstract

Signal Detection and Management are activities with different level of complexity depending from the characteristics of the marketed product, figures of the events collected per year and kind of the events associated. The balance between such factors impacts in the role of the QPPV and Pharmacovigilance staff. We describe the current activities in an Italian multinational company considering also the changes in the signal detection operations when EVDAS process will become in place. The paper provides some suggestion about the organization of the process and the relevant SOP.

Introduzione

Quando un prodotto viene messo in commercio per la prima volta ha già alle spalle una vita di almeno 7-10 anni tra Ricerca (intesa come ricerca pre-umana) e Sviluppo (intesa come fase di ricerca nell'uomo). Le informazioni di sicurezza di impiego, sufficienti per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (*Market Authorization*), derivano da un'esperienza limitata a poche migliaia di pazienti osservati per un periodo relativamente limitato nel tempo e in condizioni sperimentali ben controllate e quindi non in grado di riprodurre l'ampia variabilità di situazioni che si hanno dopo la commercializzazione. Ne consegue la necessità di applicare tecniche di analisi dei potenziali segnali che emergono dalle attività di Farmacovigilanza post-marketing per individuare precocemente potenziali rischi, descriverli ed attuare le appropriate misure correttive di riduzione del rischio stesso.

Nell'ambito della Farmacovigilanza il termine *Signal Detection* viene spesso usato complessivamente per definire una serie di azioni che spaziano dalla raccolta di uno o più casi di reazione avversa, alla loro analisi singola o cumulativa, alla valutazione di quanto le informazioni ricevute si discostino dal profilo noto di tollerabilità di uno specifico prodotto, alla necessità o all'urgenza di condividere queste informazioni con i medici prescrittori ed i pazienti, per concludersi con le azioni da intraprendere per condividere le informazioni acquisite senza trascurare il ruolo delle Autorità Sanitarie che devono essere puntualmente informate e autorizzare il processo di condivisione.

Signal Detection Theory

La Signal Detection, o meglio la Signal Detection Theory, nasce per altre finalità e trova una sua prima applicazione sistematica con la comparsa dei primi radar, durante la seconda guerra mondiale, quando gli operatori si trovarono nella necessità di interpretare i segnali raccolti da questi strumenti non ancora perfezionati e prendere la decisione di far alzare in volo gli aerei da caccia per contrastare una potenziale azione di bombardieri nemici. Ne conseguiva la necessità di non eccedere nelle azioni preventive degli aerei da caccia, scambiando stormi di uccelli o nuvole per bombardieri nemici (consumando inutilmente prezioso carburante) ma nemmeno di valutare come innocui segnali derivanti

Corrispondenza: Gianfranco De Carli. Interrato dell'Acqua Morta 10, 37129 Verona. E-mail: gf.decarli@gmail.com; www.gdc-pharmaservices.it

da un vero attacco di bombardieri e di conseguenza non prendendo le adeguate contromisure [1]. Quindi per validare (rafforzare) i dati forniti dai radar già allora si ricorreva a informazioni provenienti da altre fonti come lo spionaggio presso gli aeroporti da cui decollavano i bombardieri e avvistamenti lungo la rotta dei bombardieri.

La Signal Detection in Farmacovigilanza è una applicazione di questa teoria con le stesse problematiche di evitare falsi positivi (ovvero prendere provvedimenti quando non sarebbero necessari) ed evitare falsi negativi (ovvero non prendere provvedimenti, in tempi rapidi, quando invece ce ne sarebbe la necessità).

Fonti dei segnali

Un efficace Signal Management richiede l'integrazione di informazioni da diverse fonti. La teoria anzidetta non è cambiata nella sua enunciazione di base (ovvero l'integrazione delle informazioni) e quindi non si può parlare di *Signal Management* se prima non vengono definite le fonti dei segnali.

I segnali infatti possono derivare dalle più svariate fonti, alcune sicuramente più tradizionali, come la raccolta di casi derivante dalla segnalazione spontanea, dagli studi clinici interventistici e non, dalla letteratura scientifica sia come case-report che come revisioni sistematiche, senza trascurare anche ricerche non direttamente finalizzate ad aspetti scientifici come le ricerche di mercato, analisi di consumi di farmaci, ma anche da nuove fonti come internet e tutti i media digitali. Inoltre la ricerca sui data base sanitari (ad esempio sulle prescrizioni e sui ricoveri) potrebbe essere una fonte importante di segnali. Ognuna di queste fonti presenta vantaggi e svantaggi come riassunto in **Tabella 1**.

Tabella 1 Fonti dei segnali: limiti e vantaggi.

0	00			
	Attendibilità	Numerosità del campione	Limiti	Vantaggi
Ricerca Clinica	alta	bassa	osservazione temporalmente limitata	predittiva di segnali futuri
Segnalazione spontanea	media	alta	under reporting e presenza di duplicati	universalmente diffusa
Letteratura	alta	limitata (case report)	propensione a pubblicare solo casi nuovi ed eclatanti	buona possibilità di follow-up e descrizione clinica accurata
Ricerca nei data base sanitari	alta	alta	determinata dalla finalità del database	robustezza dei dati quando non esistano fattori di confondimento
Informazioni raccolte dal web	bassa	alta	difficoltà di analisi medica e di follow-up	da definire

Volendo fare un esempio si pensi ad una reazione avversa rara (supponiamo un danno epatico) che potrebbe non essere stata descritta durante la Ricerca Clinica ma nel corso della quale una certa quota di pazienti mostrasse delle variazioni entro la norma ma tutte dello stesso segno o una certa frequenza di segni o sintomi minori però riconducibili allo stesso danno epatico (es. prurito). Le segnalazioni spontanee riportano alcuni casi di variazioni appena oltre la norma dei parametri epatici e la letteratura qualche case reports di danno epatico conclamato. Se a questi elementi si aggiungessero i risultati di una ricerca effettuata su un data base sanitario dai quali si evince un maggior numero di prescrizioni di test laboratoristici sulla funzionalità epatica nel gruppo dei trattati con il farmaco oggetto di analisi, vi sarebbero le condizioni più che sufficienti per considerare il danno epatico un segnale. Questo è un caso paradigmatico, ma nella stragrande maggioranza dei casi i segnali sono molto più sfumati e richiedono quindi un processo di valutazione più articolato.

Signal Management (Gestione del Segnale)

Nel *Good Pharmacovigilance Practices (GVP) module* IX [2] il processo viene definito nel suo complesso *Signal Management* e si compone dei seguenti elementi:

- Signal Detection;
- Signal Validation;
- Signal Analysis and Prioritisation;
- Signal Assessment;
- Recommendation for Action;
- Exchange of Information.

Il Signal Management è un processo che più attori sono incaricati di svolgere: Autorità sanitarie come AIFA ed EMA, istituzioni di vario tipo come i Centri Regionali, Centri di Farmacologia e Farmacoepidemiologia a vari livelli nazionali o europei e tutti gli stakeholders del farmaco quindi medici, pazienti e relative associazioni scientifiche e di categoria.

Nell'industria farmaceutica, soggetta anche a modalità operative rispondenti a criteri di Qualità sopraddetti elementi dovrebbero essere tutti puntualmente descritti in una procedura aziendale o *Standard Operating Procedure* (SOP) dedicata all'intero processo di *Signal Management* per garantirne la corretta applicazione e svolgimento.

Signal Detection (Rilevamento del Segnale)

La definizione di segnale deriva da quanto stabilito dal *CIOMS VIII Working Group* nel 2010, ovvero sono considerati segnali: "Le informazioni che derivano da una o più fonti (incluse fonti osservazionali o sperimentali) che suggeriscano l'esistenza di una nuova probabile associazione causale o un nuovo aspetto di una associazione nota conseguente ad un intervento (terapeutico ndt) ed un evento o un gruppo di eventi correlati, siano essi avversi o favorevoli, e che siano stati valutati avere una sufficiente probabilità (di correlazione ndt) da consigliare una azione di verifica." La *Signal Detection* può essere divisa in due modalità distinte: qualitativa e quantitativa [3].

Qualitativa

Si tratta di analisi condotte al limite anche su un singolo caso o su una piccola serie di casi e che si fonda sul giudizio di uno o più esperti che hanno a disposizione tutta la documentazione sulle segnalazioni considerate.

ANALISI "CASE BY CASE"

Può essere condotta inizialmente anche su un singolo caso grave e inatteso di particolare rilevanza clinica come ad es. una Sindrome di Stevens-Johnson (SJS), una Necrolisi Epidermica Tossica (TEN), una DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndrome*). Una singola reazione in genere non è in grado di portare ad una azione successiva ma deve essere analizzata in quanto costituisce un precedente che porterà ad una maggiore attenzione di forme meno gravi che saranno raccolte in futuro o ad un riesame di forme fruste raccolte in passato. Un singolo evento cardiaco grave (torsione di punta) richiede infatti un riesame di tutti i casi di aritmie non meglio specificati segnalati in passato soprattutto se privi di adeguata documentazione (ECG) e refertazione.

Anche un singolo caso può richiedere una azione di Signal Management. Tutti i casi gravi ed inattesi dovrebbero essere comunque valutati dalla QPPV (*Qualified Person for Pharma Vigilance* ovvero la persona o dallo staff dedicato al *Signal Management*, con una periodicità variabile, proceduralmente definita, in funzione del tempo di presenza sul mercato del prodotto, presenza o meno di segnali precedenti, numerosità degli eventi raccolti etc. Un farmaco appena lanciato può richiedere una valutazione almeno mensile dalla QPPV, utilizzando anche aggregazioni per SOC (*System, Organ, Class* ovvero la classificazione sistemica organica ovvero la suddivisione degli eventi avversi in accordo al sistema od organo bersaglio) ed essere sottoposti ad una rapida ed accurata *Medical Evaluation* (ovvero la valutazione da parte di un medico esperto del caso).

Per industrie farmaceutiche, con piccoli numeri di eventi avversi raccolti annualmente, l'analisi "case by case" potrebbe essere l'unica modalità di rilevamento di un segnale. In questo caso un aiuto potrebbe venire dal costruire una tabella riassuntiva dei casi come guella riportata in **Tabella 2**.

Il commento e le azioni dovrebbe contenere indicazioni standardizzate, quindi descritte nella relativa SOP, come ad esempio:

- azione immediata (es comunicazione autorità, variazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto o RCP, ecc.);
- ricerca di informazioni addizionali (specificare il tempo e modalità);
- revisione periodica del segnale;
- assenza di segnale o segnale già presente nel RCP;

Una simile tabella richiede un aggiornamento continuo non appena un nuovo caso si presenta.

Tabella 2 Tabella riassuntiva per la gestione dei segnali.

Prodotto	Codice caso	Seriousness Expectedness	Outcome	Commento	Azione
AAAAA	20150034 20160027 20170011	S/U	fatal L-t fatal	Evento ampiamente descritto nel RCP; nessuna variazione di frequenza	Nessuna azione
BBBBB	20160023 20160043 20160055 20170002 20170009 20170024	S/E	recovered recovered recovered recovered recovered recovered	Descritto nel RCP ma con frequenza aumentata	Da monitorare (definire il tempo di riesame) e/o da validare
cccc	20160001 20160008 20160023 20160035 2016 0047 20170002 20170009 20170017 20170018 20170029	\$/U	recovered recovered recovered recovered recovered recovered recovered recovered recovered recovered	Non descritto nel RCP	Richiede validazione

S/U = Serious and Unexpected; L-t = Life-threatening; S/E = Serious and Expected.

Il gruppo di esperti dell' Eudra Vigilance Expert Working Group (EV-EWG) ha sviluppato una lista di termini correlati ai cosiddetti Important Medical Event Terms (IME) [4]. La IME list è definita ed aggiornata sulla base dei criteri di inclusione/esclusione che si ispirano alla definizione di gravità dell'ICH. I termini inclusi in questa lista sono poi aggiornati di conseguenza nel MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). La lista di questi termini IME reperibile al sito http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500208836. Scopo di questa lista è quello di facilitare la classificazione delle sospette reazioni avverse nella pratica quotidiana delle attività di Farmacovigilanza al fine di individuare più facilmente eventi avversi che potrebbero essere di particolare gravità e quindi in determinati contesti sottoposti ad una analisi "case by case" o comunque essere oggetto di particolare attenzione.

Quantitativa

Si tratta di analisi condotta su numeri più elevati di casi, prevalentemente in modo automatizzato, utilizzando database e tecniche prevalentemente fondate sui modelli di epidemiologia analitica [5]. Si tratta di metodi che possono essere applicati indifferentemente alla ricerca dell'associazione tra farmaco e reazione avversa come alla evidenziazione di interazioni farmacologiche oppure sindromi farmaco-correlate o di fattori di rischio in categorie di pazienti ben definiti. Svariati modelli sono stati proposti e studiati tra i quali il *Proportional Reporting ratio* (PRR), il *Reporting Odds Ratio* (ROR), il *Bayesian Propagation Neural Network analysis* (BCPNN) del Centro dell'OMS di Uppsala ed altri. Tutti comunque si basano sul concetto di disproporzionalità delle segnalazioni ovvero rispondono alla domanda: stiamo osservando un numero di casi che eccede quelli che ci saremmo aspettati sulla base delle pregresse conoscenze? Il PRR e lo ROR sono due modelli che non richiedono particolari strumentazioni e possono essere anche calcolati a mano su di un foglio di carta e arricchiti dal calcolo dell'Intervallo di Confidenza con una semplice calcolatrice scientifica.

Dopo una iniziale preferenza per il PRR è stato dimostrato che lo ROR fornisce informazioni parimenti utili a identificare i segnali e quindi l'*European Medicine Agency* (EMA) ha scelto di inserire quest'ultimo strumento di calcolo in EVDAS (vedi oltre).

REPORTING ODDS RATIO (ROR)

La probabilità che un evento accada verso la probabilità che l'evento non accada si definisce "odds". Lo *Odds Ratio* (OR) è la misura che associa ad un esito l'esposizione a un fattore esterno.

Se:

OR=1 significa che l'esposizione non modifica la probabilità (odds) dell'esito.

OR>1 significa che l'esposizione si associa ad una più alta probabilità (odds) che si abbia l'esito oggetto di ricerca.

OR<1 significa che l'esposizione si associa ad una più bassa probabilità di avere l'esito oggetto di ricerca.

L'*Odds Ratio* è quindi il rapporto tra la probabilità di insorgenza di un evento, in un gruppo di soggetti esposti al farmaco, confrontato con la probabilità di insorgenza dell'evento stesso in un diverso gruppo di soggetti non esposti al farmaco oggetto di studio [6]. In farmacovigilanza si calcola l'ROR (*Reporting Odds Ratio*) delle segnalazioni utilizzando una tabella 2x2 come quella riportata in **Tabella 3**.

Tabella 3 Tabella per il calcolo del ROR.

	N. di casi con reazione avversa oggetto di analisi	N. di casi con tutte le altre reazioni
Farmaco oggetto di analisi	Α	В
Tutti gli altri farmaci	С	D

Per facilitare la comprensione:

- A: fa riferimento al numero dei soggetti esposti al farmaco oggetto di analisi per i quali è stata segnalata la reazione X (ipotizziamo che l'evento sia una insufficienza epatica).
- B: fa riferimento al numero dei soggetti esposti al farmaco oggetto di analisi per i quali sono state segnalate altre reazioni diverse da X.
- C: fa riferimento al numero di soggetti esposti a farmaci diversi da quello oggetto di analisi per i quali è stata segnalata la reazione X.
- D: fa riferimento al numero di soggetti esposti a farmaci diversi da quello oggetto di analisi e per i quali sono state segnalate altre reazioni diverse da X.

Dato che nella maggioranza dei database i singoli soggetti possono avere più segnalazioni di reazioni avverse, non sempre ricondotte ad una diagnosi ben precisa, si dovrà porre molta attenzione a come queste numerosità vengono calcolate. Si potrebbero pertanto avere risultati fuorvianti se il ROR fosse applicato sulle singole segnalazioni così come sono senza una adeguata revisione. Ad esempio se un soggetto ha avuto insufficienza epatica ed anche un innalzamento di uno dei parametri di funzionalità epatica si dovrà stabilire se viene incluso nel conteggio per caso (quindi una volta) o per numero delle reazioni (quindi incluso 2 volte). Il conteggio dovrà essere condotto in modo omogeneo in tutti gli ambiti della tabella ovvero potrebbe essere necessario verificare che per diagnosi ben definiti e dotate ad esempio di un codice MedDRA ben definito non siano presenti nel data base solo i singoli segni e sintomi ma sia riportata la diagnosi complessiva finale.

Un supporto a queste decisione può essere trovato nel documento EMA del 19 dicembre 2016, *Screening for adverse reactions* in EudraVigilance [7].

La formula da applicare è la seguente:

$$\label{eq:ROR} \begin{aligned} & & & & A/B & & A \times D \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$$

Se il risultato dovesse essere superiore a 1 potremmo trovarci in presenza di un segnale. In questo caso si dovrà verificare l'esistenza di significatività statistica calcolando il valore dell'Intervallo di Confidenza (IC) al 95% che non è altro che l'intervallo dei valori entro cui si stima che cada, con una probabilità del 95%, il valore vero della nostra osservazione. Per avere una ROR significativo l'estremo inferiore dell'IC deve essere maggiore di 1. Il ROR inoltre, per avere significato, deve avere la casella C diversa da zero.

PROPORTIONAL REPORTING RATIO (PRR)

Il *Proportional Rreporting Ratio* (PRR) è un metodo statistico che viene utilizzato in alternativa al ROR e che si basa sulla stessa tabella 2x2 di cui sopra [8]. Il PRR consi-

dera la proporzione delle segnalazioni di un specifico evento (o gruppo di eventi) verso tutte le segnalazioni presenti in un certo database per il farmaco oggetto di analisi; il risultato viene diviso per la proporzione esistente tra le segnalazioni dello specifico evento (o gruppo di eventi) e tutti le altre segnalazioni presenti nel database.

Per facilitare la comprensione, se l'evento avverso diarrea viene segnalato 100 volte per il farmaco A che nel database raccoglie 1000 segnalazioni, il rapporto con cui viene segnalata la diarrea è pari a 100/1.000=0,1. Supponendo che nello stesso database, su un totale di 50.000 eventi avversi riportati per gli altri farmaci, la diarrea sia presente 1.000 volte, il rapporto diventa 1000/50.000=0,02. In questo caso il PRR è pari a 0,1/0,02=5; la diarrea quindi è segnalata a carico del farmaco A 5 volte più frequentemente e questo costituisce un segnale. Un PRR maggiore di 1 quindi deve far pensare che un certo evento si associ più frequentemente ad un farmaco anche se segnalazioni duplicate o errori nelle segnalazioni possono invalidare questo dato e richiedano quindi ulteriori valutazioni. In genere si assume che vi sia un segnale per PRR superiore a 2 e con almeno 3 casi oppure con valori di PRR superiori ad 1 e l'IC95 che abbia il limite inferiore maggiore di 1.

QUALE DEI DUE METODI

Aziende con un database con qualche migliaio di eventi traggono sicuro beneficio dall'applicazione dei due metodi. QPPV che si trovassero ad avere un database con qualche decina di casi per prodotto o meno potrebbero essere facilitati da analisi "case by case". Un utile spunto potrebbe venire dalla lettura delle linee guida del PIPA [9] e dal confronto con gli RCP degli "originator".

Applicare il calcolo dell'ROR ad un database di segnalazioni spontanee offre un certo vantaggio sull'applicazione del PRR, tanto che in EVDAS (vedi oltre) sarà disponibile solo il calcolo del ROR.

EMA stessa giustifica la scelta con la seguente affermazione: "Il PRR, che è un calcolo molto semplice, è stato precedentemente implementato come metodo di rilevamento del segnale in EV. Tuttavia, il fatto che l'ROR sia un metodo ugualmente semplice, fornisca le stesse performance del PRR, ma costituisca anche la base di modelli statistici più complessi, lo rende la scelta migliore per il futuro sviluppo del sistema EV (electronic Reaction Monitoring Report o eRMR e EVDAS) in cui assumeranno sempre maggiore importanza metodi analitici flessibili per aggiustare per possibili confondenti e per esplorare modelli alternativi per la *Signal Detection*" [10-12].

Signal Validation (Validazione del Segnale)

La dimostrazione dell'esistenza di un rapporto di causa-effetto è l'obiettivo della *Signal Validation*.

Un segnale può essere considerato valido quando uno o più degli elementi di seguito considerati si rivelano fondati.

Una tabella riassuntiva può essere inserita nel sistema procedurale aziendale come quella riportata a titolo esemplificativo in **Tabella 4**.

Il modulo dovrà contenere altre sezioni che prendano in considerazione almeno gli aspetti suggeriti dalla citata *GVP module IX*, tra cui la frequenza dei casi o le variazioni della stessa, le variazioni di severità dell'esito come ad esempio un aumento dei casi fatali, i risultati delle ricerche di letteratura sulla molecola e sulla classe, etc. Nel caso in cui non si sia gli originatori della molecola il confronto con lo RCP/SmPC dell'azienda che ha originato la molecola o detiene il primato del mercato (e quindi di conseguenza il più ampio database di reazioni avverse) è quanto mai opportuno. Alla fine si otterrà un punteggio (ad es. la somma dei SI e dei NO) e si potrà stabilire a priori a che livello si possa considerare validato il segnale. Dato che non esiste uno standard comune su come costruire queste tabelle o griglie di valutazione la QPPV e il suo staff dovranno stabilire i valori per i quali definire il segnale validato.

Rilevanza clinica adeguato numero delle reazioni avverse
figura espositiva adeguata
associazione temporale presente
meccanismo di azione plausibile
presenza del dechallenge
presenza del rechallenge
spiegazioni alternative fattori di confondimento

Gravità, severità ed esito
reazione non nota precedentemente
interazione farmaco/farmaco
limitata ad una popolazione speciale (pediatria, geriatria ecc.)
potenzialmente descritta nel RMP o in uno PSUR

Tabella 4 Esempio di parte del "Modulo per la validazione del segnale".

la tabella originale continua

Qualora permanessero dei dubbi, come nel caso di un segnale con punteggio tale da non essere considerato valido ma per il quale, sia per la tipologia del farmaco che dell'evento, vi sia qualche residuo dubbio, il segnale potrà essere inserito in un percorso che preveda ulteriori analisi o un periodo di osservazione fino a che non siano raccolte sufficienti prove per confermare o escludere la validità del segnale. Tale evento in alcuni data base viene corredato da un flag che renda immediatamente evidente ogni nuovo caso dello stesso tipo. Alcuni utilizzano la sigla KUR (*Keep Under Review*). Tutto il processo dovrebbe essere descritto in appositi moduli o verbali e nel caso di chiusura di un segnale dovrebbe essere predisposta una descrizione molto dettagliata delle ragioni per cui il segnale non è stato validato. In molti casi potrebbe essere opportuno il coinvolgimento di esperti esterni all'azienda anche per garantire l'indipendenza della valutazione dagli interessi aziendali.

Signal Analysis e Signal Prioritisation (Analisi e Importanza del Segnale)

Dare la giusta importanza ad un segnale (*prioritisation*) equivale a valutare, secondo la GVP module IX, diverse variabili come l'impatto di un certo evento avverso sul paziente in base a gravità e severità della manifestazione clinica, reversibilità dell'evento, capacità di prevenirne la comparsa, conseguenze dell'interruzione del trattamento sul controllo o sul progredire della patologia, presenza di alternative terapeutiche e impatto sulla salute pubblica. Quest'ultimo punto richiede un'ampia valutazione che includa anche aspetti di utilizzazione del farmaco nella popolazione generale e/o nelle popolazioni speciali (donne in gravidanza, bambini, anziani). Nel valutare l'importanza del segnale devono essere considerate anche situazioni che prevedano un ampio uso *off-label* o un uso improprio del farmaco in quanto potrebbero essere anche legate ad attività di promozione non in linea con quelle autorizzate.

Anche in questo caso ai fini procedurali potrebbe essere utile la costruzione di una "check list" di valutazione, con le domande appena discusse, sull'esempio di **Tabella 4**. La prioritizzazione del segnale potrebbe anche utilizzare alcuni modelli, come quello della MHRA (*Medicines Regulatory Agency & Healthcare products*) che si basa su un punteggio derivante dalla forza dell'associazione causale tra farmaco ed evento, le implicazioni di salute pubblica derivanti dalla commercializzazione del farmaco che per una industria devono anche includere la percezione del pubblico e degli operatori sanitari.

Standardised MedDRA Queries

Le Standardised MedDRA Queries (SMQ) sono degli strumenti sviluppati con il supporto del CIOMS Working Group che facilitano il recupero e l'aggregazione di dati relativi alle reazioni avverse [13]. Esse consistono in aggregati (predeterminati e validati) di termini MedDRA riconducibili a eventi associati a particolari patologie farmaco-correlate e che prevedano un'ampia variabilità descrittiva. Infatti le SMQ contengono termini di più basso livello correlati a segni, sintomi, diagnosi, sindromi, riscontri oggettivi,

risultati di laboratorio, test diagnostici che permettono di ricondurre ad un termine ben preciso di una condizione medica non voluta e farmaco-indotta. Oltre 100 SMQ sono state sviluppate finora e sono in continua elaborazione delle nuove. Un esempio è riportato in **Tabella 5**.

Tabella 5 Parte della lista delle Standard MedDRA Queries in fase di sviluppo da parte del CIOMS Working Group for SMQs aggiornata all'1 marzo 2017.

Accidents and injuries	Generalised convulsive seizures following immunisation
Acute central respiratory depression	Glaucoma
Acute pancreatitis	Guillain-Barre syndrome
Acute renal failure	Haematopoietic cytopenias
Agranulocytosis	Haemodynamic oedema, effusions and fluid overload
Anaphylactic reaction	Haemolytic disorders
Angioedema	Haemorrhages
Anticholinergic syndrome	Hearing and vestibular disorders
Arthritis	Hepatic disorders
Asthma/bronchospasm	Hostility/aggression
Biliary disorders	Hyperglycaemia/new onset diabetes mellitus
Breast neoplasms, malignant and unspecified	Hypersensitivity
Cardiac arrhythmias	Hypertension
Cardiac failure	Hypoglycaemia
Cardiomyopathy	Hyponatraemia/SIADH
Central nervous system vascular disorders	Hypotonic-hyporesponsive episode
Chronic Kidney disease	Interstitial lung disease
Conjunctival disorders	

Un esempio è dato dalla acidosi lattica che può presentare diversi segni e sintomi e può includere tutta una serie di termini medici di diversa gerarchia nel codice MedDRA. Infatti l'acidosi metabolica può presentare depressione della contrattilità miocardica, vasocostrizione arteriosa periferica e vasocostrizione a livello centrale, con depressione del sistema nervoso centrale accompagnata da cefalea, letargia, stupore e anche coma [14]. Un esempio di queste terminologie è in **Tabella 6**. L'applicazione della SMQ, aggregando reazioni in una unica diagnosi contribuisce a rafforzare il segnale.

Tabella 6 Acidosi lattica: terminologia MedDRA.

Terminologia ristretta	Terminologia allargata
Incremento acido lattico	Acidosi
Iperlattacidemia	Anomalia degli anioni
Acidosi lattica	Incremento degli anioni
	Bicarbonato serico anormale
	Decremento del bicarbonato serico
	Gas serici anormali
	PCO2 anormale
	PCO2 diminuita
	Coma acidosico
	Acidosi metabolica
	pH ematico anormale
	pH ematico diminuito
	Acido lattico urinario aumentato

Designated medical events

Alcuni eventi richiedono attenzione immediata; essi sono i Designated Medical Events. Vengono definiti *Designated Medical Event* (DME) eventi avversi rari, di particolare gravità, con alta probabilità di essere farmaco-correlati e per i quali anche una singola segnalazione costituisce motivo di allarme. Ad esempio sindromi (quali la SJS e la TEN), anafilassi, insufficienza epatica, anemia aplastica, aritmie gravi (come la torsio-

ne di punta) meritano una attenzione immediata indipendentemente da considerazioni di tipo statistico. Tali segnali devono essere valutati, validati e se del caso inseriti in un processo che preveda azioni urgenti. Lo spirito della lista dei DME ha la finalità di far sì che nessuno di questi segnali venga trascurato in attesa di risultati statistici più determinanti. Una sezione della lista dei DME è riportata in **Tabella 7**. Questa lista, che al momento comprende un centinaio di reazioni codificate come MedDRA *Preferred Terms*, sono tipiche di molte classi terapeutiche e non sono particolarmente frequenti sia nella popolazione esposta a farmaci che nella popolazione generale. La lista è oggetto di aggiornamenti periodici [15].

Tabella 7 Parte iniziale della lista di Designated Medical Events.

PT name	
Acute hepatic failure	
Acute kidney injury	
Agranulocytosis	
Anaphylactic reaction	
Anaphylactic shock	
Anaphylactoid reaction	
Anaphylactoid shock	
Angioedema	
Aplasia pure red cell	
Aplastic anaemia	
Autoimmune haemolytic anaemia	
Autoimmune hepatitis	
Autoimmune pancreatitis	
Azotaemia	
Blindness	
Bone marrow failure	

La ricerca delle segnalazioni duplicate (Addendum della GVP module VI)

Può accadere che la stessa segnalazione sia riportata più volte da fonti diverse. Può accadere che in alcune situazioni la stessa segnalazione venga riportata da più aziende o da più medici segnalatori. Queste sono le segnalazioni duplicate. Non è un fenomeno trascurabile in quanto ad esempio la stessa segnalazione di letteratura può venire correttamente riportata nei tempi richiesti da più aziende che hanno analizzato un articolo di letteratura con un case report relativo ad una molecola inclusa nel loro listino e per la quale non sia possibile identificare la specialità medicinale a cui è attribuibile.

I casi duplicati pongono un problema importante nell'analisi del segnale in quanto amplificano il numero delle segnalazioni tanto che di recente è stata emanato un Addendum alla GVP Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products che presenta alcune modalità di gestione delle segnalazioni duplicate da parte di tutti gli aventi ruolo quindi segnalatori, Market Authorisation Holder (MAH) ed Autorità [16].

Le modalità operative di ricerca dei duplicati presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono state descritte in un precedente numero di questo giornale [17].

Signal Assessment (Valutazione del Segnale)

Una volta identificato il segnale è necessario condurre un'ulteriore valutazione decidendo se le informazioni raccolte fino a quel momento sono sufficienti per avere un quadro completo e quale azione regolatoria si renda necessaria.

Di solito la QPPV o lo staff dedicato alla *Signal Assessment* consultano anche altre funzioni aziendali e/o i dossier che derivano dallo sviluppo pre-clinico e clinico alla ricerca di dati a conferma o a confutazione del possibile rapporto di causa/effetto tra farmaco e reazione. Vengono anche analizzati case report di letteratura e consultati esperti sia della patologia avversa sia della patologia in trattamento per avere un supporto ulteriore. Esistono in Europa centri che si dedicano esplicitamente alla

elaborazione di criteri di diagnosi e valutazione di una singola patologia o di gruppi di patologie tra loro correlati. Un esempio è dato dal *RegiSCAR Project* che si occupa di raccogliere informazioni e fornire criteri diagnostici di un gruppo di patologie come SJS, TEN, DRESS ed altre [18]. Altri progetti sono attivi nell'ambito di varie patologie quali le neuriti ottiche, le aritmie potenzialmente fatali e altre ancora.

Ruolo di un comitato aziendale per la sicurezza del farmaco

Quando si tratta di prendere delle decisioni con interessi diversi e talvolta confliggenti le aziende si affidano a più persone riunite in comitato. Decisioni sulle azioni conseguenti alla messa in evidenza di segnali di rischio per un farmaco non correttamente o compiutamente descritti nel RCP/SmPC richiedono l'analisi da parte un comitato (che assume svariate denominazioni come ad es. *Safety Committee* o *Signal Detection Committee*, etc.).

Il Comitato di Safety è la sede aziendale dove viene valutato il risultato delle attività di *Signal Detection* e la QPPV viene supportata da vari esperti interni ed esperti esterni per prendere le decisioni aziendali più opportune. Il ruolo, la composizione e la frequenza di riunione di questo comitato dovrebbe essere riportato in una apposita SOP o comunque incluso nella SOP relativa al *Signal Management*.

Esperti esterni

Il processo di Signal Management deve essere descritto in uno o più report per tenere traccia delle decisioni e delle azioni intraprese. Qualora la decisione sia controversa e le varie funzioni aziendali non sappiano come valutare un segnale valido, uno o più esperti esterni possono contribuire ad avere una più chiara visione di come procedere e se attivare azioni adatte a minimizzare il rischio incluso il ritiro del farmaco dal mercato.

Gli esperti esterni dovrebbero essere rappresentativi sia dell'ambito farmacologicoclinico sia della patologia oggetto di trattamento, in quanto il progredire di certe patologie genera situazioni cliniche che potrebbero essere scambiate per reazioni avverse da farmaco.

La QPPV deve mantenere traccia con adeguati documenti di tutto l'iter di *Signal Management*. Essi possono essere dei verbali delle riunioni oppure avere una struttura prevista da un'apposita procedura e diventare un Report di *Signal Management* che riassuma tutti i passi di questo processo.

Recommendation for action (Azioni da intraprendere)

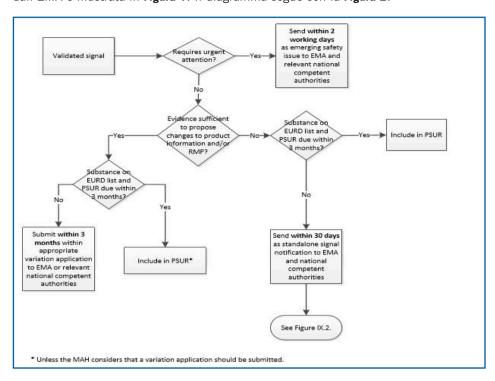
A questo punto si tratta di decidere se sono necessarie ulteriori azioni. È forse questo il momento più difficile del processo in quanto vi sono da una parte gli obblighi materiali e morali di proteggere il paziente, dall'altra il rischio di intraprendere azioni eccessive (es ritiro del prodotto dal commercio) quando altre misure potrebbero contenere adeguatamente il rischio (es esclusione di una coorte ben delimitata di soggetti che possono sviluppare la reazione avversa). In tutto il processo le azioni da intraprendere dovrebbero essere sempre tenute in considerazione anche nelle fasi iniziali proprio per evitare di dover affrontare il problema soltanto a questo punto del percorso di gestione del segnale. Sia l'Autorità Sanitaria che il MAH potrebbero trovarsi di fronte a situazioni tali da portare a interpretazioni differenti e non sempre scontate. Si pensi ad esempio alla situazione in cui il MAH si trova a fronteggiare una class action, quindi con una forte propensione a misure immediate e definitive di limitazione d'uso del farmaco, mentre dal punto di vista dell'Autorità Sanitaria la sospensione della commercializzazione di un farmaco non facilmente sostituibile o sostituibile con uno a più alto costo porterebbe a posizioni più conservative ed attendiste.

La QPPV deve essere affiancata in questa fase da varie funzioni aziendali di tipo regolatorio, medico ma anche produttivo/distributivo e di area commerciale e marketing. Il percorso e le decisioni devono essere tracciate e registrate. Si dovranno anche stabilire i tempi entro cui i vari dipartimenti/funzioni aziendali dovranno portare a termine gli incarichi assegnati.

Exchange of Information (scambio di informazioni con le Autorità)

Il MAH a questo punto ha la responsabilità di comunicare i segnali sottoposti a validazione e successiva valutazione e tutto ciò che rientra nella definizione *Emerging Safety Issue* (vedi GVP module VI e IX) [19] alle Autorità Sanitarie. La procedura indicata dall'EMA è illustrata in **Figura 1**. Il diagramma segue con la **Figura 2**.

Figura 1 Procedura di notifica dei segnali validati da parte del MAH all'Autorità [20].



Potrebbero essere richieste informazioni suppletive

Tra le informazioni suppletive che l'Autorità Sanitaria di solito richiede al MAH vi possono essere:

- revisione periodica del segnale con particolare riguardo alle varie indicazioni e ai sottogruppi di pazienti;
- attività di minimizzazione del rischio come materiali educazionali per medici e pazienti:
- aggiornamento degli stampati e del Dear HealthCare Professional Communication;
- realizzazione di Post-Authorization Safety Study (PASS) come previsto dalla GVP Module VIII [21].

Emerging Safety Issues

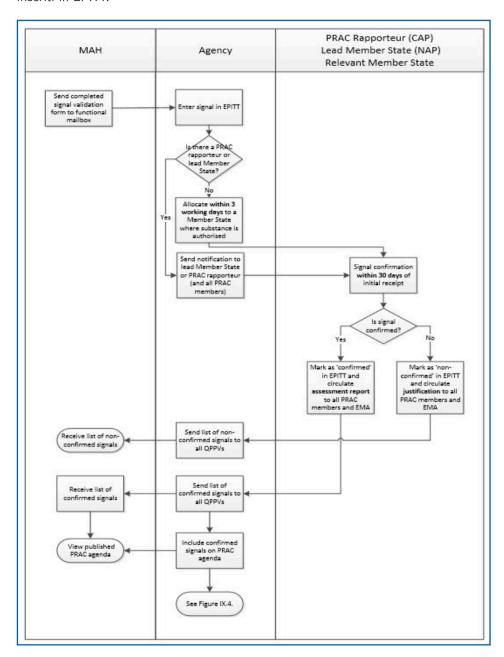
Gli Emerging Safety Issues sono segnali che emergono anche al di fuori del processo di Signal Management ma che per loro natura possono avere un impatto importante sulla salute pubblica. Con *Emerging Safety Issues* si intendono segnali che possono anche non derivare dall'analisi dei casi di reazioni avverse da segnalazione spontanea ma possono includere ad esempio riscontri provenienti da studi osservazionali, studi clinici non ancora completati, segnali di teratogenicità da farmaco o di altro pericolo per la salute pubblica derivanti da case report di letteratura, dall'uso off-label o da territori extraeuropei [19]. Questi segnali vanno comunicati alle Agenzie Nazionali o all'EMA via email (P-PV-emerging-safety-issue@ema.europa.eu) con la massima velocità. La comunicazione dovrebbe essere corredata dalla descrizione del fenomeno avverso e delle azioni proposte.

European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool - EPITT

L'European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool (EPITT) è un sistema web based dell'EMA per tracciare e monitorare la sicurezza dei medicinali indipendente dal tipo di autorizzazione che ne permette la commercializzazione [22]. EPITT monitora sia segnali derivanti da attività di Signal Detection discussi a livello del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), che derivanti dalla revisione/valutazione de-

gli PSUR e dalle attività di *Risk Management*. EPITT viene aggiornato da un *EPITT Business Team*. I segnali che siano stati validati dall'EMA o dagli Stati Membri vengono inseriti in EPITT dall'EMA stessa per facilitare lo scambio e la comunicazione di fatti importanti con tutte le Agenzie (**Figura 2**). Segnali non validati non possono essere inseriti in EPITT.

Figura 2 Diagramma di flusso dei segnali validati inviati dai MAH alle Autorità [20].



Il processo aziendale di gestione delle variazioni che ne consegue in genere è gestito dalla funzione aziendale regolatoria e dalla farmacovigilanza. Infatti, nelle aziende, è la Direzione Affari Regolatori che solitamente si interfaccia con le Autorità Sanitarie per le variazioni degli RCP/SmPC e per le successive azioni di comunicazione. Una di queste azioni è quella relativa alla modalità di preparazione e di invio delle *Dear Healthcare Professionals Communications* (DHCP) che sono una parte importante, di più frequente attuazione e a volte conclusiva del processo di *Signal Management*.

Eudravigilance e la ricerca dei segnali

EudraVigilance è il sistema europeo di gestione e analisi delle segnalazioni di reazioni avverse che si applica a tutti i medicinali approvati nelle EEA (*European Economic Area*). Attivo dal 2001 è guidato e gestito dall'EMA. EudraVigilance permette:

- lo scambio per via elettronica degli ICSR (*individual case safety reports*) tra EMA, le Autorità Nazionali, i MAH e gli sponsor dei trial clinici nella EEA;
- l'identificazione precoce dei possibili segnali (signal detection);
- il miglioramento delle informazioni per un sicuro impiego del farmaco nell'uomo. Tutti i MAH e gli sponsor di ricerche cliniche operanti nella EEA sono obbligati a riportare le segnalazioni in EV. [23] EudraVigilance include funzionalità che permettono di interrogare il sistema sia per tracciare le segnalazioni che per ottenere dati di sicurezza aggregati. [24]

European database of suspected adverse drug reaction reports (Adrreports.eu)

Lo European database of suspected adverse drug reaction reports - Adrreports.eu è un portale che permette di visualizzare i dati presenti in EudraVigilance e condurre ricerche su sospette reazioni avverse per i medicinali autorizzati nel territorio europeo (EEA) [25]. È stato creato dall'EMA nel 2012 per offrire un accesso pubblico alle segnalazioni di sospetti effetti indesiderati gravi dei farmaci. Le segnalazioni raccolte a livello nazionale vengono trasmesse a EudraVigilance per via elettronica dalle agenzie regolatorie dei vari stati membri (come ad es. l'AIFA per l'Italia) e dalle società farmaceutiche che sono titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali. Gli utenti siano essi aziende farmaceutiche che il pubblico possono visualizzare i dati sia ricercando il principio attivo che la specialità medicinale.

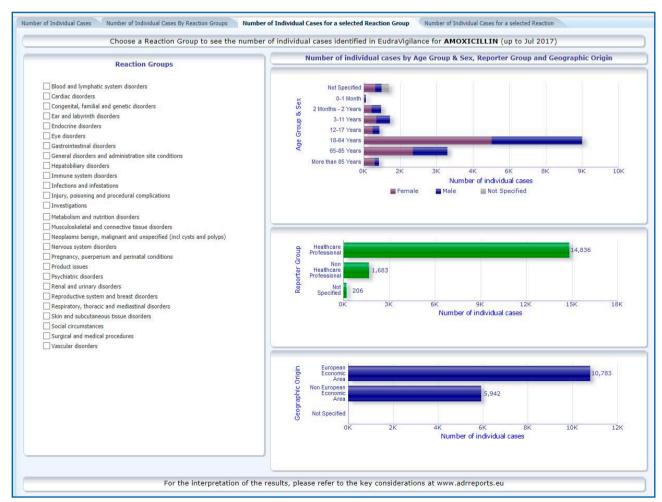


Figura 3 Schermata di Adrreports per amoxicillina.

Il portale inizialmente dedicato solo ai prodotti registrati con procedura centralizzata si sta allargando anche ad altri prodotti purché commercializzati in Europa.

Il sito web è stato creato per garantire la conformità alla Policy di accesso a EudraVigilance, che a sua volta è stata elaborata allo scopo di migliorare la salute pubblica attraverso un sostegno al monitoraggio della sicurezza dei medicinali e di accrescere la trasparenza nei confronti delle parti interessate, compreso il grande pubblico. Un esempio di risposta di questo portale è riportato in **Figura 3** relativamente alla molecola amoxicillina. I dati possono essere ulteriormente esplosi. Il sito è reperibile allo URL http://www.adrreports.eu/en/index.html.

EVDAS

Se EudraVigilance è il sistema elettronico europeo per il reporting dei casi di segnalazione di reazioni avverse, EVDAS (*EudraVigilance Data Analysis System*) è lo strumento che supporta l'analisi dei dati raccolti con una particolare attenzione alla *Signal Detection*. EVDAS fonda la sua funzionalità analizzando il database delle segnalazioni con tecniche di disproporzionalità (principalmente ROR) e generando come risultati tangibili i *line listing* di casi, *l'electronic Reaction Monitoring Reports* (eRMR) e l'accesso ai singoli casi (*report forms*).

I MAH si stanno iscrivendo ad EVDAS attraverso una modalità scaglionata nei mesi da giugno a ottobre 2017 con le modalità presenti nel sito dell'EMA [25]. Gli utenti registrati riceveranno le chiavi di accesso attraverso una comunicazione di EMA.

EVDAS entrerà in funzione in modo graduale con un periodo pilota che vedrà coinvolti solo i MAH di farmaci sotto monitoraggio addizionale [26]. Questi dovranno iniziare a monitorare EVDAS a partire dal 22 novembre 2017, ma è stato previsto un "periodo di grazia" per permettere la familiarizzazione con il sistema per cui l'obbligo effettivo partirà il 22 febbraio 2018.

Tutti gli altri MAH, quando avranno accesso a EVDAS, potranno integrare i dati di *Signal Detection* propri con quelli provenienti da Eudravigilance ma senza l'obbligo di monitoraggio sistematico.

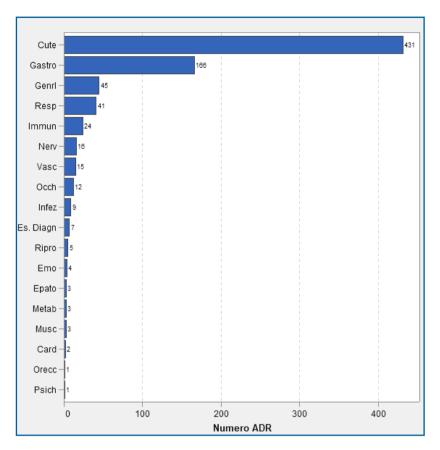
Alla fine del primo anno di utilizzo di EVDAS, EMA farà partire la fase successiva apportando eventuali modifiche si rendessero necessarie. EMA ha già iniziato un programma di *e-learning* disponibile al sito *Eudravigilance training and support* [27].

Segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella RNF - sistema RAM

Anche l'AIFA ha reso disponibile al pubblico un sistema di accesso online ai dati delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), il database per la raccolta, gestione e analisi delle segnalazioni di sospette ADR. Il sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali) consente di accedere ai dati relativi alle segnalazioni registrate a partire dal 2002, organizzati per anno di inserimento nella RNF e aggiornati con cadenza trimestrale [28].

La ricerca può essere effettuata per nome commerciale del medicinale indicato come sospetto nella segnalazione, per nome del principio attivo o delle associazioni di principi attivi indicati come sospetti nella segnalazione (in questo modo il sistema sommerà tutte le segnalazioni relative a medicinali contenenti quel o quei principi attivi). I risultati della ricerca sono visualizzati secondo vari livelli di aggregazione. Il totale delle reazioni avverse può essere uguale o maggior al totale delle segnalazioni in quanto all'interno di ciascuna segnalazione è possibile descrivere una o più reazioni avverse. Un esempio è riportato in **Figura 4**.

Figura 4 Esempio di schermata del RAM per amoxicillina e la suddivisione in SOC delle ADR segnalate, reperibile all'indirizzo https://bi.aifa.gov.it/
SASVisualAnalyticsViewer/
VisualAnalyticsViewer_guest.
jsp?reportName=FVG_
IntroO_report&reportPath=/
Shared+Data/
BI+FARMACOVIGILANZA/
Public/Report/&appSwitcherDi
sabled=true



Conclusioni

Il presente articolo esamina il processo di ricerca e gestione dei segnali da parte di una azienda farmaceutica e alcune delle modalità con cui questo processo può essere portato a compimento da parte di una QPPV e del suo staff di Farmacovigilanza. La situazione attuale subirà con l'entrata in funzione di EVDAS delle importanti variazioni al processo sia dal punto di vista aziendale che delle Autorità Sanitarie. Per le aziende EVDAS indurrà una profonda revisione delle modalità di *Signal Detection* e delle *Standard Operating Procedures* attualmente utilizzate. Per consolidare il processo di Signal Detection, utilizzando EVDAS, si dovrà probabilmente attendere i primi mesi del 2019 anche se ad oggi, ad esclusione delle industrie con farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo, la gran parte delle aziende avrà un ruolo prevalentemente passivo e di familiarizzazione con il sistema.

Bibliografia

- [1] Marcum, J. I. (1947). "A Statistical Theory of Target Detection by Pulsed Radar". *The Research Memorandum*, disponibile al sito http://www.rand.org/pubs/research_memoranda/RM753.html Ultimo accesso 04 giugno 2017.
- [2] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX Signal Managemnt. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf Ultimo accesso il 14 giugno 2017.
- [3] Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) WG VIII, Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance (2010).
- [4] Inclusion/exclusion criteria for the 'Important medical events' list, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/ Other/2016/08/WC500212100.pdf Ultimo accesso 10/08/2017.
- [5] F. Z. Wisniewski, Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT, Drug Saf. 2016; 39: 469-490.
- [6] M. Szumilas, Explaining Odds Ratio, J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 19:3, August 2010.
- [7] Screening for adverse reactions in EudraVigilance, 19 December 2016 EMA/849944/2016, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/12/WC500218606.pdf Ultimo accesso 02 luglio 2017.
- [8] Hauben M. Early postmarketing drug safety surveillance: data mining points to consider. Ann Pharmacother. 2004; 38: 1625-30.
- [9] PIPA Guidelines for Signal Management for Small and Medium Sized Pharmaceutical Companies, disponibile al sito http://www.pipaonline.org/write/mediamanager/members%20area/pharmacovigilance/signal%20detection/pipa_uk_guidelines_signal_management_may_2012.pdf Ultimo accesso 10/08/2017.
- [10] K. J. Rothman, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio, Volume 13, Issue 8, August 2004; 519-523.

[11] Candore G. et al. Comparison of Statistical Signal Detection Methods Within and Across Spontaneous Reporting Databases, Drug Safety, June 2015, Volume 38, Issue 6, 577-587.

- [12] Screening for adverse reactions in EudraVigilance, 19 December 2016, EMA/849944/2016 Inspections, Human Medicines, Pharmacovigilance and Committees Division, dispoinible al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/12/WC500218606.pdf
- [13] Standardized MEDdra queries, disponibile al sito https://www.meddra.org/sites/default/files/page/documents/list_of_smq_topics_for_website_march_2017_0.pdf Ultimo accesso 17 luglio 2017.
- [14] Braunwald E et al, Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition, 2001 pp 285-9
- [15] Designated Medical Events, 17 agosto 2016, disponibile al sito http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:QdKmuNCivYsJ:www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/08/WC500212079.xls+&cd=1&hl=it&ct=clnk&gl=it Ultimo accesso 17 luglio 2017.
- [16] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI Addendum I Duplicate management of suspected adverse reaction reports, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/08/WC500232765. pdf Ultimo accesso 17 agosto 2017.
- [17] D'Onofrio S., Magni E. II problema dei duplicati di letteratura da RNF, GIFF 2017;9(2):64-71, disponibile al sito http://www.sefap.it/web/upload/GIFF2017_2_64_71.pdf Ultimo accesso 24 luglio 2017.
- [18] The Regiscar Project, disponibile al sito http://www.regiscar.org/Project.html Ultimo accesso 17 agosto 2017.
- [19] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 2), disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/08/WC500232767.pdf Ultimo accesso 17 agosto 2017.
- [20] Draft guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX Signal management (Rev. 1), disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/08/WC500211720.pdf Ultimo accesso 29 agosto 2017.
- [21] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) module VIII. Post-Authorisation safety studies. Disponibile al sito http://www.ema.euro-pa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf Ultimo accesso il 24 luglio 2017.
- [22] Questions & answers on signal management, 23 August 2016 EMA/261758/2013 Rev 2- Corr 2* Inspections and Human Medicines Pharmacovigilance Division, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf ultimo accesso 13 agosto 2017.
- [23] EMA, Eudravigilance, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5 Ultimo accesso 24 luglio 2017.
- [24] EMA, Screening for adverse reactions in EudraVigilance19 December 2016, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/0ther/2016/12/WC500218606.pdf Ultimo accesso 24 luglio 2017
- [25] EMA, European Data Base of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, disponibile al sito http://www.adrreports.eu/en/index.html Ultimo accesso 24 luglio 2017.
- [26] EMA List of Drugs under additional monitoring, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp Ultimo accesso 02 luglio 2017.
- [27] EUDRAVIGILANCE EVDAS training and support, disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000162.jsp&mid=WC0b01ac0580a1a1fb Ultimo accesso 13 agosto 2017.
- [28] Online i dati sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella RNF (sistema RAM), disponibile al sito http://www.aifa.gov.it/content/online-i-dati-sulle-segnalazioni-di-sospette-reazioni-avverse-registrate-nella-rete-nazional.

SELEZIONE DALLA LETTERATURA

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,

dexlanzoprazolo, 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 antipiastrinico 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 dexlanzoprazolo 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

30 E. Tragni, M. Casula

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 possono 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 antireflusso 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.

Selezione dalla letteratura 31

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 riposto 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 pre32 E. Tragni, M. Casula

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 ridistribuzione 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 comorbilità, 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,

Selezione dalla letteratura 33

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 (liraglutide), 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 Folotyn (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,

34 E. Tragni, M. Casula

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.

ANGOLO DEL MASTER



Master in **FARMACOVIGILANZA**

anno accademico 2015-2016

ANALISI DI DISPROPORZIONALITÀ DI REAZIONI AVVERSE CARDIOVASCOLARI DI ANTIBIOTICI MACROLIDI E FLUOROCHINOLONI SULLA BASE DEL DATABASE DI SEGNALAZIONE SPONTANEA DELL'OMS Disproportionality analysis of adverse cardiovascular

reactions of macrolide and fluoroquinolone antibiotics based on the WHO spontaneous reporting database

Luisa A. Andriani, Mauro Melis¹, Domenico Motola²

Progetto di stage svolto presso ¹Centro Regionale Emilia-Romagna, Bologna ²Farmacologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Parole chiave

Macrolides Fluoroquinolones Pharmacovigilance Cardiovascular safety Disproportionality

Abstract

Introduction Macrolides and fluoroquinolones are used worldwide since decades. However, new safety concerns arising from recent case reports and observational studies have suggested a possible association between the exposure to these drugs and the onset of cardiovascular adverse reactions. To date, results were sometimes conflicting. The aim of the present study is to provide the contribution of real-life data onto the ongoing discussion about cardiovascular toxicity of both macrolides and fluoroquinolones by a disproportionality analysis of data from VigiBase, the WHO database of spontaneous ADRs reporting.

Methods Data were retrieved from VigiBase until 31st May 2016. Macrolides and fluoroquinolones were compared to amoxicillin, as a class and individual drugs, by using the Reporting Odds Ratio (ROR) (with 95%CIs and p value) to assess the strength of the potential drug-reaction association. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) was used to classify ADRs: only those belonging to the System Organ Class (SOC) 'cardiac disorders' and 'vascular disorders' were considered. Furthermore, it was verified whether the specific MedDRA_PT (Preferred Term) was acknowledged in the Summary of Product Characteristics (SPC) of the corresponding drug. Macrolides were then assessed versus fluoroquinolones to clarify which antibiotic class was more prone to causing cardiac ADRs.

Results Six thousand eight hundred and ten reports were retrieved; 62% of them were serious and 35% concerned female. For both macrolides and fluoroquinolones, significant RORs for 'Atrial Fibrillation' and 'Arrhythmia' versus amoxicillin were identified. In addition, some disorders of ventricle rhythm, such as Torsades des Pointes, reached significance. Furthermore, macrolides showed a significant positive association to 'Bradycardia' and 'Cardiac Arrest'. Analysing macrolides versus fluoroquinolones, the former resulted more frequently associated with 'Atrial' or 'Ventricular Fibrillation' than fluoroquinolones. Azithromycin, clarithromycin and levofloxacin were listed more frequently in association with cardiac ADRs, but also moxifloxacin and ciprofloxacin were often reported.

Conclusion Beyond the limitations of the study method, these findings highlighted that macrolides and fluoroquinolones could influence cardiac rhythm and induce life-threatening diseases, particularly in patients with underlying cardiovascular risk factors. Although these ADRs seem to be not common, they have a notable impact on clinical practice because of the huge number of the exposed subjects.

Corrispondenza: Luisa A. Andriani. E-mail: luisa.anna.andriani@gmail.com

Introduzione

I farmaci antibiotici sono una delle classi di agenti terapeutici più prescritte in tutto il mondo. Fra di essi, i macrolidi e i fluorochinoloni occupano posizioni di vertice nella classifica globale sul consumo di antibiotici: i dati dell'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) mostrano che, nel 2015, il numero delle prescrizioni di macrolidi si attesta tra 0,31 (Svezia) e 7,29 (Grecia) DDD (Defined Daily Dose) per milione di abitanti [1]. Nello stesso anno sono state prescritte più di 3,82 (Italia) DDD di chinoloni [2]. Azitromicina e ciprofloxacina sono gli antimicrobici più utilizzati negli Stati Uniti con, rispettivamente, 54,1 e 20,9 milioni di prescrizioni nel 2011 [3]. Entrambe le classi sono antibiotici ad ampio spettro, prescritti sia nei bambini che negli anziani. Sono utilizzati, da soli o in combinazione, per il trattamento di un'ampia gamma di infezioni di lieve-media entità tra cui infezioni delle vie aeree superiori e inferiori, infezioni non complicate delle vie urinarie, infezioni della pelle e dei tessuti molli, pertosse, amebiasi intestinali, infezioni micobatteriche disseminate e certe malattie a trasmissione sessuale. Inoltre, macrolidi e chinoloni sono considerati un'efficace alternativa sia nei pazienti allergici agli antibiotici β-lattamici sia in caso di inefficacia delle penicilline [4]. Di conseguenza, la platea di pazienti esposti a tali farmaci è ampia e ogni effetto avverso, benché raro, ha un impatto notevole sulla pratica clinica.

I macrolidi sono considerati farmaci abbastanza sicuri e ben tollerati. Tuttavia, recentemente, case report e studi osservazionali hanno messo in luce una certa tossicità a livello cardiaco connessa all'uso di questa classe di antibiotici: i risultati di tali pubblicazioni suggeriscono una possibile associazione tra esposizione a macrolidi e insorgenza di infarto miocardico e aritmie da QT lungo, determinando modifiche del labeling di prodotti già in commercio. L'intervallo QT rappresenta la fase di depolarizzazione/ripolarizzazione dei ventricoli, ed ha un valore normale compreso tra 430 e 450 ms [5]. Un intervallo QT più lungo può causare post-depolarizzazioni precoci (Early Afterdepolarization. EAD). Se le EAD raggiungono il valore soglia del potenziale elettrico, possono indurre Torsione di Punta (TdP), una rara forma di tachicardia ventricolare polimorfica che può scatenare a sua volta fibrillazione ventricolare e altre pericolose aritmie, nonché morte cardiaca improvvisa. Diversi studi suggeriscono, comunque, che eventi gravi e fatali avvengono esclusivamente in presenza di altri fattori di rischio come squilibri elettrolitici (ad esempio ipokalemia e ipomagnesemia), sindrome congenita del QT lungo o esposizione ad altri farmaci che prolungano l'intervallo QT, bradicardia, disfunzioni epatiche e renali [6], età avanzata [7] e sesso femminile [8]. La maggior parte dei case report suggerisce che eritromicina sia correlata con più probabilità a reazioni avverse cardiache indotte da farmaci (Adverse Drug Reactions, ADR) solo se somministrata in infusione endovenosa rapida in pazienti con altri fattori di rischio [9-12]. Inoltre, nel 2002 Shaffer e coll. rilevarono che eritromicina fosse responsabile di circa la metà delle TdP da macrolidi segnalate nel database FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) [13]. Dallo stesso studio emergeva che claritromicina era associata al 31% dei report, mentre azitromicina solo al 15%. Tuttavia studi successivi hanno prodotto risultati contrastanti. Un ampio studio di coorte basato sul database danese delle prescrizioni riportava un aumento del 76% di morte cardiaca associata all'uso corrente (0-7 giorni) di claritromicina nel confronto con penicillina V [14]. Uno studio precedente aveva già dimostrato un incremento del rischio di eventi cardiovascolari, definiti come sindrome coronarica acuta, aritmia o morte cardiaca improvvisa, un anno dopo il trattamento con claritromicina nel confronto con diversi antibiotici [15]. D'altra parte, un certo numero di trial clinici randomizzati (Randomized Clinical Trials, RCT) sono stati condotti con lo scopo di comprendere l'effetto preventivo di claritromicina su eventi cardiovascolari in pazienti cardiopatici, poiché precedenti studi avevano dimostrato che infiammazioni batteriche potessero essere connesse alla loro insorgenza. Nel trial CLARFY è stato dimostrato che un trattamento di tre mesi con claritromicina è associato a una riduzione dell'insorgenza di eventi cardiovascolari a un anno e mezzo di distanza [16]. Il trial CLARICOR ha evidenziato, al contrario, un significativo aumento della mortalità per eventi cardiovascolari a tre anni, in pazienti con patologia coronarica trattati con claritromicina (due settimane) contro placebo (HR=1,45; IC 95% 1,09-1,92) [17].

Poiché nello studio di Shaffer azitromicina era associata al più basso rischio di indurre eventi cardiovascolari [13], è stata considerata il macroilide più sicuro, anche in relazione al ridotto effetto inibitorio sul CYP450 rispetto a eritromicina e claritromicina e al conseguente minore rischio di interazione con farmaci che influenza l'intervallo QT. Tuttavia, a partire dal primo case report di TdP da azitromicina (2000) [18], un numero crescente di prove suggerisce un certo potenziale cardiotossico legato al trattamento con questo farmaco [19-22]. Ray et al. hanno condotto uno studio retrospettico nell'ambito del Tennessee Medicaid program, confrontando l'uso di azitromicina con nessun antibiotico, ciprofloxacina, levofloxacina e amoxicillina (quest'ultima considerata il controllo primario poiché non associata ad ADR cardiache). I pazienti che avevano assunto azitromicina per 5 giorni mostravano un aumento del rischio di morte per cause cardiovascolari nel confronto con l'esposizione a nessun antimicrobico (HR=2,88; 1,79-4,63) o ad amoxicillina (HR=2,49; 1,8-4,50) [23]. Per verificare la validità esterna di questi risultati, Svanström et al. progettarono uno studio retrospettico simile fra soggetti più giovani iscritti nel registro civile danese: anche se un ciclo di 5 giorni di trattamento con azitromicina era ancora connesso ad un aumento del rischio di morte per cause cardiovascolari nel confronto con nessun antibiotico (HR=2,75; 1,13-7,24), non venne rilevata alcuna differenza significativa nel confronto con penicillina V [24]. Uno studio osservazionale più recente, condotto fra i veterani statunitensi ricoverati per polmonite, ha confermato in parte i risultati di Ray [25]. L'associazione tra fluorochinoloni e ADR cardiache, soprattutto aritmie, è ben nota e riportata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Ciò nonostante, questi farmaci negli ultimi anni stanno suscitando un crescente interesse in conseguenza del ritiro di grepafloxacina e sparfloxacina sia dal mercato statunitense che da quello europeo a causa di sospetta tossicità cardiaca. Il prolungamento dell'intervallo QT è un effetto di classe dei chinoloni [26], tuttavia ci sono notevoli differenze fra i membri del gruppo riguardo al potenziale progritmico. Diversi sono i case report nei quali l'esposizione a levofloxacina è associata a prolungamento dell'intervallo QT o insorgenza di TdP in pazienti con altri fattori di rischio [27-29]. Inoltre, l'analisi retrospettica condotta su database negli USA con lo scopo di stimare il reported rate di TdP tra il 1996 e il 2001 fra gli utilizzatori di fluoroquinolones, dimostra che 25 casi di TdP erano associati a questa classe di antibiotici, di cui13 riguardavano levofloxacina (5,4/10 milioni di prescrizioni), 2 ciprofloxacina (0,3/10 milioni di prescrizioni), mentre nessun report riguardava moxifloxacina [30]. Per valutare in modo più approfondito il profilo di sicurezza dei fluorochinoloni sono stati condotti un certo numero di RCT. Alcuni trials su volontari sani hanno dimostrato che nessun caso di prolungamento dell'intervallo QT o TdP si verificava tra gli utilizzatori di levofloxacina somministrata alle dosi orali standard, e solo un lieve prolungamento di QT a dosi elevate, senza comunque alcun caso di TdP [31-33]. Sorprendentemente, moxifloxacina sembrava causare un più ampio prolungamento di QT nel confronto con levofloxacina o placebo, sia alle dosi standard che a quelle più elevate [31, 32, 34]. Tra tutti i fluorochinoloni disponibili per la pratica clinica, ciprofloxacina risulta essere associata al rischio più basso di aritmia [31, 32], anche se è riportato qualche caso in letteratura. Lo scopo di questo studio era di fornire il contributo dei dati real world al dibattito circa una possibile tossicità cardiovascolare sia dei macrolidi che dei fluorochinoloni, attraverso un'analisi di disproporzionalità dei dati provenienti da VigiBase, il database

Metodi

I report contenenti un macrolide o un fluorochinolone come 'farmaco sospetto' sono raccolti da VigiBase fino al 31 maggio 2016. Ogni principio attivo è codificato secondo il sistema anatomico-terapeutico-clinico (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC), mentre le ADR sono definite dal sistema MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, versione 19.0), una terminologia medica standard a livello internazionale che ha lo scopo di semplificare lo scambio d'informazioni sui medicinali per uso umano in ambito regolatorio [35]. Il sistema MedDRA si compone di 5 livelli gerarchici, dal più specifico al più generale. Il 'Lowest Level Terms' (LLT) è il livello più specifico e riflette l'osservazione reale. Il livello successivo, 'Preferred Terms' (PT), è una descri-

di segnalazione spontanea di reazioni avverse da farmaci dell'OMS.

zione definita di sintomi, segni, diagnosi di malattia, indicazioni terapeutiche, esami diagnostici, interventi o procedure mediche, caratteristiche mediche, sociali o familiari. PT correlati sono raggruppati in *'High Level Terms'* (HLT), un livello anatomico, fisiologico, patologico, eziologico e funzionale. Infine, più HLT confluiscono nel *'System Organ Classes'* (SOC), sulla base del sito in cui si manifesta l'evento, dell'eziologia, dello scopo della procedura [35].

VigiBase è amministrato dal Centro di Monitoraggio di Uppsala (*Uppsala Monitoring Centre*, UMC, Svezia) e contiene i *report* di ADR provenienti da circa 150 paesi (gennaio 2017) [36]. Dal 1968 UMC raccoglie *report* clinici di singoli casi di sospette ADR provenienti dai centri nazionali dei paesi che partecipano al Programma Internazionale di Monitoraggio dei Farmaci dell'OMS. Per poter svolgere tale funzione, ogni centro nazionale deve ottenere una certificazione OMS per le attività di farmacovigilanza: ognuno di essi raccoglie le segnalazioni spontanee di sospetta ADR che avvengono nel territorio di propria pertinenza e li invia regolarmente all'UMC (per l'Italia è l'AIFA). Ogni paese può a sua volta accedere al *database* e analizzarne i dati allo scopo di individuare potenziali segnali di ADR o ricercare specifiche reazioni.

Per poter operare un confronto tra i dati di VigiBase e quelli degli studi precedenti, sono state escluse tutte le segnalazioni che riportavano vie di somministrazione diverse da quelle orale e intravascolare. Inoltre, sono stati rimossi tutti i *report* in cui non erano compilati i campi 'Farmaco sospetto' e 'MedDRAPT_name'. I pazienti sono stati classificati in 5 gruppi in base all'età al momento dell'insorgenza della reazione: neonati/lattanti (0-24 mesi), bambini/adolescenti (2-17 anni), adulti (18-64 anni), anziani (più di 65 anni) ed età non disponibile. Infine, sono stati inclusi nella presente analisi i MedDRA SOC 'disordini cardiaci' e 'disordini vascolari'.

In una prima fase macrolidi e fluorochinoloni sono stati analizzati contro amoxicillina, considerato il confronto primario poiché non presenta tossicità cardiaca nota. Successivamente, i macrolidi sono stati confrontati contro i chinoloni. Infine, è stato valutato quale principio attivo fosse maggiormente riportato in combinazione con ogni ADR significativa della classe di appartenenza.

La forza dell'associazione farmaco-ADR è stata valutata tramite un'analisi di disproporzionalità, utilizzando come misura il *Reporting Odds Ratio* (ROR). Si tratta di un approccio quantitativo basato su tabelle di contingenza 2x2, che ha lo scopo di valutare se il numero di *report* osservati per una specifica combinazione (cioè coppie farmaco-reazione o casi) è maggiore di quello derivante dall'intero *database* (cioè 'attesi' o controlli) [37]. Se ROR >1, il farmaco specifico è riportato più frequentemente in combinazione con una data ADR rispetto ad ogni altro farmaco presenti in VigiBase. Per ciascuna combinazione farmaco-reazione vengono calcolati ROR con IC 95% e valore p. Si individua un 'segnale' quando una coppia è riportata almeno 2 volte, con ROR e IC 95% >1. I risultati sono considerati significativi se il valore p è ≤0,05.

Per la gestione dei dati e dell'indagine statistica è stato utilizzato SPSS 21.0 *statistical package* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Per ogni ROR significativo, si è provveduto a verificare se il MedDRA_PT fosse riportata nell'RCP del farmaco corrispondente, fornito dall'EMA (*European Medicines Agency*) [38], dall'FDA (*US Food and Drug Administration*) [39] o presente nella banca dati eMC (*Electronic Medicines Compendium*) [40].

Risultati

Analisi descrittiva

Sono stati raccolti tutti i *report* riguardanti un antibiotico macrolide e/o un fluorochinolone come 'farmaco sospetto' presenti in VigiBase alla data del 31 maggio 2016. Dopo la rimozione dei duplicati e la selezione delle vie di somministrazione, sono stati individuati 6810 ICSR (*Individual Case Safety Reports*). Fra di essi, 2389 (35%) riguardavano donne, 209 (3%) uomini e per i restanti 4212 (62%) il sesso non era disponibile. Considerando le fasce di età, più di metà degli ICSR (51,2%; 3486) riguardavano adulti, ma è comunque da sottolineare che i *report* di pazienti anziani erano ben il 24,2% (1646) del totale. Il contributo di neonati/lattanti era solo il 3,4% (236) dei casi, mentre in 1442 *report* (21,2%) l'età non era disponibile. Circa il 44%

degli ICSR proveniva dagli Stati Uniti, il 37% dall'Europa, in particolare importante è il contributo di Germania (818 ICSR), Spagna (381) e Italia (380).

Come è riportato in **Tabella 1**, le ADR sono state classificate come 'gravi' (morte o rischio di morte, ospedalizzazione, disabilità permanente) in 4218 (62%) ICSR, di cui 641 (15%) ad esito fatale. Inoltre, la maggior parte delle reazioni gravi riguardavano adulti (1927; 45,7%) e anziani (1172; 27,8%).

Tabella 1 Caratteristiche del campione e gravità delle ADR. I numeri tra parentesi indicano le percentuali.

FASCE DI ETÀ	REPORT		GRAVITÀ			FATALI			
LASCE DI ETA	M	F	ND	M	F	ND	M	F	ND
0-23 mesi	3	20	25	3	9	21	1	3	6
2-17 anni	2	93	93	2	56	56	0	8	14
18-64 anni	22	1151	2313	11	750	1166	0	132	110
≥ 65 anni	18	669	959	8	483	691	2	116	124
Non disponibile	164	456	822	107	335	530	18	61	47
Parziali	289 (3)	2389 (35)	4212 (62)	131 (3,1)	1633 (38,7)	2454 (58)	20 (15)a	320 (20)	301 (12)
TOTALI	6810			4218 (62) ^b		641 (15) ^a			

^apercentuali degli esiti fatali sul totale delle ADR gravi; ^bpercentuali delle ADR gravi sul totale.

Analisi di disproporzionalità

Per gli scopi della presente analisi, sono state considerate soltanto le ADR che appartengono ai MedDRA_SOC 'disordini cardiaci' e 'disordini vascolari', riportate almeno due volte. Nel confronto dei macrolidi contro amoxicillina, sono risultate statisticamente significative 9 su 56 coppie farmaco-reazione appartenenti al MedDRA_SOC 'disordini cardiaci' (**Tabella 2**). Dall'analisi sono emersi ROR statisticamente significativi per 'Arresto Cardiaco' (ROR 1,93; IC 95% 1,24-3,02; p<0,004), nonché alcuni disordini del ritmo cardiaco: "Bradicardia" (ROR 2,93; 1,58-5,45; p=0,0007), 'Fibrillazione Atriale' (ROR 3,03; 1,63-5,62; p=0,0004) 'Aritmia' (ROR 3,25; 1,76-6,01; p=0,0002), 'Tachicardia Supraventricolare' (ROR 4,44; 1,07-18,49; p=0,0407), 'Fibrillazione Ventricolare' (ROR 7,61; 2,40-24,07; p=0,0006), 'Extrasistole Ventricolare' (ROR 11,24; 1,55-81,69; p=0,017), 'Tachicardia Ventricolare' (ROR 14,33; 3,54-58,06; p=0,0002) e 'Torsione di Punta' (ROR 37,46; 5,24-276,86; p=0,0003). Tutte queste ADR sono riportate nell'RCP di almeno un prodotto contenente macrolidi.

Nono sono risultate statisticamente significative ADR come 'Infarto Miocardico' (ROR 1,37; 0,80-2,34; p=0,2101) e 'Cardiomiopatia Ischemica' (ROR 1,56; 0,19-13,00; p=0,6789), entrambe note in RCP. Una disproporzionalità inversamente positiva è rilevabile per 'Occlusione Arteriosa Coronarica' (ROR 0,17; 0,05-0,51; p=0,0067) e 'Arteriospasmo Coronarico' (ROR 0,10; 0,02-0,54; p=0,0069). Nella **Tabella S1** (Appendice) sono elencate tutte le ADR cardiache associate ai macrolidi.

Il confronto dei macrolidi contro amoxicillina dopo la selezione del MedDRA_SOC 'disordini vascolari' non ha prodotto risultati statisticamente significativi.

Tabella 2 ROR con IC 95% e valore p delle ADR significative di macrolidi e fluorochinoloni, appartenenti al MedDRA_SOC 'disordini cardiaci'.

ADD		MACROLIDI			FLUOROCHINOLONI			
ADR	ROR	(IC 95%)	р	Nota	ROR	(IC 95%)	р	Nota
Aritmia	3,25	(1,76-6,01)	p=0,0002	si	2,63	(1,44-4,81)	p=0,0018	Si
Fibrillazione Atriale	3,03	(1,63-5,62)	p=0,0004	si	2,4	(1,31-4,40)	p=0,0047	si
Bradicardia	2,93	(1,58-5,45)	p=0,0007	si	nsa			si
Arresto Cardiaco	1,93	(1,24-3,02)	p=0,004	si		ns		si
Disordine Cardiaco		ns			3,24	(1,19-8,78)	p=0,0212	si
Tachicardia sopraventricolare	4,44	(1,07-18,49)	p=0,0407	si		ns		si
Torsione di Punta	37,46	(5,24-276,86)	p=0,0003	si	30,6	(1,29- 218,10)	p=0,0007	si
Fibrillazione Ventricolare	7,61 (2,40-24,07) p=0,0006		si	ns			si	
Extrasistole Ventricolare	11,24	(1,55-81,69)	p=0,017	si	10,13	(1,41-72,73)	p=0,0214	si
Tachicardia Ventricolare	14,33	(3,54-58,06)	p=0,0002	si	9,03	(2,24-36,42)	p=0,002	si

^aADR non statisticamente significativa; ^bADR nota o no in RCP.

Confrontando gli antibiotici fluorochinolonici contro amoxicillina, sono state individuate 58 coppie farmaco-reazione appartenenti al MedDRA_SOC 'disordini cardiaci'. Solo 6 coppie (circa il 10%) sono risultate statisticamente significative. Come i macrolidi, anche i fluorochinoloni presentano ROR >1 per 'Fibrillazione Atriale' (2,40; 1,44-4,81; p=0,0047), 'Aritmia' (2,63; 1,31-4,40; p=0,0018), 'Torsione di Punta ' (30,60; 1,29-218,10; p=0,0007), 'Extrasistole Ventricolare' (10,13; 1,41-72,73; p=0,0214) e 'Tachicardia Ventricolare' (9,03; 2,24-36,42; p=0,002) (**Tabella 2**). Il valore di ROR è significativo anche per 'Disordine Cardiaco' (3,24; 1,19-8,78; p=0,0212) (**Tabella 2**). Tutte queste ADR sono riportate nell'RCP di almeno un prodotto contenente fluorochinoloni.

ROR non è significativo per ADR come 'Collasso Cardiopolmonare' (ROR 0,22; 0,04-1,23; p=0,002), mentre disproporzionalità inversamente positiva è riscontrata per 'Infarto Miocardico Acuto' (ROR 0,24; 0,12-0,50; p=0,0001) e 'Sindrome Coronarica Acuta' (ROR 0,07; 0,02-0,28; p=0,0002) (**Tabella S2**).

Nessuna ADR appartenente al MedDRA_SOC 'disordini vascolari' è statisticamente significativa.

I macrolidi sono stati confrontati con i chinoloni per approfondire quale classe sia maggiormente propensa a causare specifiche ADR del MedDRA_SOC 'disordini cardiaci'. Considerando le sole ADR risultate significative per entrambe le classi dall'analisi precedente contro amoxicillina, i macrolidi sono leggermente più segnalati dei fluorochinoloni in associazione a 'Fibrillazione Atriale' (ROR 1,26; 1,02-1,57; p=0,0348), 'Tachicardia Ventricolare' (ROR 1,59; 1,24-2,03; p=0,0002) e 'Fibrillazione Ventricolare' (ROR 2,6; 1,92-3,54; p=0,0001) (**Tabella 3**).

Tabella 3 ROR e IC 95% e valore p per le ADR appartenenti al MedDRA_SOC 'disordini cardiaci' associate a macrolidi contro fluorochinoloni.

ADR	ROR	(IC 95%)	р
Fibrillazione Atriale	1,26	(1,02-1,57)	0,0348
Infarto Miocardico	1,39	(1,06-1,82)	0,0181
Collasso Cardiaco	1,48	(1,03-2,129)	0,0323
Arresto Cardio-respiratorio	1,56	(1,11-2,18)	0,0095
Tachicardia Sopraventricolare	1,58	(1,02-2,45)	0,0396
Tachicardia Ventricolare	1,59	(1,24-2,03)	0,0002
Arresto Cardiaco	1,72	(1,40-2,11)	0,0001
Bradicardia	1,85	(1,46-2,35)	0,0001
Effusione Pericardica	1,90	(1,14-3,16)	0,0133
Tachicardia Sinusale	1,96	(1,26-3,03)	0,0027
Sindrome del QT Longo	2,07	(1,30-3,32)	0,0023
Cardiomegalia	2,45	(1,29-4,68)	0,0064
Blocco Atrioventricolare	2,49	(1,20-5,16)	0,0141
Fibrillazione Ventricolare	2,60	(1,92-3,54)	0,0001
Miocardite	2,94	(1,50-5,80)	0,0018
Pericardite	3,02	(1,32-6,89)	0,0086
Dilatazione Ventricolare	4,65	(1,59-13,60)	0,0050
Aritmia Nodale	5,81	(1,13-29,94)	0,0355
Blocco Atrioventricolare Completo	7,85	(3,57-17,29)	0,0001

È interessante osservare che i macrolidi sembrano maggiormente associati a 'Infarto Miocardico' (ROR 1,39; 1,06-1,82; p=0,0181) e 'Sindrome del QT Lungo' (ROR 2,07; 1,30-3,32; p=0,0023), reazioni risultate non significative dal precedente confronto con amoxicillina.

Infine, è stato misurato il contributo di ciascun principio attivo alle ADR significative nel confronto con amoxicillina. Fra i macrolidi, azitromicina e claritromicina sono gli antibiotici più frequentemente segnalati in combinazione con tutte le ADR significative della classe (**Tabella 4**). In particolare, azitromicina è la più riportata con 'Aritmia' (45 casi, 33% del totale), 'Fibrillazione Atriale' (58, 45,6%), 'Arresto Cardiaco' (79,49%), 'Torsione di Punta' (51, 36%), 'Fibrillazione Ventricolare' (41, 47%) e 'Tachicardia

Ventricolare' (52, 48%), Eritromicina è frequentemente riportata in combinazione con 'Arresto Cardiaco' (24, 15%) e 'Torsione di Punta' (29, 20,4%). Molti casi di 'Bradicardia' riguardano claritromicina (16, 13%). È interessante notare che telitromicina è la terza per numero di segnalazioni di 'Aritmia' (23, 17%), e discretamente riportata con 'Bradicardia' (15, 12%) e 'Fibrillazione Atriale' (10, 13%).

Tabella 4 Numero e percentuale delle ADR appartenenti al MedDRA_SOC 'disordini cardiaci' per ogni macrolide.

ADR	TOT	Eritromicina	Roxitromicina	Claritromicina	Azitromicina	Telitromicina
Aritmia	136	18 (13)	12 (9)	37 (27)	45 (33)	23 (17)
Fibrillazione atriale	127	11 (8,6)a	8 (6)	36 (28)	58 (45,6)	13 (10)
Bradicardia	123	16 (13)	6 (5)	55 (45)	29 (24) ^a	15 (12)
Arresto cardiaco	162	24 (15)	4 (2) ^a	38 (23,5) ^a	79 (49)	16 (10) ^a
Tachicardia sopraventricolare	34	3 (9) ^a	2 (6)	14 (41)	9 (26) ^a	6 (18)
Torsione di punta	142	29 (20,4)	7 (5)	49 (34,5)	51 (36)	5 (3,5)
Extrasistole ventricolare	43	6 (14)	3 (7)	18 (42)	11 (25,5) ^a	5 (11,5)
Fibrillazione ventricolare	87	12 (14)	4 (4,5)	24 (27,5)	41 (47)	6 (7) ^a
Tachicardia ventricolare	109	18 (16,5)	3 (3)	31 (28)	52 (48)	4 (3,7) ^a

^aADR non significativa per il principio attivo corrispondente.

Levofloxacina è il fluorochinolone più frequentemente segnalato per tutte le ADR significative della classe nel confronto con amoxicillina, tranne che per 'Aritmia' (**Tabella 5**). In particolare, circa il 50% (78) dei casi di 'Tachicardia Ventricolare' e il 45% (52) di quelli di 'Disordini Cardiaci' riportano levofloxacina come farmaco sospetto, mentre il numero maggiore di combinazioni è con 'Torsione di Punta' (111, 41%). La più frequentemente indiziata di provocare 'Aritmia' è moxifloxacina (100, 39%), seconda per numero di ADR significative fra i chinoloni. Ciprofloxacina sembra particolarmente associata a 'Extrasistole Ventricolare' (27, 30%) e 'Torsione di Punta' (79, 29%). Nelle tabelle **S4** e **S5** sono riportate tutte le ADR cardiache individuate per ciascun macrolide e fluorochinolone.

Tabella 5 Numero e percentuale delle ADR appartenenti al MedDRA_SOC 'disordini cardiaci' per ogni fluorochinolone.

ADR	TOT	Ofloxacinna	Ciprofloxacina	Norfloxacina	Levofloxacina	Moxifloxacina
Aritmia	256	14 (6)	69 (27)	4 (1,7) ^a	66 (26)	100 (39)
Fibrillazione atriale	234	3 (1) ^a	49 (21) ^a	·	95 (41)	83 (35,5)
Disordine cardiaco	115	5 (4)	29 (25)ª	2 (2) ^a	52 (45)	27 (24) ^a
Torsione di punta	270	1 (0,4) ^a	79 (29)	-	111 (41)	78 (29)
Extrasistole ventricolare	90	1 (1) ^a	27 (30)	-	36 (40)	25 (28)
Fibrillazione ventricolare	78	1 (1) ^a	17 (22) ^a	·	32 (41)	28 (36)
Tachicardia ventricolare	160	2 (1) ^a	27 (17)	1 (0,5) ^a	78 (49)	50 (31)

^aADR non significativa per il principio attivo corrispondente.

Discussione

Il presente studio è il primo che ha analizzato la sicurezza cardiovascolare sia dei macrolidi che dei fluorochinoloni (per classe e principio attivo) sulla base dei dati della pratica clinica provenienti da VigiBase, un database che raccoglie segnalazioni spontanee di sospette ADR da tutto il mondo. Sono state quindi considerate le ADR appartenenti al MedDRA_SOC 'disordini cardiaci' e 'disordini vascolari'. Studi precedenti basati su database di segnalazione spontanea si sono focalizzati su una specifica reazione o su una sola classe di antibiotici [13, 30]. Ad esempio, l'indagine di Shaffer et al. ha analizzato i dati provenienti dal FAERS riguardanti la combinazione macrolidi/TdP [13], mentre Frothingham et al. hanno studiato la coppia fluorochinoloni/TdP partendo dalla stessa fonte di dati [30]. Questi lavori forniscono indicazioni parziali sulla sicurezza cardiovascolare di entrambe le classi di farmaci, poiché si interessano ad una sola reazione. Inoltre, si possono riscontrare differenze nelle abitudini prescrittive o nelle condizioni sociali dei pazienti in paesi diversi dagli Stati Uniti. VigiBase permette di prendere in considerazione tutte queste possibili fonti di bias.

Dai risultati si evidenzia che il 62% delle ADR segnalate per i macrolidi e i fluorochinoloni sono gravi, di cui il 15% ad esito fatale. Inoltre, la maggior parte delle ADR riguardano disordini del ritmo cardiaco, e sono più numerose negli adulti e negli anziani. Questi risultati sono in linea con un gran numero di studi precedenti [41, 30, 23, 42, 25, 43]. Nel confronto con amoxicillina TdP risulta statisticamente significativa per entrambe le classi di farmaci, contrariamente a 'Sindrome del QT Lungo'. Questo risultato può essere giustificato considerando che un intervallo QT prolungato può essere asintomatico e TdP si manifesta solo in presenza di altri fattori di rischio [44]. Un certo numero di studi osservazionali ha confermato che la relazione tra QT lungo/TdP e fluorochinoloni è un effetto di classe [44]. Un'analisi retrospettica su database, volta a valutare il reported rate di TdP fra gli utilizzatori di chinoloni, ha dimostrato un minor rischio associato all'assunzione di moxifloxacina e ciprofloxacina, ma significativamente elevato con levofloxacina [30]. Nonostante siano stati condotti molti RCT allo scopo di valutare l'associazione QT lungo/TdP, i risultati si sono dimostrati contrastanti. Recenti RCT su volontari sani hanno mostrato un rischio maggiore di QT lungo tra gli utilizzatori di moxifloxacina alle normali dosi orali nel confronto con placebo [31, 32, 34], benché nessun caso di TdP fosse stato segnalato. Gli stessi trial non hanno potuto dimostrare l'esistenza di relazione tra levofloxacina e QT lungo/TdP. Ciprofloxacina sembra, attualmente, il fluorochinolone più sicuro in termini di rischio di TdP [44].

I risultati della presente analisi mostrano che levofloxacina è associata al 41% di tutti i casi di TdP, mentre moxifloxacina al 29%. È interessante notare che ciprofloxacina è segnalata nel 29% dei *report*, suggerendo una possibile associazione con TdP che risulta, a tutt'oggi, sottostimata. Fra i macrolidi, claritromicina (34,5%) e azitromicina (36%) sono le più frequentemente segnalate in combinazione con TdP, seguite da eritromicina (20%). Questi risultati sono in contrasto quelli dell'analisi di Shaffer, in cui più di metà dei *report* di TdP riguardavano eritromicina (54%) e quasi un terzo claritromicina (31%), pochi azitromicina (15%) [13]. Tuttavia, tale studio era stato pubblicato nel 2002, pochi anni dopo l'immissione di azitromicina nel mercato statunitense, ma negli anni successivi questo antibiotico diventerà tra i più prescritti sia negli USA [3] che in Europa [1].

È importante sottolineare che i precedenti studi osservazionali riguardanti gli effetti proaritmici dei macrolidi si sono concentrati sull'incidenza delle morti per cause cardiovascolari piuttosto che sull'occorrenza di reazioni specifiche [14, 15, 23, 24]. Per esempio, Ray et al. ipotizzano che la morte per cause cardiovascolari aumenti poiché azitromicina può scatenare aritmie [23]. Inoltre, lo studio di coorte condotto da Rao et al. fornisce un significativo aumento del rischio di aritmia cardiaca nei primi 5 giorni di esposizione ad azitromicina o levofloxacina nel confronto con amoxicillina [42]. Anche se l'evento studiato è genericamente 'aritmia cardiaca', i risultati della presente analisi sono parzialmente in linea con quelli citati, se si considera il MedDRA_PT

te analisi sono parzialmente in linea con quelli citati, se si considera il MedDRA_PT 'Aritmia'. Infatti, tra i macrolidi azitromicina è il farmaco più frequentemente segnalato nei *report* di 'Aritmia' (33%) seguita da claritromicina (27%), ma, tra i chinoloni, è moxifloxacina il farmaco più associato a questa ADR (39%), seguita da ciprofloxacina (27%). Queste evidenze suggeriscono che l'effetto proaritmico dei fluorochinoloni è ancora sottostimato, in particolare quello di ciprofloxacina. Inoltre, i dati di VigiBase sono coerenti con un altro studio in cui è stato dimostrato un aumento del rischio di aritmia fra pazienti esposti di recente a moxifloxacina e ciprofloxacina [41], ma contrastanti con un più recente studio di coorte basato sul registro nazionale delle prescrizioni di Svezia e Danimarca, in cui non si rileva un rischio significativo di aritmia derivante dall'uso di fluorochinoloni [45]. Va sottolineato che il MedDRA_PT 'Aritmia' risulta troppo generico, poiché non è specificato quale tipologia di disordine del ritmo si sia verificata nel paziente.

I disturbi del ritmo ventricolare sono particolarmente associati ad entrambe le classi di antibiotici. Levofloxacina e moxifloxacina sono i chinoloni più frequentemente segnalati in associazione a 'Tachicardia Ventricolare' con il 49% e il 31% dei casi rispettivamente, mentre tra i macrolidi sono stati individuati più *report* di questa ADR in associazione a azitromicina (49%) e claritromicina (20%). Sfortunatamente i lavori pubblicati non prendono in esame questa specifica ADR, solo alcuni di essi studiano l'aritmia ventricolare come *outcome* primario.

In un complesso studio caso-controllo basato sul registro dei residenti della provincia di Varese (Italia), sia i macrolidi che i fluorochinoloni mostrano un aumento del rischio di aritmia ventricolare contro il controllo, tuttavia non viene valutato il contributo dei singoli principi attivi all'effetto proaritmico [46]. Un altro studio osservazionale recente basato su popolazione riporta un aumento del rischio di aritmia ventricolare connesso all'esposizione ad azitromicina, levofloxacina e moxifloxacina, ma non a claritromicina [47]. I risultati di questi studi epidemiologici sono parzialmente in linea con i dati di VigiBase.

Un'interessante informazione fornita dalla presente analisi è il fatto che i macrolidi sono segnalati più frequentemente dei chinoloni in associazione con 'Tachicardia Ventricolare'.

A tutt'oggi non esiste alcuno studio che valuti il rischio di 'Fibrillazione Ventricolare' connesso all'esposizione alle due classi: è menzionata soltanto come possibile complicazione di TdP. Poiché si tratta di una ADR che mette a rischio la vita, è possibile che i casi di fibrillazione ventricolare determino morte del paziente e vengano inclusi nel computo delle 'morti per cause cardiovascolari'. Dall'analisi condotta da Lapi et al., risulta un aumento del rischio di fibrillazione ventricolare e *flutter* dopo assunzione di dosi orali *standard* di moxifloxacina e ciprofloxacina [41].

I risultati del presente studio sono coerenti solo in parte con quelli di Lapi, poiché la 'Fibrillazione Ventricolare' è segnalata in combinazione con moxifloxacina (36%) e levofloxacina (41%), ma non è risultata statisticamente significativa per ciprofloxacina. Tuttavia, l'informazione più interessante fornita da VigiBase è che la fibrillazione ventricolare è riportata maggiormente in associazione con azitromicina (47%). Inoltre, i macrolidi si sono rivelati più propensi a causare questa ADR rispetto ai fluorochinoloni. Dato che la fibrillazione ventricolare può condurre ad arresto cardiaco, non sorprende che i macrolidi siano frequentemente segnalati anche con quest'ultima ADR, soprattutto azitromicina (49% dei casi). Ciò nonostante, lo studio di Zambon et al. riporta un incremento del rischio di aritmia ventricolare e arresto cardiaco dopo esposizione sia ai macrolidi che ai chinoloni [46].

Confrontando macrolidi e fluorochinoloni, i primi sono risultati maggiormente segnalati in associazione a 'Infarto Miocardico' (ROR=1,35). I dati disponibili, provenienti da studi precedenti, non sono sufficientemente chiari: da un lato uno studio fornisce un'associazione significativa tra claritromicina e sindrome coronarica acuta in pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) [15]. D'altro canto, un altro lavoro suggerisce un certo grado di protezione di questo macrolide contro eventi ischemici in soggetti con angina instabile [16]. Secondo i risultati della presente analisi, 'Infarto Miocardico' e la reazione correlata 'Cardiomiopatia Ischemica' non risultano statisticamente significative, suggerendo che claritromicina probabilmente non influenzi l'insorgenza di eventi ischemici.

Questo studio presenta dei limiti correlati alla fonte dei dati. L'analisi è condotta a partire dai dati di un sistema mondiale di segnalazione spontanea, che potrebbe non aver incluso inserimenti ravvicinati, i *report* possono mancare di informazioni importanti e la randomizzazione del trattamento non è presente. I dati *post-marketing* sono affetti da diversi *bias*, ad esempio azioni volte ad incentivare il *reporting* o, al contrario, *reporting* selettivo e sotto-segnalazione [48, 49]: si calcola che solo il 10% delle sospette ADR venga segnalato [49].

Non è possibile determinare differenze nella popolazione dei diversi paesi che potrebbero influenzare la robustezza delle associazioni osservate, così come possono variare l'incidenza e la prevalenza delle patologie. Un'ulteriore limitazione è che nei sistemi di reporting spontaneo come VigiBase il dato clinico è carente. Nei casi segnalati possono esserci fattori predisponenti o terapie concomitanti, poiché la maggior parte dei soggetti appartiene alla popolazione adulta e anziana, più probabilmente affetta da varie malattie croniche, e la storia clinica non può essere valutata.

Un altro elemento da considerare è che le ADR sono classificate a livello di MedDRA_PT, un grado specifico della gerarchia MedDRA; proprio questa specificità può determinare problemi nel calcolo statistico, poiché condizioni simili vengono classificate con termini differenti. Se si considerasse un livello meno specifico di MedDRA, come *High Level Term*, o i raggruppamenti di termini (*Grouped Standardized Meddra*

Queries), si eviterebbero queste limitazioni. Tuttavia l'utilizzo del livello MedDRA_PT ha il vantaggio di fornire un'analisi più accurata dal punto di vista clinico, permettendo la rilevazione di un numero maggiore di reazioni da VigiBase.

I database di farmacovigilanza possono essere ridondanti, nonostante sia presente un sistema per eliminare quanti più duplicati possibile (cfr. con 'Metodi').

Infine, il calcolo di ROR non fornisce il valore del rischio reale, ma soltanto un'associazione statisticamente significativa tra reazione avversa e farmaco, che rappresenta solo il punto di partenza per indagini successive.

Indubbi vantaggi connessi a VigiBase sono la copertura mondiale del *database*, il fatto che i *report* forniscono dati derivanti dall'utilizzo nella pratica clinica e, per questo, includono usi terapeutici non considerati negli studi clinici come, ad esempio, la somministrazione agli anziani e alla popolazione pediatrica, sovradosaggio o interazioni tra farmaci concomitanti. Perciò, al di là delle limitazioni, gli studi basati su *database* di segnalazione spontanea sono una fonte insostituibile ed essenziale di dati per l'identificazione di nuove potenziali ADR (identificazione del segnale o *signal detection*).

Conclusioni

I risultati di questo studio confermano che azitromicina, claritromicina e levofloxacina sono probabilmente associate ad aritmie potenzialmente fatali e dovrebbero essere evitate in soggetti a rischio, soprattutto al di fuori dell'ambiente ospedaliero. Inoltre, il profilo di sicurezza cardiaca di moxifloxacina dovrebbe essere approfondito poiché i nostri dati non sono totalmente in linea con gli studi precedenti.

Alcune delle ADR considerate sono eventi rari: ad esempio, si calcola che l'incidenza di TdP nella popolazione generale si aggiri intorno agli 8,6 casi per milione di abitanti [50]. Ciò nonostante, come già sottolineato, macrolidi e fluorochinoloni sono ampiamente prescritti in tutto il mondo. Per questo motivo, anche ADR rare possono assumere un'importanza rilevante a causa dell'ampiezza dei pazienti esposti. Inoltre, poiché da quest'analisi emerge la possibile associazione tra entrambe le classi di antibiotici e pericolose ADR, come fibrillazione, tachicardia ventricolare e TdP, sarebbe opportuno valutare accuratamente il rapporto rischio/beneficio di questi farmaci nei casi di pazienti complessi. Qualora non sia possibile la sostituzione di macrolidi o fluorochinoloni con altre classi di antibiotici, i pazienti a rischio dovrebbero essere accuratamente monitorati.

Si ringrazia la studentessa Martina Parazza che ha contribuito a questa ricerca nell'ambito della preparazione della sua tesi di Laurea in Farmacia.

Bibliografia

- [1] ECDC. Antimicrobial consumption rates by country. Available: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/Antimicrobial-consumption-rates-by-country.aspx. Accessed, 23 Jan 2017.
- [2] ECDC. Antimicrobial consumption rates by country. Available: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/Antimicrobial-consumption-rates-by-country.aspx. Accessed, 23 Jan 2017.
- [3] Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, Suda KJ, Hunkler RJ, Taylor TH Jr, Schrag SJ. US Outpatient Antibiotic Prescribing Variation According to Geography, Patient Population, and Provider Specialty in 2011. *Clinical Infectous Disease*. 2015; 60: 1308-1316.
- [4] Gilman, Goodman & The Pharmacological Basis Of Therapeutics. eleventh edition. MacGrow-Hill. 1185-1186.
- [5] Straus SM, Kors JA, De Buin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of old adults. J *Am Coll Cardiol*. 2006: 47: 362-367.
- [6] Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Eng J Med. 2004; 350: 1013-22.
- [7] Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade des pointes in hospital setting: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Col Cardiol.* 2010; 55: 934-947.
- [8] Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, et al. Female genderx as a rsk factor for torsades des pointes associated with cardiovascular drugs. *Jama*. 1993; 270: 2590-2597.
- [9] Schoenenberger RA, Haefeli WE, Weiss P, Ritz RF. Association of intravenous erythromycin and potentially fatal ventricular tachycardia with Q-T prolongation (Torsades de Pointes). *BMJ*. 1990; 300: 1375-1376.
- [10] Freeman JPR. Erythromycin prolongs the QTc interval among patients with pneumonia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1997; 6: 13-19.
- [11] Mishra A, Friedman HS, Sinha AK. The Effects of erythromycin on the electrocardiogram. Chest. 1999; 115: 983-986.
- [12] Oberg KC, Bauman JL. QT interval prolongation and torsades de pointes due to erythromycin lactobionate. *Pharmacotherapy*. 1995; 15: 687-692.
- [13] Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of Torsades De Pointes associated with macrolide use: review of the united states food and drug administration adverse event reporting system. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 197-200.
- [14] Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. BMJ. 2014; 349: g4930.
- [15] Schembri S, Williamson PA, Short PM. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ*. 2013; 346: f1235.

[16] Sinisalo J, Mattila K, Valtonen V. Clarithromycin in Acute Coronary Syndrome Patients in Finland (CLARIFY) Study Group. Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-q-wave coronary syndrome. *Circulation*. 2002; 105: 1555-1560.

- [17] Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ*. 2006; 332: 22-27.
- [18] Granowitz EV, Tabor KJ, Kirchhoffer JB. Potentially fatal interaction between azithromycin and disopyramide. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23: 1433-1435.
- [19] Matsunaga N, Oki Y, Prigollini A. A case of QT-interval prolongation precipitated of QT-interval prolongation precipitated. *N Z Med J.* 2003; 116: U666.
- [20] Russo V, Puzio G, Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. Acta Biomed. 2006, 2006; 77: 30-32.
- [21] Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A, Nazari R, Fisher JD. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and Torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol*. 2007; 18: 243-246.
- [22] Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Chen CY. Azithromycin-induced Torsade de pointes. Pacing Clin Electrophysiol. 2003; 30: 1579-1582.
- [23] Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. N Engl J Med 2012; 366: 1881-1890.
- [24] Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes. N Engl J Med. 2013; 368: 1704-1712.
- [25] Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA*. 2014; 311: 2199-2208.
- [26] Owens Jr RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. Clin Infect Dis. 2005; 41 (Suppl. 2): S144-157.
- [27] Nykamp DL, Blackmon CL, Schmidt PE, RobersonAG. QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine and fluoxetine. *Ann Pharmacother.* 2005; 39: 543-546.
- [28] Gandhi PJ, Menezes PA, Vu HT, Rivera AL, Ramaswamy K. Fluconazole- and levofloxacin-induced torsades de pointes in an intensive care unit patient. *Am J Health Syst Pharm.* 2003; 60: 2479-2483.
- [29] Samaha, FF. QTC interval prolongation and polymorphic ventricular tachycardia in association with levofloxacin. Am J Med. 1999; 107: 528-529.
- [30] Frothingham, R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. Pharmacotherapy. 2001; 21: 1468-1472.
- [31] Tsikouris JP, Peeters MJ, Cox CD, Meyerrose GE, Seifert CF. Effects of three fluoroquinolones on QT analysis after standard treatment courses. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2006; 11: 52-56.
- [32] Noel GJ, Natarajan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DB, Abels R. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. Clin Pharmacol Ther. 2003; 73: 292-303.
- [33] Noel GJ, Goodman DB, Chien S, Solanki B, Padmanabhan M, Natarajan J. Measuring the effects of supratherapeutic doses of levofloxacin on healthy volunteers using four methods of QT correction and periodic and continuous ECG recordings. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44: 464-473.
- [34] Demolis JL, Kubitza D, Tenneze L, Funck-Brentano C. Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68: 658-666.
- [35] Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA. Available from: http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english. Accessed 6 Feb 2017.
- [36] Uppsala Monitoring Centre (UMC). VigiBase. Available from: http://www.who-umc.org/. Accessed 23 Jan 2017.
- [37] Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009; 18: 427-436.
- [38] European Medicines Agency (EMA). Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_land-ing_page.jsp. Accessed 6 Feb 2017.
- [39] US Food and Drug Administration [FDA]. Accessdata.fda.gov. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/. Accessed 6 Feb 2017.
- [40] Electronic Medicines Compendium (EMC). Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/. Accessed 6 Feb 2017.
- [41] Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A, Benisty JI, Ernst P, Suissa S. Flouroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population-based study. *CID*. 2012; 55: 1457-1465.
- [42] Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, Jacob S, Strayer SM. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med.* 2014; 12: 121-127.
- [43] Trac MH, McArthur E, Jandoc R, Dixon SN, Nash DM, Hackam DG, Garg AX. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults. *CMAJ.* 2016; 188: E120-129.
- [44] Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and Torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology*. 2011; 120: 103-110.
- [45] Inghammar M, Svanström H, Melbye M, Pasternak B, Hviid A. Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study. *BMJ*. 2016; 352: i843.
- [46] Zambon A, Polo Friz H, Contiero P, Corrao G. Effect of macrolide and fluoroquinolone antibacterials on the risk of ventricular arrhythmia and cardiac arrest: an observational study in Italy using case-control, case-crossover and case-time-control designs. *Drug Saf.* 2009; 32: 159-167.
- [47] Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lai CL, Lai MS, Chan KA. Risks of cardiac arrhythmia and mortality among patients using new-generation macrolides, fluoroquinolones, and β-lactam/β-lactamase inhibitors: a Taiwanese nationwide study. *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 566-577.
- [48] Szarfman A, Tonning JM, Doraiswamy PM. Pharmacovigilance in the 21st Century: New Systematic Tools for an Old Problem. *Pharmacotherapy*. 2004; 24: 1099-1104.
- [49] Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, Roberto G, Vaccheri A, Motola D. Underreporting in pharmacovigilance: An intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69: 237-244.
- [50] Viskin S. Long QT syndromes and torsade depointes. Lancet. 1999; 354: 1625-33.

Appendice

In questa sezione sono riportati i dati originali di VigiBase e la loro elaborazione.

Tabella S1 ROR, IC 95% e valore p delle ADR appartenenti al MedDRA_SOC 'disordini cardiaci' di macrolidi contro amoxicillina.

di macrolidi contro amoxicillina.			
ADR	ROR	(IC 95%)	р
Palpitations	0.65	(0.55-0.77)	0.0001
Tachycardia	0.90	(0.73-1.11)	0.3283
Cardiac arrest	1.93	(1.24-3.02)	0.004
Bradycardia	2.93	(1.58-5.45)	0.0007
Atrial fibrillation	3.03	(1.63-5.62)	0.0004
Arrhythmia	3.25	(1.76-6.01)	0.0002
Supraventricular tachycardia	4.44	(1.07-18.49)	0.0407
Ventricular fibrillation	7.61	(2.40-24.07)	0.0006
Ventricular extrasystoles	11.24	(1.55-81.69)	0.0169
Myocardial infarction	1.37	(0.80-2.34)	0.2491
Cardio-respiratory arrest	0.74	(0.44-1.24)	0.2509
Cyanosis	0.41	(0.27-0.62)	0.0001
Cardiac failure	1.83	(0.83-4.04)	0.1363
Ventricular tachycardia	14.33	(3.54-58.06)	0.0002
Cardiac failure congestive	1.45	(0.65-3.25)	0.3631
Cardiac disorder	2.48	(0.88-6.96)	0.0844
Sinus tachycardia	0.74	(0.39-1.40)	0.0955
Torsade de pointes	37.46	(5.24-267.86)	0.0003
Angina pectoris	1.46	(0.56-3.79)	0.4358
Atrioventricular block complete	7.05	(0.96-51.91)	0.0553
Pericardial effusion	1.41	(0.54-3.66)	0.4825
Extrasystoles	1.36	(0.52-3.53)	0.5334
Cardiomegaly	0.55	(0.25-1.22)	0.1392
Myocarditis	0.82	(0.33-2.07)	0.6814
Acute myocardial infarction	0.43	(0.20-0.90)	0.0257
Atrial flutter	1.04	(0.35-3.12)	0.9407
Cardiovascular disorder	0.42	(0.19-0.92)	0.0298
Atrioventricular block	3.91	(0.52-29.63)	0.1867
Pericarditis	1.13	(0.32-3.97)	0.8494
Cardiomyopathy	0.96	(0.27-3.43)	0.9443
Bundle branch block right	2.35	(0.30-18.53)	0.4186
Tachyarrhythmia	2.35	(0.30-18.53)	0.4186
Cardiac tamponade	2.09	(0.26-16.68)	0.4884
Tricuspid valve incompetence	1.04	(0.22-4.91)	0.9581
Pulseless electrical activity	2.09	(0.26-16.68)	0.4884
Coronary artery disease	1.82	(0.22-14.84)	0.5738
Mitral valve incompetence	1.82	(0.22-14.84)	0.5738
Myocardial ischaemia	0.46	(0.13-1.56)	0.2101
Ischaemic cardiomyopathy	1.56	(0.19-13.00)	0.6789
Supraventricular extrasystoles	0.65	(0.13-3.36)	0.6085
Ventricular arrhythmia	0.65	(0.13-3.36)	0.6085
Atrioventricular block first degree	1.04	(0.12-9.33)	0.9704
Coronary artery occlusion	0.17	(0.05-0.62)	0.0067
Mitral valve prolapse	0.26	(0.07-1.04)	0.0571
Sinoatrial block	0.35	(0.08-1.55)	0.1662
Left ventricular hypertrophy	1.04	(0.12-9.33)	0.9704
Cardiac discomfort	0.35	(0.08-1.55)	0.1662

Cardiac valve disease	0.21	(0.06-0.78)	0.0194
Arteriosclerosis coronary artery	0.39	(0.07-2.34)	0.3034
Sinus arrhythmia	0.78	(0.08-7.52)	0.8312
Arteriospasm coronary	0.10	(0.02-0.54)	0.0069
Atrioventricular block second degree	0.52	(0.05-5.75)	0.5946
Eosinophilic myocarditis	0.17	(0.03-1.04)	0.0551
Right ventricular failure	0.52	(0.05-5.75)	0.5946
Pneumopericardium	0.26	(0.04-1.85)	0.1786
Kounis syndrome	0.02	(0.00-0.07)	0.0001

Tabella S2 ROR, IC 95% e valore p delle ADR appartenenti al MedDRA_SOC 'disordini cardiaci' di fluorochinoloni contro amoxicillina.

ADR	ROR	(IC 95%)	р
Palpitations	0.67	(0.58-0.78)	0.0001
Cardiopulmonary failure	0.22	(0.04-1.23)	0.0020
Coronary artery stenosis	0.22	(0.02-2.48)	0.2224
Arteriosclerosis coronary artery	0.28	(0.05-1.46)	0.1286
Cardiac discomfort	0.34	(0.09-1.24)	0.1023
Right ventricular failure	0.34	(0.03-3.24(0.3457
Pericarditis	0.37	(0.10-1.36)	0.1351
Cardiovascular insufficiency	0.48	(0.16-1.42)	0.1825
Tricuspid valve incompetence	0.50	(0.11-2.34)	0.3820
Atrial flutter	0.56	(0.19-1.64)	0.2911
Eosinophilic myocarditis	0.56	(0.16-1.94)	0.3607
Cyanosis	0.31	(0.21-0.45)	0.0001
Left ventricular hypertrophy	0.56	(0.07-4.80)	0.5978
Cardiomyopathy	0.64	(0.19-2.17)	0.4695
Cardio-respiratory arrest	0.48	(0.29-0.77)	0.0028
Atrioventricular block first degree	0.67	(0.08-5.59)	0.7142
Atrioventricular block second degree	0.67	(0.08-5.59)	0.7142
Left ventricular failure	0.67	(0.08-5.59)	0.7142
Supraventricular extrasystoles	0.73	(0.16-3.23)	0.6778
Pericardial effusion	0.74	(0.29-1.90)	0.5312
Sinus tachycardia	0.38	(0.20-0.70)	0.0021
Cardiovascular disorder	0.90	(0.46-1.73)	0.7474
Kounis syndrome	0.10	(0.06-0.17)	0.0001
Acute myocardial infarction	0.24	(0.12-0.50)	0.0001
Atrioventricular block complete	0.90	(0.11-7.18)	0.9190
Cardiac failure acute	0.90	(0.11-7.18)	0.9190
Cardiomegaly	0.22	(0.10-0.50)	0.0002
Tachycardia	0.95	(0.78-1.15)	0.6036
Myocardial infarction	0.99	(0.59-1.66)	0.9663
Bundle branch block right	1.01	(0.13-7.97)	0.9925
Ventricular arrhythmia	1.07	(0.25-4.58)	0.9314
Myocarditis	0.28	(0.11-0.72)	0.0348
Cardiac arrest	1.12	(0.72-1.74)	0.6048
Cardiac failure	1.24	(0.57-2.68)	0.5933
Cardiac tamponade	1.35	(0.18-10.36)	0.7749
Coronary artery disease	1.35	(0.18-10.36)	0.7749
Cardiac failure congestive	1.38	(0.64-2.98)	0.4133
Mitral valve incompetence	1.46	(0.19-11.16)	0.7159
Coronary artery occlusion	0.21	(0.08-0.56)	0.0018
Angina pectoris	1.46	(0.59-3.63)	0.4154

Atrioventricular block	1.57	(0.21-11.95)	0.6625
Bradycardia	1.58	(0.86-2.92)	0.1412
Pulseless electrical activity	1.68	(0.22-12.75)	0.6140
Arteriospasm coronary	0.18	(0.06-0.55)	0.0026
Tachyarrhythmia	2.02	(0.27-15.14)	0.4937
Extrasystoles	2.25	(0.925.53)	0.0774
Myocardial ischaemia	0.20	(0.06-0.67)	0.0094
Cardiac valve disease	0.16	(0.05-0.49)	0.0016
Atrial fibrillation	2.40	(1.31-4.40)	0.0047
Arrhythmia	2.63	(1.444.81)	0.0018
Supraventricular tachycardia	2.81	(0.68-11.55)	0.1524
Mitral valve prolapse	0.17	(0.05-0.60)	0.0058
Ventricular fibrillation	2.92	(0.92-9.27)	0.0686
Cardiac disorder	3.24	(1.19-8.78)	0.0212
Ventricular tachycardia	9.03	(2.24-36.42)	0.002
Ventricular extrasystoles	10.13	(1.41-72.73)	0.0214
Acute coronary syndrome	0.07	(0.02-0.28)	0.0002
Torsade de pointes	30.60	(4.29-218.10)	0.0007

Tabella S3 ROR, IC 95% e valore p delle ADR appartenenti al MedDRA_SOC 'disordini cardiaci' di macrolidi contro fluorochinoloni.

ADR	ROR	(IC 95%)	р
Palpitations	0.98	(0.88-1.08)	0.6256
Tachycardia	0.95	(0.84-1.07)	0.3795
Angina pectoris	1.00	(0.64-1.56)	0.9988
Cardiac discomfort	1.03	(0.32-3.35)	0.9580
Cardiac failure congestive	1.05	(0.72-1.54)	0.7883
Ventricular extrasystoles	1.11	(0.77-1.60)	0.5744
Dilatation atrial	1.16	(0.35-3.86)	0.8072
Tachyarhythmia	1.16	(0.52-2.59)	0.7143
Torsade de pointes	1.22	(1.00-1.50)	0.0524
Arrhythmia	1.24	(1.00-1.52)	0.047
Pulseless electrical activity	1.24	(0.53-2.92)	0.6250
Mitral valve incompetence	1.25	(0.50-3.14)	0.6335
Atrial fibrillation	1.26	(1.02-1.57)	0.047
Cardiac valve disease	1.33	(0.39-4.53)	0.6517
Cyanosis	1.34	(0.97-1.86)	0.0800
Cardiac disorder	0.77	(0.53-1.11)	0.1563
Coronary artery disease	1.35	(0.53-3.44)	0.5232
Myocardial infarction	1.39	(1.06-1.82)	0.047
Arteriosclerosis coronary artery	1.39	(0.33-5.83)	0.6496
Cardiac flutter	1.41	(0.73-2.75)	0.3070
Cardiogenic shock	1.43	(0.59-3.45)	0.4267
Bradyarrhythmia	1.45	(0.47-4.44)	0.5133
Extrasystoles	0.60	(0.39-0.93)	0.0217
Cardiac failure	1.48	(1.03-2.12)	0.047
Cardiomyopathy	1.50	(0.70-3.21)	0.2924
Conduction disorder	1.55	(0.26-9.27)	0.6321
Right ventricular failure	1.55	(0.26-9.27)	0.6321
Cardiovascular disorder	0.46	(0.27-0.79)	0.0051
Atrioventricular block first degree	1.55	(0.44-5.49)	0.4983
Bundle branch block left	1.55	(0.44-5.49)	0.4983

ACC 1	1.55	(0.44 5.40)	0.4000
Mitral valve prolapse	1.55	(0.44-5.49)	0.4983
Cardiac tamponade	1.55	(0.63 3.79)	0.3381
Cardio-respiratory arrest	1.56	(1.11-2.18)	0.047
Supraventricular tachycardia	1.58	(1.02-2.45)	0.047
Ventricular tachycardia	1.59	(1.24-2.03)	0.047
Sinus bradycardia	1.62	(0.85-3.06)	0.1404
Sinus node dysfunction	1.66	(0.53-5.23)	0.3874
Cardiac arrest	1.72	(1.40-2.11)	0.047
Acute myocardial infarction	1.74	(0.95-3.21)	0.0750
Bradycardia	1.85	(1.46-2.35)	0.047
Left ventricular hypertrophy	1.86	(0.50-6.92)	0.3558
Atrial flutter	1.86	(0.96-3.59)	0.0646
Pericardial haemorrhage	1.90	(0.79-4.59)	0.1531
Pericardial effusion	1.90	(1.14-3.16)	0.047
Cardiac fibrillation	1.94	(0.59-6.34)	0.2755
Sinus tachycardia	1.96	(1.26-3.03)	0.047
Arrhythmia supraventricular	0.97	(0.34-2.75)	0.9507
Tricuspid valve incompetence	2.06	(0.80-5.35)	0.1357
Long QT syndrome	2.07	(1.30-3.32)	0.047
Supraventricular extrasystoles	0.89	(0.32-2.51)	0.8300
Ventricular arrhythmia	0.61	(0.23-1.64)	0.3271
Ventricular flutter	2.32	(0.33-16.49)	0.3995
Intracardiac thrombus	2.32	(0.33-16.49)	0.3995
Atrial thrombosis	2.32	(0.33-16.49)	0.3995
Myocardial ischaemia	2.32	(0.81-6.62)	0.1149
·	2.32	(0.92-5.85)	0.1149
Bundle branch block right	2.45	(1.29-4.68)	
Cardiomegaly Atrioventricular block	2.45		0.047
		(1.20-5.16)	0.047
Ventricular fibrillation	2.60	(1.92-3.54)	0.047
Coronary artery occlusion	0.84	(0.27-2.65)	0.7721
Sinus arrest	2.90	(0.78-10.82)	0.2333
Myocarditis	2.94	(1.50-5.80)	0.047
Pericarditis	3.02	(1.32-6.89)	0.047
Atrial tachycardia	3.48	(0.98-12.35)	0.0532
Left ventricular dysfunction	3.87	(0.93-16.20)	0.0638
Congestive cardiomyopathy	3.87	(0.93-16.20)	0.0638
Rhythm idioventricular	4.65	(0.42-51.23)	0.2099
Ventricular hypertrophy	0.63	(0.18-2.27)	0.4831
Ventricular hypokinesia	1.00	(0.26-3.85)	0.9945
Pneumopericardium	4.65	(0.42-51.23)	0.2099
Arteriospasm coronary	0.58	(0.12-2.73)	0.4915
Atrioventricular block second degree	0.77	(0.16-3.84)	0.7538
Dilatation ventricular	4.65	(1.59-13.60)	0.047
Eosinophilic myocarditis	0.31	(0.07-1.35)	0.1193
Nodal arrhythmia	5.81	(1.13-29.94)	0.047
Left atrial dilatation	6.97	(0.72-67.00)	0.0927
Tachycardia paroxysmal	0.66	(0.14-3.19)	0.6089
Atrioventricular block complete	7.85	(3.57-17.29)	0.047
Adams-Stokes syndrome	9.29	(1.04-83.15)	0.047
Cardiotoxicity	9.29	(1.04-83.15)	0.047
Nodal rhythm	23.24	(2.97-181.59)	0.047
Kounis syndrome	0.16	(0.04-0.67)	0.0122

Tabella S4 ROR e IC 95% di tutte le ADR appartenenti al MedDRA_SOC 'disordini cardiaci' di ciascun macrolide contro amoxicillina.

Codice ATC	MeddraPT_name	ROR	IC 9	15%
J01FA01	Acute myocardial infarction	0,99	0.34	2.86
J01FA01	Angina pectoris	1.31	0.31	5.49
J01FA01	Arrhythmia	3.60	1.70	7.65
J01FA01	Atrial fibrillation	2.19	0.95	5.07
J01FA01	Atrial flutter	2.73	0.73	10.19
J01FA01	Atrioventricular block	6.56	0.68	63.09
J01FA01	Atrioventricular block complete	4.37	0.40	48.21
J01FA01	Bradycardia	3.20	1.48	6.91
J01FA01	Cardiac arrest	2.40	1.34	4.30
J01FA01	Cardiac failure	0.93	0.24	3.62
J01FA01	Cardio-respiratory arrest	0.87	0.38	1.98
J01FA01	Cardiomegaly	0.73	0.20	2.69
J01FA01	Coronary artery occlusion	1.09	0.27	4.37
J01FA01	Cyanosis	0.72	0.38	1.40
J01FA01	Extrasystoles	2.19	0.63	7.56
J01FA01	Mitral valve prolapse	1.64	0.37	7.33
J01FA01	Myocardial infarction	1.78	0.85	3.71
J01FA01	Myocarditis	1.09	0.83	4.37
J01FA01	Palpitations	0.97	0.76	1.24
J01FA01	Pericarditis	2.18	0.76	10.84
		0.84	0.44	2.36
J01FA01	Sinus tachycardia			
J01FA01	Supraventricular tachycardia	3.28	0.55	19.64
J01FA01	Tachycardia	1.28	0.94	1.74
J01FA01	Torsade de pointes	64.61	8.79	474.79
J01FA01	Ventricular extrasystoles	13.14	1.58	109.27
J01FA01	Ventricular fibrillation	8.79	2.48	31.21
J01FA01	Ventricular tachycardia	19.88	4.61	85.80
J01FA01	Cardiac disorder	1.09	0.20	5.96
J01FA02	Palpitations	0.69	0.16	2.87
J01FA02	Tachycardia	3.61	1.39	9.41
J01FA07	Tachycardia	1.64	0.39	6.94
J01FA03	Tachycardia	7.23	2.62	19.93
J01FA06	Palpitations	1.88	1.34	2.63
J01FA06	Tachycardia	2.25	1.48	3.41
J01FA06	Arrhythmia	9.40	4.12	21.47
J01FA06	Atrial fibrillation	6.20	2.48	15.51
J01FA06	Cardiac arrest	1.53	0.52	4.45
J01FA06	Torsade de pointes	59.67	7.32	486.42
J01FA06	Cyanosis	0.46	0.11	1.92
J01FA06	Extrasystoles	3.36	0.65	17.37
J01FA06	Bradycardia	4.62	1.70	12.57
J01FA06	Angina pectoris	6.75	1.80	25.26
J01FA06	Cardiac failure	4.82	1.40	16.55
J01FA06	Ventricular fibrillation	11.26	2.51	50.52
J01FA06	Ventricular extrasystoles	25.28	2.62	243.73
J01FA06	Ventricular tachycardia	12.64	2.10	75.89
J01FA06	Supraventricular tachycardia	8.40	1.18	59.83
J01FA06	Cardiac discomfort	5.60	0.93	33.62
J01FA10	Angina pectoris	1.11	0.36	3.40
J01FA10	Arrhythmia	2.86	1.48	5.54

J01FA10	Arteriosclerosis coronary artery	0.69	0.10	4.94
J01FA10	Atrial fibrillation	3.70	1.94	7.06
J01FA10	Atrial flutter	1.22	0.36	4.16
J01FA10	Atrioventricular block	4.17	0.50	34.70
J01FA10	Atrioventricular block complete	4.87	0.60	39.62
J01FA10	Atrioventricular block first degree	2.78	0.31	24.90
J01FA10	Atrioventricular block second degree	1.39	0.13	15.34
J01FA10	Bradycardia	1.84	0.92	3.69
J01FA10	Bundle branch block right	3.48	0.41	29.79
J01FA10	Cardiac arrest	2.52	1.57	4.06
J01FA10	Cardiac failure	1.69	0.70	4.08
J01FA10	Cardiac failure congestive	2.19	0.93	5.13
J01FA10	Cardiac tamponade	2.78	0.31	24.90
J01FA10	Cardio-respiratory arrest	1.11	0.64	1.95
J01FA10	Cardiomegaly	0.39	0.13	1.15
J01FA10	Cardiomyopathy	0.46	0.08	2.77
J01FA10	Cardiovascular disorder	0.56	0.22	1.41
J01FA10	Cyanosis	0.34	0.20	0.61
J01FA10	Eosinophilic myocarditis	0.46	0.08	2.77
J01FA10	Extrasystoles	1.67	0.59	4.75
J01FA10	Mitral valve incompetence	1.39	0.13	15.34
J01FA10	Myocardial infarction	1.96	1.11	3.48
J01FA10	Myocardial ischaemia	0.35	0.06	1.90
J01FA10	Myocarditis	1.16	0.42	3.19
J01FA10	Palpitations	0.59	0.48	0.72
J01FA10	Pericardial effusion	1.67	0.59	4.75
J01FA10	Pericarditis	0.93	0.33	4.14
J01FA10	Sinus tachycardia	0.75	0.35	1.59
J01FA10	Supraventricular extrasystoles	0.69	0.10	4.94
J01FA10	Supraventricular tachycardia	3.13	0.10	14.51
J01FA10	Tachycardia	0.61	0.47	0.80
J01FA10	Torsade de pointes	35.86	4.95	259.65
J01FA10	Tricuspid valve incompetence	0.69	0.10	4.94
JOTFATO JOTFATO	Ventricular arrhythmia	0.69	0.10	4.94
J01FA10	Ventricular arriyumla Ventricular extrasystoles	7.66	0.10	59.39
	·		2.96	30.97
J01FA10	Ventricular fibrillation	9.58		
J01FA10	Ventricular tachycardia	18.28 0.69	4.45 0.10	75.11 4.94
J01FA10 J01FA10	Pneumopericardium	3.48	0.10	
	Ischaemic cardiomyopathy			29.79
J01FA10	Tachyarrhythmia	2.09	0.22	20.06
J01FA10	Left ventricular hypertrophy	1.39	0.13	15.34
J01FA10	Cardiac discomfort	0.46	0.08	2.77
J01FA10	Pulseless electrical activity	3.48	0.41	29.79
J01FA10	Cardiac disorder	2.96	1.00	8.81
J01FA10	Cardiac valve disease	0.42	0.10	1.74
J01FA09	Acute myocardial infarction	0.64	0.27	1.56
J01FA09	Angina pectoris	1.26	0.41	3.86
J01FA09	Bradycardia	3.98	2.08	7.62
J01FA09	Torsade de pointes	39.10	5.40	283.29
J01FA09	Atrial flutter	0.39	0.07	2.15
J01FA09	Atrioventricular block	3.15	0.35	28.23
J01FA09	Arrhythmia	2.67	1.36	5.24
J01FA09	Atrial fibrillation	2.59	1.32	5.10

J01FA09	Cardiac arrest	1.36	0.81	2.31
J01FA09	Cardiac failure	2.26	0.95	5.35
J01FA09	Cardiac failure congestive	0.79	0.28	2.25
J01FA09	Cardio-respiratory arrest	0.47	0.23	0.97
J01FA09	Cardiomegaly	0.44	0.15	1.31
J01FA09	Cardiomyopathy	1.31	0.31	5.50
J01FA09	Cardiovascular disorder	0.39	0.13	1.15
J01FA09	Coronary artery disease	3.15	0.35	28.23
J01FA09	Cyanosis	0.35	0.19	0.63
J01FA09	Extrasystoles	0.63	0.17	2.35
J01FA09	Myocardial infarction	1.03	0.54	1.99
J01FA09	Myocarditis	0.66	0.20	2.15
J01FA09	Palpitations	0.63	0.52	0.78
J01FA09	Pericardial effusion	1.42	0.48	4.24
J01FA09	Pericarditis	1.05	0.23	4.70
J01FA09	Sinoatrial block	0.52	0.09	3.14
J01FA09	Sinus tachycardia	0.85	0.40	1.81
J01FA09	Ventricular tachycardia	12.30	2.94	51.45
J01FA09	Tachycardia	1.04	0.81	1.33
J01FA09	Ventricular fibrillation	6.34	1.91	21.06
J01FA09	Tricuspid valve incompetence	1.18	0.20	7.08
J01FA09	Ventricular arrhythmia	0.79	0.11	5.60
J01FA09	Ventricular extrasystoles	14.24	1.90	106.76
J01FA09	Atrioventricular block complete	13.45	1.79	101.12
J01FA09	Supraventricular tachycardia	5.53	1.26	24.36
J01FA09	Tachyarrhythmia	2.36	0.25	22.74
J01FA09	Left ventricular hypertrophy	1.58	0.14	17.39
J01FA09	Cardiac disorder	2.57	0.84	7.88
J01FA09	Kounis syndrome	0.05	0.01	0.20
J01FA13	Palpitations	5.09	0.98	26.40
J01FA15	Acute myocardial infarction	0.36	0.08	1.61
J01FA15	Angina pectoris	1.58	0.42	5.88
J01FA15	Arrhythmia	4.16	2.02	8.56
J01FA15	Atrial fibrillation	2.34	1.04	5.23
J01FA15	Atrial flutter	0.98	0.18	5.38
J01FA15	Bradycardia	2.70	1.24	5.89
J01FA15	Bundle branch block right	3.94	0.36	43.48
J01FA15	Cardiac arrest	1.44	0.75	2.74
J01FA15	Cardiac failure	1.41	0.45	4.44
J01FA15	Cardiac failure congestive	2.54	0.94	6.83
J01FA15	Cardiac tamponade	3.94	0.36	43.48
J01FA15	Cardio-respiratory arrest	0.39	0.13	1.15
J01FA15	Cardiomegaly	1.31	0.47	3.70
J01FA15	Cardiomyopathy	1.97	0.40	9.77
J01FA15	Cardiovascular disorder	0.39	0.09	1.79
JO1FA15	Cyanosis	0.33	0.14	0.77
JO1FA15	Extrasystoles	1.18	0.28	4.95
JO1FA15	Mitral valve incompetence	7.89	0.88	70.65
JO1FA15	Myocardial infarction	0.49	0.16	1.47
JO1FA15	Myocardial ischaemia	1.48	0.33	6.61
J01FA15	Palpitations	0.33	0.24	0.47
JO1FA15	Pericardial effusion	1.58	0.42	5.88
JO1FA15	Pericarditis	1.31	0.22	7.86

J01FA15	Sinus tachycardia	0.45	0.13	1.59
J01FA15	Supraventricular extrasystoles	1.97	0.28	13.99
J01FA15	Supraventricular tachycardia	5.92	1.19	29.38
J01FA15	Tachycardia	0.56	0.38	0.83
J01FA15	Torsade de pointes		1.15	84.54
J01FA15	Tricuspid valve incompetence	2.96	0.49	17.71
J01FA15	Ventricular extrasystoles	9.87	1.15	84.54
J01FA15	Ventricular fibrillation	3.95	0.99	15.80
J01FA15	Ventricular tachycardia	3.94	0.72	21.55
J01FA15	Tachyarrhythmia	3.94	0.36	43.48
J01FA15	Pulseless electrical activity	3.94	0.36	43.48
J01FA15	Cardiac disorder	2.46	0.66	9.19

Tabella S5 ROR e IC 95% di tutte le ADR appartenenti al MedDRA_SOC 'disordini cardiaci' di ciascun fluorochinolone contro amoxicillina.

Codice ATC	MeddraPT_name	ROR	IC 95%	
J01MA01	Arrhythmia	4.05	1.83	8.95
J01MA01	Bradycardia	2.30	0.92	5.73
J01MA01	Atrial fibrillation	0.86	0.24	3.08
J01MA01	Angina pectoris	5.07	1.65	15.53
J01MA01	Cyanosis	0.26	0.08	0.85
J01MA01	Cardiac failure	2.71	0.91	8.08
J01MA01	Cardiac arrest	0.57	0.20	1.66
J01MA01	Tachycardia	2.54	1.91	3.38
J01MA01	Supraventricular tachycardia	3.15	0.44	22.41
J01MA01	Ventricular extrasystoles	6.31	0.57	69.62
J01MA01	Ventricular tachycardia	3.15	0.44	22.41
J01MA01	Cardiac disorder	3.95	1.06	14.74
J01MA01	Palpitations	1.28	0.99	1.66
J01MA01	Pericardial effusion	1.26	0.24	6.50
J01MA02	Right ventricular failure	0.75	0.07	8.23
J01MA02	Tricuspid valve incompetence	0.56	0.09	3.35
J01MA02	Torsade de pointes	29.75	4.14	213.91
J01MA02	Tachycardia	0.82	0.66	1.03
J01MA02	Supraventricular tachycardia	2.61	0.59	11.51
J01MA02	Palpitations	0.58	0.49	0.70
J01MA02	Pericardial effusion	0.67	0.22	2.00
J01MA02	Pericarditis	0.25	0.04	1.49
J01MA02	Cardiovascular insufficiency	0.47	0.13	1.74
J01MA02	Cardiac disorder	2.71	0.95	7.72
J01MA02	Kounis syndrome	0.05	0.02	0.13
J01MA02	Sinus tachycardia	0.29	0.13	0.65
J01MA02	Tachyarrhythmia	1.12	0.12	10.76
J01MA02	Ventricular tachycardia	5.05	1.20	21.24
J01MA02	Ventricular fibrillation	2.12	0.62	7.23
J01MA02	Ventricular extrasystoles	10.10	1.37	74.37
J01MA02	Ventricular arrhythmia	0.75	0.14	4.07
J01MA02	Cardiac discomfort	0.37	0.08	1.85
J01MA02	Acute coronary syndrome	0.15	0.03	0.77
J01MA02	Cardiopulmonary failure	0.37	0.05	2.65
J01MA02	Coronary artery occlusion	0.25 0.07 0.		0.88
J01MA02	Cyanosis	0.34	0.21	0.54

J01MA02	Coronary artery disease	0.75	0.07	8.23
J01MA02	Cardio-respiratory arrest	0.37	0.20	0.69
J01MA02	Cardiomegaly	0.33	0.13	0.86
J01MA02	Cardiomyopathy	0.75	0.19	2.98
J01MA02	Cardiovascular disorder	0.75	0.35	1.59
J01MA02	Eosinophilic myocarditis	0.25	0.04	1.49
J01MA02	Cardiac failure congestive	0.80	0.33	1.96
J01MA02	Atrial fibrillation	1.67	0.86	3.21
J01MA02	Cardiac tamponade	0.75	0.07	8.23
J01MA02	Arteriospasm coronary	0.30	0.08	1.11
J01MA02	Atrial flutter	0.75	0.22	2.48
J01MA02	Atrioventricular block	1.87	0.22	15.97
J01MA02	Atrioventricular block second degree	0.75	0.07	8.23
J01MA02	Acute myocardial infarction	0.34	0.14	0.80
J01MA02	Angina pectoris	1.94	0.75	5.06
J01MA02	Arrhythmia	2.35	1.24	4.45
J01MA02	Bundle branch block right	1.12	0.12	10.76
J01MA02	Cardiac arrest	0.73	0.43	1.22
J01MA02	Cardiac failure	0.75	0.30	1.85
J01MA02	Cardiac failure acute	1.87	0.22	15.97
J01MA02	Extrasystoles	2.17	0.22	5.60
		1.46		
J01MA02	Bradycardia		0.75	2.84
J01MA02	Myocarditis	0.56	0.20	1.57
J01MA02	Myocardial ischaemia	0.19	0.03	1.02
J01MA02	Myocardial infarction	0.70	0.38	1.28
J01MA02	Mitral valve incompetence	1.12	0.12	10.76
J01MA02	Left ventricular failure	0.75	0.07	8.23
J01MA03	Cyanosis	1.52	0.36	6.40
J01MA03	Palpitations	0.73	0.32	1.69
J01MA03	Tachycardia	4.18	2.39	7.33
J01MA04	Tachycardia	2.46	0.74	8.17
J01MA04	Palpitations	1.76	0.61	5.04
J01MA06	Cyanosis	0.45	0.11	1.86
J01MA06	Extrasystoles	3.25	0.63	16.80
J01MA06	Angina pectoris	4.89	1.16	20.53
J01MA06	Arteriospasm coronary	3.25	0.63	16.80
J01MA06	Bradycardia	1.47	0.33	6.67
J01MA06	Cardiac arrest	0.73	0.17	3.13
J01MA06	Arrhythmia	2.96	0.94	9.35
J01MA06	Tachycardia	2.17	1.43	3.29
J01MA06	Cardiac failure	2.32	0.48	11.20
J01MA06	Cardiac disorder	4.06	0.74	22.25
J01MA06	Myocardial infarction	2.55	0.93	7.00
J01MA06	Palpitations	2.32	1.69	3.17
J01MA07	Tachycardia	1.89	0.86	4.17
J01MA07	Palpitations	1.45	0.74	2.82
J01MA07	Atrial fibrillation	5.65	1.23	25.83
J01MA08	Tachycardia	1.62	0.64	4.07
J01MA08	Cardiac arrest	7.02	2.36	20.85
J01MA08	Palpitations	4.17	2.47	7.04
J01MA10	Tachycardia	7.90	3.65	17.12
JO1MA11	Tachycardia	1.02	0.25	4.27
JO1MA11	Arrhythmia	11.30	2.44	52.34

J01MA12 Acute myocardial infar	ction 0.23	0.09	0.58
J01MA12 Arteriosclerosis coronal	ry artery 0.64	0.12	3.49
J01MA12 Tachycardia	0.63	0.50	0.79
J01MA12 Supraventricular tachy	cardia 2.56	0.59	11.13
J01MA12 Supraventricular extras	systoles 0.96	0.19	4.75
J01MA12 Sinus tachycardia	0.29	0.13	0.64
J01MA12 Myocardial infarction	1.06	0.60	1.85
J01MA12 Mitral valve prolapse	0.24	4 0.05	1.07
J01MA12 Mitral valve incompete	nce 1.60	0.19	13.68
J01MA12 Pericarditis	0.64	0.16	2.55
J01MA12 Pericardial effusion	1.23	0.45	3.25
J01MA12 Palpitations	0.50	0.42	0.60
J01MA12 Pulseless electrical act	civity 2.24	4 0.28	18.19
J01MA12 Cardiac disorder	4.17	7 1.51	11.54
J01MA12 Kounis syndrome	0.25	5 0.15	0.42
J01MA12 Cardiac valve disease	0.26	6 0.07	0.95
J01MA12 Ventricular tachycardia	12.5	5 3.08	51.12
J01MA12 Ventricular fibrillation	3.42	2 1.05	11.16
J01MA12 Ventricular extrasystole			84.20
JO1MA12 Ventricular arrhythmia	1.44	4 0.31	6.66
J01MA12 Tricuspid valve incomp	etence 0.48	3 0.08	2.87
J01MA12 Torsade de pointes	35.8	7 5.01	256.98
J01MA12 Cardiopulmonary failur	e 0.32		2.27
J01MA12 Left ventricular hypertr			13.68
J01MA12 Tachyarrhythmia	0.96		9.22
J01MA12 Cardiac failure congest			4.28
J01MA12 Cardiovascular disorder		0.38	1.66
J01MA12 Cardiomyopathy	0.22		1.27
J01MA12 Cardiomegaly	0.22	1 0.08	0.60
J01MA12 Cardio-respiratory arres			1.04
J01MA12 Cardiac tamponade	2.56		20.45
J01MA12 Cyanosis	0.11		0.22
J01MA12 Coronary artery stenosi			7.05
J01MA12 Coronary artery occlusi			0.99
J01MA12 Coronary artery disease			15.93
J01MA12 Atrioventricular block of			7.05
J01MA12 Atrioventricular block	0.96		9.22
JO1MA12 Atrial flutter	0.88		2.76
J01MA12 Atrial fibrillation	2.78		5.19
J01MA12 Arrhythmia	1.92		3.65
J01MA12 Angina pectoris	0.45		1.41
J01MA12 Cardiac failure	1.14		2.64
J01MA12 Cardiac arrest	1.02		1.64
J01MA12 Bradycardia	1.22		2.37
J01MA12 Atrioventricular block f			7.05
J01MA12 Atrioventricular block s	Ü		7.05
J01MA12 Extrasystoles	1.98		5.11
J01MA12 Eosinophilic myocardit			4.86
JO1MA14 Supraventricular extras			5.92
JO1MA14 Sinus tachycardia	0.63		1.23
JO1MA14 Myocarditis	0.20		0.80
JO1MA14 Myocardial infarction	1.30		2.27
JO1MA14 Supraventricular tachyo			15.49
JULIVIA14 Supraventricular tacily	Jaruia 5.05	0.63	13.45

J01MA14	Mitral valve prolapse	0.20	0.04	1.09
JO1MA14	Mitral valve incompetence	1.59	0.18	14.26
JO1MA14	Myocardial ischaemia	0.40	0.10	1.59
JO1MA14	Pericardial effusion	0.24	0.06	1.00
JO1MA14	Palpitations	0.78	0.66	0.93
JO1MA14	Cardiac disorder	2.69	0.94	7.71
JO1MA14	Pulseless electrical activity	2.79	0.34	22.69
JO1MA14	Cardiac discomfort	0.66	0.16	2.78
JO1MA14	Cardiac valve disease	0.16	0.03	0.82
JO1MA14	Cardiovascular insufficiency	1.00	0.31	3.18
JO1MA14	Tricuspid valve incompetence	0.40	0.06	2.83
JO1MA14	Ventricular extrasystoles	9.99	1.35	73.75
JO1MA14	Tachycardia	1.14	0.92	1.41
JO1MA14	Torsade de pointes	31.38	4.36	225.72
JO1MA14	Tachyarrhythmia	3.99	0.51	31.16
JO1MA14	Ventricular arrhythmia	1.20	0.24	5.92
JO1MA14	Ventricular tachycardia	10.02	2.44	41.20
JO1MA14	Ventricular fibrillation	3.73	1.13	12.27
JO1MA14	Cardiac failure	1.60	0.70	3.66
JO1MA14	Cardiovascular disorder	1.36	0.67	2.75
JO1MA14	Cardiomyopathy	1.06	0.28	4.01
JO1MA14	Cardiomegaly	0.13	0.04	0.49
JO1MA14	Cardio-respiratory arrest	0.44	0.24	0.80
JO1MA14	Cardiac tamponade	0.80	0.07	8.79
JO1MA14	Cardiac failure acute	0.80	0.07	8.79
JO1MA14	Cardiac arrest	1.73	1.09	2.75
JO1MA14	Bundle branch block right	1.59	0.18	14.26
JO1MA14	Bradycardia	2.15	1.13	4.09
JO1MA14	Cardiac failure congestive	1.65	0.72	3.78
JO1MA14	Cyanosis	0.51	0.33	0.78
JO1MA14	Coronary artery disease	1.59	0.18	14.26
JO1MA14	Angina pectoris	1.36	0.50	3.68
JO1MA14	Acute myocardial infarction	0.22	0.08	0.59
JO1MA14	Atrioventricular block first degree	1.20	0.12	11.49
JO1MA14	Arrhythmia	3.66	1.96	6.82
JO1MA14	Atrioventricular block second degree	0.80	0.07	8.79
J01MA14	Atrioventricular block complete	1.99	0.23	17.06
J01MA14	Atrioventricular block	1.99	0.23	17.06
J01MA14	Atrial fibrillation	3.03	1.61	5.69
J01MA14	Left ventricular failure	0.80	0.07	8.79
J01MA14	Extrasystoles	2.80	1.09	7.15
J01MA17	Tachycardia	8.19	2.93	22.93
J01MA17	Palpitations	1.41	0.33	6.14

ANGOLO DEL MASTER



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2015-2016

GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI DA PRODOTTI MEDICINALI NEL POST-MARKETING: I REQUISITI DEL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA STATUNITENSE A CONFRONTO CON QUELLI DEL SISTEMA EUROPEO Management and reporting of post-marketing adverse events to medicinal products: the US requirements and their differences with the European ones

Andrea Conte, Valentina Di Giovanni¹

Progetto di stage svolto presso ¹Istituto Biochimico Italiano "G. Lorenzini" S.p.A., via Fossignano 2, Aprilia (LT)

Parole chiave

Pharmacovigilance FDA Reporting criteria PADER PSUR

Abstract

Backgroud. To guarantee drug safety, regulatory authorities have been prescribing increasingly demanding and accurate pharmacovigilance (PV) activities for several years, and marketing authorization holders (MAHs) must comply with the PV legislations of all the countries in which their products are authorized. For multinational pharmaceutical companies, this could mean to deal with different PV systems having a duty to fulfil different requirements. To successfully address this issue, the personnel responsible for PV activities should be familiar with the single legislations and with similarities and differences among them.

Objectives. Here we analyse PV legislative references of US, providing a short description of the regulatory authority's organization, and of the post marketing reporting requirements, comparing them with those in force in the European Union (EU).

Results. We found important analogies but also several differences between US and EU reporting requirements for Individual Case Safety Reports (ICSR) and periodic reports related to post marketing products. Moreover, analysing the reports received during the last calendar year related to four generic medicinal products of which IBI Lorenzini S.p.A. is the MAH, we found that the number of ICSR which met the criteria to be reported individually and/or in periodic reports to FDA is quite different from that which should be reported to EMA.

Conclusions. Despite the effort to harmonize PV requirements, important differences between US and EU PV systems still persist, and whether these differences may affect drug safety evaluation remains on open question that will require complex studies to be addressed.

Introduzione

I dati emersi durante gli ultimi anni circa la sicurezza dei medicinali hanno reso evidente come questa tematica sia particolarmente rilevante sia in Europa che negli USA. Basti pensare che in Europa il 5% dei ricoveri ospedalieri è dovuto ad una reazione avversa da un farmaco (*adverse drug reaction*, ADR), almeno il 5% dei pazienti ospedalieri sperimenta una ADR e le ADR rappresentano la quinta causa di morte più

Corrispondenza: Andrea Conte. E-mail: andreaconte88@hotmail.it

comune. Similmente, negli USA, le ADR causano più di 100.000 decessi all'anno e sono tra le 10 principali cause di morte [1]. Per queste ragioni, ormai da parecchi anni si stanno moltiplicando a livello globale gli sforzi per garantire la sicurezza dei medicinali e le Autorità Regolatorie stanno imponendo alle aziende farmaceutiche la conduzione di attività di farmacovigilanza (FV) sempre più impegnative e accurate. Ovviamente i Titolari di AIC (marketing authorization holders, MAH) devono rispettare le normative di FV in tutti gli stati nei quali i propri prodotti sono commercializzati. Per alcune Aziende farmaceutiche questo significa dover avere a che fare con svariati sistemi di FV differenti e dover ottemperare a richieste di vario tipo. Per assolvere adeguatamente questi obblighi, cercando di evitare sprechi di tempo e risorse, il personale coinvolto nelle attività di FV deve avere un'ottima padronanza non solo delle legislazioni dei singoli stati, ma anche delle similitudini e delle differenze tra di esse.

In questo articolo si vuole fornire una breve descrizione dell'organizzazione dell'Autorità Regolatoria statunitense e dei requisiti di segnalazione (*reporting requirements*) in vigore negli USA, unitamente ad una sintesi delle principali analogie e differenze con quelli in vigore nell'Unione Europea (UE). L'analisi si concentra specificamente sugli *Individual Case Safety Reports* (ICSR) e sui report periodici relativi ai prodotti medicinali in commercio, evitando di prendere in considerazione i medicinali sperimentali. Inoltre, al fine di evidenziare al meglio le differenze tra i due sistemi legislativi, si propone, a titolo esemplificativo, l'analisi dei report ricevuti durante l'ultimo anno solare relativamente a quattro medicinali generici di cui IBI Lorenzini S.p.a. è titolare di AIC sia negli USA che in UE o solo negli USA.

Metodi

Al fine di descrivere l'organizzazione della Food and Drug Administration (FDA) abbiamo sintetizzato le informazioni presenti nel sito web ufficiale di tale organizzazione [2]. Per descrivere i reporting requirements statunitensi e paragonarli a quelli europei, abbiamo analizzato i seguenti documenti normativi e linee guida: "CFR Title 21 sections 314.80 [3] and 314.98" [4] e "Providing Postmarketing Periodic Safety Reports in the ICH E2C(R2) Format - Guidance for Industry" [5] per gli USA; Regulation 1235/2010 [6], Directive 2010/84/EU [7], Commission Implementing Regulation No. 520/2012 [8], GVP Module VI ("Management and reporting of adverse reactions to medicinal products") [9] e Module VII ("Periodic safety update report") [10] per l'UE. Al fine di fornire un esempio di applicazione dei criteri di reporting, abbiamo analizzato i safety report ricevuti durante l'anno solare 2016 relativamente a quattro prodotti medicinali generici (qui indicati come A, A+I, B e B+I) per i quali IBI Lorenzini S.p.a. è titolare di AIC sia negli USA che in UE (A+I, B, B+I) o solo negli USA (A). I safety report sono stati scaricati dal database aziendale di IBI Lorenzini S.p.A. (SafetyDrugs), e classificati sulla base della loro gravità (seriousness), prevedibilità (expectedness) e fonte di provenienza. I casi sono stati poi valutati sulla base dei criteri di reporting in vigore in USA e in UE, al fine di determinare per ciascuno di essi sia la necessità di essere sottomesso/trasmesso individualmente all'Autorità Regolatoria e la relativa tempistica (expedited o not expedited), sia la necessità di essere incluso nei rapporti di sicurezza periodici (periodic safety reports).

Risultati

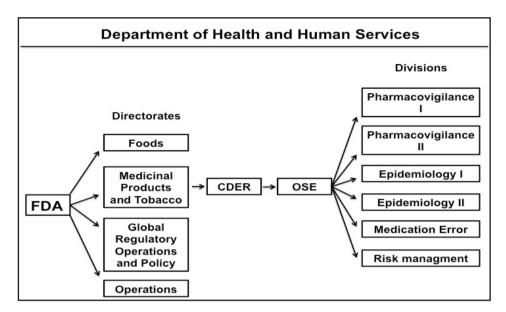
L'organizzazione di FDA e il suo ruolo nella farmacovigilanza

Negli USA, il principale ente responsabile della protezione e della promozione della salute pubblica è FDA, un'agenzia federale facente parte del *Department of Health and Human Services*. La struttura organizzativa di FDA si articola in quattro direzioni (*directorates*), ciascuna delle quali responsabile di alcune delle attività chiave dell'agenzia: *Medical Products and Tobacco, Foods, Global Regulatory Operations and Policy* e *Operations*. Infatti, oltre ai medicinali, FDA è responsabile anche del controllo e della gestione dei prodotti alimentari, dei prodotti a base di tabacco, degli integratori alimentari, dei vaccini, dei prodotti biofarmaceutici, dei dispositivi medici, dei cosmetici e dei prodotti destinati all'alimentazione animale e alla medicina veterinaria. Cia-

scuna delle quattro direzioni sopracitate è organizzata gerarchicamente ed è suddivisa in centri, uffici e divisioni con specifici ruoli e funzioni.

L'Office of Medicinal Products and Tobacco comprende il Center for Drug Evaluation and Research (CDER), che disciplina l'uso sia dei medicinali da banco (over the counter, OTC) che di quelli con obbligo di prescrizione, compresi i medicinali biologici e quelli generici, e gestisce le attività di FV, assicurandosi che i medicinali sicuri ed efficaci siano prontamente disponibili per migliorare la salute delle persone. In particolare, all'interno del CDER, l'Office of Surveillance & Epidemiology (OSE) si occupa di tutte le attività di FV, sia reattive che proattive. L'OSE comprende sei divisioni: Division of Pharmacovigilance I and II, Division of Epidemiology I and II, Division of Medication Error Prevention and Analysis, e Division of Risk Management (Figura 1).

Figura 1 Rappresentazione schematica dell'organizzazione della Food and Drug Administration (FDA) CDER: Center for Drug Evaluation and Research; OSE: Office of Surveillance & Epidemiology.



Le divisioni di FV individuano i segnali di sicurezza (safety signals) e valutano le questioni relative alla sicurezza di tutti i medicinali e dei prodotti biologici ad uso terapeutico in commercio. Utilizzando i dati provenienti dalle segnalazioni di eventi avversi, dalla letteratura scientifica e dagli studi pre-clinici e clinici, tali divisioni effettuano valutazioni scientifiche e cliniche sulle quali basare le misure regolatorie e il processo di comunicazione dei rischi, al fine di garantire la sicurezza dei prodotti medicinali. Le divisioni di Epidemiologia conducono un processo di sorveglianza attiva della sicurezza dei medicinali ed analizzano gli studi farmaco-epidemiologici richiesti ai titolari di AIC come attività di monitoraggio post-marketing. Inoltre, valutano i segnali di sicurezza contestualizzandoli nell'ambito dell'uso dei medicinali "in real world" e integrandoli con le informazioni che emergono dalla letteratura scientifica e dagli studi epidemiologici promossi da FDA. La divisione per la prevenzione e l'analisi dei medication errors (Division of Medication Error Prevention and Analysis, DMEPA) è responsabile della valutazione pre-marketing dei nomi dei medicinali, dell'etichettatura, del packaging e degli Human Factor Studies finalizzati a ridurre il rischio potenziale di medication errors. Inoltre, la DMEPA analizza i dati relativi ad errori terapeutici verificatisi nel post-marketing e sottomessi al CDER al fine di valutare l'eventuale necessità di adottare misure di minimizzazione del rischio (ad es. modifiche dell'etichettatura o del packaging, divulgazione di materiale informativo, ecc.). Infine, la divisione per la gestione del rischio (Division of Risk Management, DRISK) rappresenta il punto focale per le attività di gestione del rischio.

Riferimenti normativi in materia di farmacovigilanza

Negli USA, gli obblighi di FV sono sanciti dal *Code of Federal Regulations* (CFR) *Title 21*. Il CFR é il codice dei regolamenti generali e permanenti pubblicati all'interno del Registro Federale (*Federal Register*) dai Dipartimenti Esecutivi e dalle Agenzie del Governo Federale statunitense. Il CFR si divide in 50 titoli, ciascuno dei quali contiene norme relative a una delle materie soggette a regolamentazione federale. Il *Title 21* del CFR è dedicato a FDA, pertanto contiene norme relative all'uso e alla sicurezza degli alimenti e dei farmaci. Tali normative vengono revisionate annualmente. In particolare, i requisiti di FV sono descritti in quattro diverse sezioni del CFR Title 21, ciascuna relativa a una particolare tipologia di *report*:

- 312.32 Investigational New Drugs (IND) safety reporting [11].
- 314.80 Postmarketing reporting of adverse drug experiences [3].
- 314.81 Other postmarketing reports [12].
- 314.98 Post-marketing reports (for Abbreviated new drug application) [4].

Negli stati membri dell'UE, la legislazione in materia di FV è invece definita da un insieme di Direttive (Dir.) e Regolamenti Comunitari (Reg.): Regolamento Europeo 726/2004/EC [13]; Direttiva 2001/83/EC [14] (emendata dal regolamento 1235/2010 [6]), Direttiva 2010/84/EU [7] e Regolamento di Esecuzione 520/2012 [8]. Tutte le attività di FV devono, inoltre, essere svolte in accordo alle Buone Pratiche di Farmacovigilanza (*Good pharmacovigilance practices* o GVP), un insieme di linee-guida redatte dall'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) per ottimizzare il processo di salvaguardia della sicurezza dei farmaci [9-10].

Criteri di reporting per gli ICSR

In accordo alla 21CFR314.80, gli "adverse drug experiences" (ADE) sono definiti come tutti gli eventi avversi associati all'uso di medicinali nell'uomo, che siano o meno direttamente relazionati ai medicinali stessi: "An adverse event occurring in the course of the use of a drug product in professional practice; an adverse event occurring from drug overdose whether accidental or intentional; an adverse event occurring from drug abuse; an adverse event occurring from drug withdrawal; and any failure of expected pharmacological action.". Un Individual case safety report (ICSR) descrive degli ADE manifestati da un singolo soggetto o paziente. In merito alla comunicazione degli ADE all'autorità regolatoria (FDA), nella sezione 314.80 del Title 21, si stabilisce che tutte le informazioni sugli eventi avversi, quale che sia la fonte di provenienza, devono essere esaminate tempestivamente [3]. Nella legislazione europea sulla FV, si parla invece di adverse drug reactions (ADR) definite come tutte le "risposte nocive e non volute ad un prodotto medicinale" ("a response to a medicinal product which is noxious and unintended"). Ad ogni modo, sia negli USA che in UE, affinché un ICSR possa considerarsi valido per la sottomissione alla Autorità Regolatoria, esso deve contenere le seguenti informazioni minime di sicurezza (Minimum Safety Information, MSI): un riferimento ad un paziente identificabile, almeno un prodotto medicinale sospettato di essere la causa dell'evento avverso, un riferimento ad un reporter identificabile e almeno un evento avverso. Entrambe le legislazioni impongono di prendere in considerazione anche ADE/ADR derivanti dall'uso di prodotti medicinali secondo modalità che esulano dai termini definiti dall'AIC (overdose, uso off-label, misuso, o abuso) e quelle derivanti dall'esposizione occupazionale.

Negli USA gli operatori sanitari (*Health Care Professionals*, HCP) possono sottomettere su base volontaria, le informazioni relative agli ADE direttamente a FDA o alle case farmaceutiche che, a loro volta, devono trasmetterle obbligatoriamente a FDA. Viceversa, non è richiesto di ri-trasmettere ad FDA le segnalazioni di ADE ricevute da FDA stessa; tuttavia, è necessario inviare a FDA tutte le informazioni di follow-up eventualmente ottenute in merito a tali rapporti. Le tempistiche di sottomissione degli ICSR a FDA dipendono dalla gravità e dalla prevedibilità degli eventi avversi da riportare. Infatti, gli ICSR relativi ad eventi gravi ed inattesi, verificatisi sia in territorio USA (*domestic*) che extra-USA (*foreign*), devono essere riportati ad FDA il prima possibile, ma comunque non più tardi di 15 giorni di calendario dalla data in cui sono state ricevute le MSI. Anche le informazioni di follow-up relative ad ICSR gravi ed inattesi devono essere sottomesse entro 15 giorni dalla loro ricezione. Per questa ragione, gli ICSR gravi ed

inattesi vengono definiti 15-day alert reports o expedited reports, mentre quelli gravi ed attesi o non gravi vengono definiti non 15-day alert reports o non-expedited reports. I non 15-day alert reports devono essere sottomessi a FDA nell'ambito dei rapporti di sicurezza periodici, i cosiddetti Periodic Adverse Drug Experience Reports (PADER), con le dovute eccezioni.

I criteri adottati da FDA per definire "seriousness" (gravità) ed "expectedness" (presenza di una reazione nel Company Core Data Sheet o nel Summary of product characteristics o SmPC di riferimento) sono equivalenti a quelli adottati in UE. Come sancito dal CFR Title 21, è da considerarsi grave ciascun ADE che causi morte, metta in pericolo di vita il paziente, causi o prolunghi l'ospedalizzazione del paziente, causi una disabilità persistente o significativa o causi anomalie congenite [3]. Inoltre, anche in assenza delle condizioni sopraelencate, un ADE è da considerarsi grave qualora, a seguito di una valutazione medica, risulti pericoloso per il paziente o richieda un intervento medico o chirurgico per prevenire l'insorgenza di una delle condizioni che normalmente rappresenterebbero un criterio di gravità [3]. Nell'UE, tale valutazione medica è effettuata tenendo conto della lista Important Medical Event (IME) del dizionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), che fornisce un elenco delle condizioni cliniche che possono essere considerate gravi anche se non soddisfano i principali criteri di gravità. Secondo il CFR Title 21, è da considerarsi inatteso qualsiasi ADE che non sia elencato negli stampati (labeling) del farmaco. Ciò include eventi che possono essere correlati ad un evento elencato nello stampato da un punto di vista sintomatico o patofisiologico, ma differiscono da esso a causa della maggiore gravità o specificità.

Le tempistiche per la sottomissione degli ICSR stabilite da EMA sono diverse da quelle richieste da FDA. Come riportato nella GVP modulo VI Rev. 1, ai sensi dell'articolo 107, paragrafo 3, e dell'articolo 107 bis, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, "gli ICSR gravi validi devono essere riportati dalle Autorità competenti o dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro 15 giorni dalla data di ricevimento del report (receipt date)", mentre "gli ICSR non gravi validi devono essere segnalati dalle Autorità competenti o dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro 90 giorni dalla data di ricevimento". Tutti gli ICSR relativi ad eventi verificatisi in paesi dell'UE, devono essere trasmessi elettronicamente al database EudraVigilance. Lo stesso vale per gli ICSR gravi extra UE, mentre gli ICSR non gravi, extra-EU, non devono essere sottomessi. Tuttavia, attualmente l'EMA non è in grado di garantire la completa funzionalità del database EudraVigilance, come specificato all'articolo 24, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004; pertanto sono in vigore accordi provvisori per definire i requisiti di comunicazione applicabili ai Titolari di AIC o MAH durante tale periodo di transizione [15]. I provvedimenti provvisori (interim arrangements) definiscono le tempistiche e la destinazione (EudraVigilance e/o Autorità nazionale competente dello Stato membro in cui si è verificata la reazione) della sottomissione di ciascun ICSR valido ricevuto da HCP e non HCP, oppure emerso dall'analisi della letteratura. Le Autorità competenti degli Stati Membri dell'UE devono assicurare l'inserimento in EudraVigilance dei casi verificatisi nei loro territori. Per evitare la creazione di duplicati, i MAH non devono ri-trasmettere a EudraVigilance le segnalazioni ricevute dalle Autorità competenti europee. Similmente, gli ICSR individuati da EMA, mediante il servizio di monitoraggio della letteratura medica (medical literature monitoring, MLM) vengono inseriti in EudraVigilance unicamente dal personale MLM stesso.

Considerando i suddetti criteri di segnalazione (riepilogati nella **Tabella 1**), emerge che le principali differenze tra la legislazione statunitense e quella europea sono le seguenti:

- La prevedibilità di una reazione ("expectedness") influenza le modalità di segnalazione negli USA, mentre nell'UE è la "seriousness" a definire le modalità di reporting.
- Nell'UE, i MAH devono sottomettere tutti gli ICSR *domestic*, sulla base di tempistiche influenzate dalla "seriousness"; negli Stati Uniti devono essere sottomessi solamente gli ICSR *domestic* gravi e inattesi ("serious and unexpected"), come 15-days alert report.
- Ad EMA devono essere inviati tutti i casi gravi verificatisi in Paesi extra-UE, mentre a FDA solamente i casi foreign gravi e inattesi.

Tabella 1 Tempistiche di reporting per gli ICSR in USA e UE.

TIDO DI DEDODT	REQUISITI DI SOTTOMISSIONE PREVISTI NEGLI USA		REQUISITI DI SOTTOMISSIONE PREVISTI IN UE		
TIPO DI REPORT	Domestic	Foreign	Domestic	Foreign	
Grave inatteso	15-days alert report	15-days alert report	report entro 15 giorni	report entro 15 giorni	
Grave atteso	da inserire nei report periodici*	N/A	report entro 15 giorni	report entro 15 giorni	
Non grave inatteso	da inserire nei report periodici*	N/A	report entro 90 giorni	N/A	
Non grave atteso	da inserire nei report periodici*	N/A	report entro 90 giorni	N/A	

^{*}Trasmesso a EudraVigilance e/o Autorità nazionale competente in base agli *interim arrangments* [15].

Inoltre, esistono differenze anche nei criteri di segnalazione per i casi di mancanza di efficacia. I Lack of Efficacy (LOE) only reports sono ICSR che riportano l'inefficacia di un trattamento farmacologico come unico ADE (ad esempio una paziente che rimane incinta durante una terapia contraccettiva orale). I LOE only report sono considerati non expedited dalla legislazione della FDA, mentre sono considerati expedited (15 giorni sia gravi che non gravi, come da GVP modulo VI, VI.C.6.2.3.4) da EMA, qualora riguardino "medicinali utilizzati in condizioni critiche o nel trattamento di malattie che mettano a repentaglio la vita del paziente, vaccini o contraccettivi", da GVP module VI, VI.B.6.4. I LOE only reports che, dopo un giudizio clinico, non soddisfino questi criteri, dovrebbero essere discussi solo nei rapporti di sicurezza periodici anche nell'UE. Nell'UE, i casi di sovradosaggio, abuso, uso off-label, uso improprio (misuso), esposizione professionale o medication error non devono essere segnalati come ICSR se non sono associati a ADE, nel qual caso devono essere riportati come ICSR con una tempistica dipendente dalla loro gravità. Ad ogni modo, tutti i casi di sovradosaggio, abuso, uso off-label, uso improprio (misuso), esposizione professionale e medication error devono essere discussi nei rapporti di sicurezza periodici. Anche negli Stati Uniti, tali casi, quando associati ad ADE, devono essere riportati in base alla "seriousness" e alla "expectedness", al pari degli altri ICSR.

Per trasmettere un ICSR a FDA, bisogna utilizzare uno specifico modulo disponibile on-line sul sito web di MedWatch, il programma di segnalazione di eventi avversi di FDA istituito nel 1993 per raccogliere dati di farmacovigilanza. Il modulo da utilizzare dipende dall'identità del segnalatore: il modulo MedWatch 3500 è per gli HCP, il MedWatch 3500 A è destinato ai MAH, mentre il MedWatch 3500 B è una versione semplificata destinata ai consumatori. La sottomissione volontaria può essere effettuata elettronicamente da HCP e consumatori sul sito web MedWatch (www.fda. gov/Safety/MedWatch/) o utilizzando il portale di segnalazione Safety Reporting Portal (SRP, https://www.safetyreporting.hhs.gov/). Alternativamente, le segnalazioni volontarie possono essere effettuate telefonicamente, o inviando il modulo MedWatch 3500 per posta o via fax. Viceversa, le sottomissioni obbligatorie devono essere effettuate dai MAH esclusivamente in modalità elettronica, trasmettendo l'ICSR in formato .xml tramite il gateway ESG (Electronic Submissions Gateway) (www.fda.gov/ForIndustry/ ElectronicSubmissionsGateway/) oppure tramite SRP. II software eSubmitter, distribuito da FDA, consente di convertire facilmente i moduli MedWatch 3500 A in file .xml e viceversa. Tutti gli ICSR inviati a FDA da qualsiasi segnalatore vengono raccolti nel database FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) che rappresenta la controparte statunitense di EudraVigilance che, come detto in precedenza, è il database utilizzato da EMA per raccogliere gli ICSR. Per trasmettere a EudraVigilance un ICSR, le Autorità competenti nazionali (NCA) e i MAH devono utilizzare il modulo EVPM (EudraVigilance Post-Authorisation Module), mentre gli HCP e i consumatori non possono inviare segnalazioni direttamente a EudraVigilance, ma seguire le modalità di reporting messe a disposizione dalla loro NCA. È importante sottolineare come gli ICSR inviati elettronicamente debbano rispettare gli standard per la trasmissione elettronica specificati nella linea guida E2B della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (International Conference on Harmonisation o ICH) sia negli Stati Uniti che nell'UE. I titolari di prodotti medicinali approvati negli Stati Uniti devono mantenere traccia di tutti gli ADE a essi noti, compresi i dati grezzi e ogni elemento della corrispondenza relativa a tali esperienze avverse, per un periodo di 10 anni. La non conformità con le normative di farmacovigilanza va incontro a sanzione, in particolare nel riferimento

normativo si dice che: "Se un *applicant* non riesce a gestire e trasmettere i *safety reports* secondo quanto previsto dalle normative, FDA può procedere alla sospensione o al ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per i prodotti autorizzati in UE, i dati relativi agli ICSR devono essere conservati finché il prodotto è autorizzato e per almeno 10 anni dopo la scadenza dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Occasionalmente le Autorità possono richiedere di protrarre la conservazione della documentazione anche per un periodo più lungo [8].

Rapporti periodici di sicurezza

Oltre alla sottomissione dei 15-days alert reports, FDA richiede ai MAH di presentare dei rapporti periodici di sicurezza per ciascuno dei prodotti autorizzati negli USA. Tali report, che prendono il nome di PADER (Periodic Adverse Drug Experience Reports), devono essere sottomessi ad intervalli trimestrali per i primi 3 anni dalla data di approvazione del farmaco e, successivamente, ad intervalli annuali. I rapporti trimestrali devono essere presentati entro 30 giorni di calendario dalla chiusura del trimestre, mentre i rapporti annuali devono essere presentati entro 60 giorni di calendario dalla data di anniversario dell'approvazione del farmaco a cui si riferiscono. Devono essere inclusi nei PADER tutti gli expedited reports, ovvero i casi gravi e inattesi provenienti sia da segnalazioni spontanee che dalla letteratura, e verificatisi sia negli Stati Uniti (domestic) che negli altri Paesi in cui i prodotti sono autorizzati (foreign). Nei PADER non è richiesto di inserire un 15-day alert report per un ADE ottenuto in uno studio post-marketing nazionale, a meno che non si ritenga che esista una possibilità ragionevole che il farmaco sia causa dell'evento avverso. Per quanto riguarda i non-expedited reports (ovvero gli ICSR gravi ed attesi o non gravi), il PADER deve includere solo quelli spontanei, verificatisi in USA (domestic). Infatti, nel 21 CFR 314.80 si afferma che: "La segnalazione periodica, fatta eccezione per le informazioni relative ai 15-day alert reports, non si applica alle informazioni sugli eventi avversi ottenuti nel corso di studi post-marketing, pubblicati in letteratura o verificatisi all'estero". La legislazione definisce, inoltre, con precisione la struttura dei PADER che devono contenere le seguenti

- Section one: Narrative summary and analysis contenente un riepilogo discorsivo e una breve analisi delle informazioni ottenute nel periodo a cui si riferisce il PADER, e in particolare degli expedited reports sottomessi durante tale periodo.
- Section two: Narrative of actions taken contenente una discussione delle azioni
 eventualmente intraprese durante il periodo di riferimento per ragioni di sicurezza, sulla base degli ADE riportati. Queste azioni possono includere cambiamenti
 nell'etichettatura, sospensione, revoca o mancato prolungamento/rinnovo dell'autorizzazione al commercio, restrizioni alla distribuzione del prodotto, terminazione
 anticipata o sospensione di sperimentazioni cliniche, azioni di regolatorie intraprese da autorità estere e comunicazioni di nuove informazioni sulla sicurezza.
- Section three: Index line listing of FDA Form 3500A.
- Section four: FDA Form 3500A.

I moduli FDA 3500A dovrebbero essere forniti per tutti i reports nazionali spontanei. Tuttavia è possibile presentare a FDA una richiesta di esenzione dalla presentazione dei moduli FDA 3500A relativi agli ICSR non gravi ed attesi. I PADER devono essere presentati nel formato elettronico eCTD (*Common Technical Document*) utilizzando il portale ESG. Inoltre, i *non 15-day alert reports* discussi nei PADER devono essere sottomessi elettronicamente, in formato.xml, in accordo alle tempistiche previste per il PADER corrispondente.

La controparte europea dei PADER è rappresentata dagli PSUR (*Periodic safety update report*), che devono essere redatti e sottomessi conformemente alle normative vigenti (direttiva 2001/83/CE, regolamento 726/2004/UE e regolamento di esecuzione della Commissione 520/2012/UE) e tenendo conto delle indicazioni riportate nel modulo VII delle GVP.

PADER e PSUR sono accomunati dagli scopi basilari che si prefiggono. Entrambi i documenti, infatti, sono finalizzati a valutare se le informazioni emergenti circa la sicurezza dei medicinali siano conformi alle conoscenze pregresse e coerenti con il profilo beneficio/rischio noto, e riassumono le nuove informazioni di sicurezza che

possano avere un impatto su tale profilo. Tuttavia, esistono diverse differenze importanti tra questi due tipi di report periodici. Gli PSUR contengono un maggior numero di informazioni rispetto ai PADER e hanno una struttura più complessa che si articola in 19 sezioni:

- Introduction.
- Worldwide marketing authorisation status.
- Actions taken in the reporting interval for safety reasons.
- Changes to reference safety information.
- Estimated exposure and use patterns.
- Data in summary tabulations.
- Summaries of significant findings from clinical trials during the reporting interval.
- Findings from non-interventional studies.
- Information from other clinical trials and sources.
- Non-clinical data.
- Literature.
- Other periodic reports.
- Lack of efficacy in controlled clinical trials.
- Late-breaking information.
- Overview of signals: new, ongoing, or closed.
- Signal and risk evaluation.
- Benefit evaluation.
- Integrated benefit-risk analysis for authorised indications.
- Conclusions and actions.

Le principali differenze tra PADER e PSUR sono riassunte nella Tabella 2.

Tabella 2 Confronto tra le principali caratteristiche di PADER e PSUR.

PADER	PSUR
Approvati solo da FDA	Accettati dalla maggior parte delle Autorità Regolatorie Nazionali (comprese FDA, Health Canada ed Autorità Regolatorie degli Stati membr dell'UE).
Includono: expedited reports spontanei e da letteratura (sia domestic che foreign), domestic non-expedited reports spontanei. Non includono: tutti i foreign non expedited reports, i domestic non expedited reports da letteratura o da studi post-marketing. I report domestic non gravi possono essere omessi su richiesta.	Includono tutti i report ricevuti, indipendentemente da luogo e fonte di provenienza, gravità e prevedibilità.
Tutti i singoli ICSR vengono descritti tramite <i>case narrative</i> e <i>clinical assesment</i> .	I singoli case narrative devono essere inclusi nello PSUR solo nei casi in cui siano utili all'analisi scientifica di particolari segnali o problematiche di sicurezza. Tuttavia, nell'ambito della valutazione dei segnali di sicurezza, deve essere fornita una valutazione clinica di casi importanti o esemplificativi.
Al fine di valutare il rapporto beneficio/rischio, vengono analizzati i dati raccolti nell'intervallo di tempo a cui si riferisce il PADER.	Al fine di valutare il rapporto beneficio/rischio, vengono analizzati sia i dati raccolti nell'intervallo di tempo a cui si riferisce lo PSUR che I dati cumulativi relativi alla vita del/i prodotto/i.
Non includono una sezione specificamente dedicata alla valutazione del beneficio.	Includono una sezione specificamente dedicata alla valutazione del beneficio ed all'analisi integrata del rapporto beneficio/rischio.
Non richiedono di stimare l'esposizione al prodotto.	Richiedono di stimare l'esposizione al prodotto sulla base dei dati derivanti da trials clinici ed esperienze di mercato.
Vengono sottomessi su base trimestrale per i primi 3 anni dall'approvazione del farmaco e, successivamente, su base annuale.	Vengono sottomessi ogni 6 mesi per 2 anni, poi annualmente per altri 2 anni e poi ogni 3 anni o in base alle tempistiche sancite nella EURD list.
Bisogna redigere un PADER per ciascun prodotto autorizzato negli USA.	Tutti i prodotti contenenti il medesimo principio attivo (o la medesima combinazione di principi attivi) vengono valutati nello stesso PSUR.
Ciascun PADER viene valutato singolarmente da FDA.	Tutti gli PSUR relativi allo stesso principio attivo vengono sottomessi secondo le stesse tempistiche dai diversi MAH e vengono valutati in maniera collettiva da EMA, tramite la cosiddetta procedura PSUSA (<i>PSUF Single Assessment</i>).
Devono essere redatti e sottomessi sia per i farmaci generici che per le specialità medicinali.	La sottomissione dello PSUR può non essere richiesta per i farmaci generici (autorizzati ai sensi di DIR Art 10(1)) o di uso comune e consolidato (<i>well-established use drugs</i>) (autorizzati ai sensi di DIR Art 10a), in base a quanto specificato nella <i>EURD list</i> .

Applicazione dei reporting criteria di FDA ed EMA: un esempio pratico

Per fornire un esempio dei criteri di segnalazione descritti in precedenza, abbiamo scaricato dal global safety database aziendale di IBI Lorenzini S.p.A. gli ICSR relativi a quattro diversi medicinali, raccolti dall'Azienda durante l'ultimo anno solare. Due di questi prodotti (indicati come A e B) sono antibiotici, mentre gli altri due (A+I e B+I) sono una combinazione degli antibiotici A o B con inibitori di enzimi batterici. A+I, B e B+I sono autorizzati e commercializzati sia negli Stati Uniti che in alcuni Stati membri dell'UE, mentre A è sul mercato solo negli Stati Uniti. Dalla ricerca nel database è emerso un totale di 4 ICSR per A, 35 per A+I, 3 per B e 30 per B+I. Questi ICSR sono stati classificati sulla base della expectedness e della seriousness come segue: grave atteso (GA), grave inatteso (GI), non grave atteso (NGA) e non grave inatteso (NGI) (Figura 2). Gli ICSR provenienti dall'UE sono in numero maggiore rispetto a quelli statunitensi (61 vs 11) e la maggior parte di essi sono NGA (44,3%), mentre la maggior parte degli ICSR degli Stati Uniti è GI (63,6%). Successivamente gli ICSR sono stati classificati anche sulla base della fonte di provenienza, ascrivendoli ad una delle seguenti categorie: casi da HCP o consumatori (HCP/C), casi da Autorità regolatorie (AR), casi di letteratura (Let) e casi da partner contrattuali (PC) (Figura 3). Da questa classificazione è emerso che la maggior parte degli ICSR degli Stati Uniti proviene dalla letteratura (63,6%), mentre la maggior parte degli ICSR dell'UE proviene da HCP/C (68,9%). A tal proposito, va specificato che, per gli ICSR europei, la categoria HCP/C comprende anche i report provenienti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), la banca dati nazionale italiana.

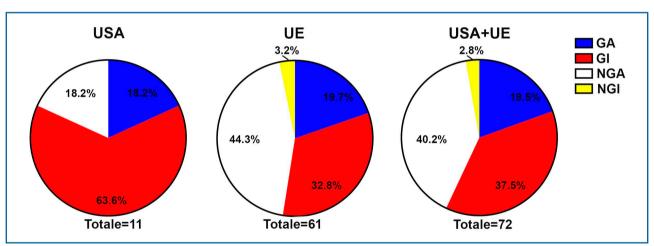


Figura 2 Classificazione degli ICSR esaminati sulla base di *seriousness* ed *expectedness*. GA: grave atteso; GI: grave inatteso; NGA: non grave atteso; NGI: non grave inatteso.

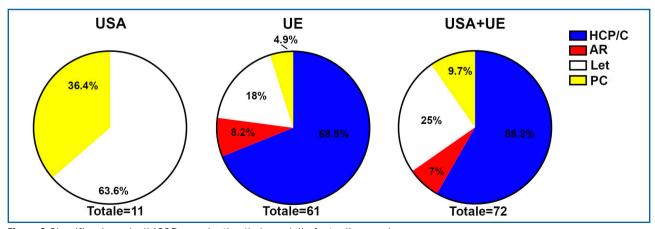


Figura 3 Classificazione degli ICSR esaminati sulla base della fonte di provenienza HCP/C: *Health Care Professionals* o Consumatori; AR: Autorità Regolatoria; Let: Letteratura; PC: Partner Contrattuale.

Come riportato nella **Tabella 3**, i casi che, sulla base dei criteri definiti da FDA, possano definirsi *expedited report*s sono 25, di cui 18 *foreign* e 7 *domestic*. Questi 25 ICSR comprendono tutti i casi gravi inattesi (GI), raccolti e sono stati trasmessi a FDA come *15-days alert report*. Al contrario, tutti i casi gravi attesi (GA), non gravi attesi (NGA) e non gravi inattesi (NGI) domestici ed esteri non sono stati sottomessi a FDA come *expedited report*. Inoltre, oltre ai *report* GI, solo un rapporto ha soddisfatto i criteri di inclusione dei PADER: un caso GA ricevuto da un CP per il farmaco B+I. Infatti, come riportato in precedenza, i casi stranieri non devono essere inclusi nei PADER a meno che non siano GI, mentre i *domestic non-expedited reports* devono esservi inclusi solo se sono segnalazioni spontanee post-marketing (**Figura 4**).

Ai sensi della direttiva 2001/83/CE, articolo 107 (3) e dell'articolo 107 bis (4), tutti i 61 casi europei devono essere trasmessi a EudraVigilance (32 gravi casi entro 15 giorni e i 29 casi non gravi entro 90 giorni). Come discusso in precedenza, la trasmissione a EudraVigilance dei casi ricevuti dalle NCA non deve essere effettuata dal MAH, ma dalla Autorità Regolatoria stessa. I 61 ICSR europei sono stati sottomessi a Eudra-Vigilance e alla NCA dello Stato Membro in cui la reazione è avvenuta, se richiesto [15]. Per quanto riguarda i casi statunitensi, gli 11 ICSR gravi sono stati trasmessi ad Eudra-Vigilance, a differenza dei 4 non gravi (Tabella 3). Tutti i 72 casi devono essere discussi nei rispettivi PSUR (Figura 4).

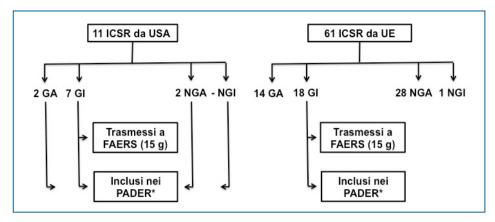
Tabella 3 Sottomissione degli ICSR ad FDA e Eudravigilance.

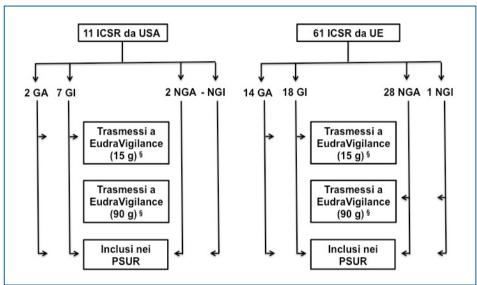
	O	O				
	TRASMESSI A FDA			TRASMESSI A EUDRAVIGILANCE		
Prodotto	Foreign	Domestic	TOT	Foreign§	Domestic§	TOT
Α	N/A	2	2	2	N/A	2
A+I	8	2	10	2	33	35
В	-	-		-	3	3
B+I	10	3	13	5	25	29
TOT	18	7	25	9	61	70

^(§) Trasmesso a EudraVigilance e alla NCA, dove previsto [15].

Secondo le normative statunitensi, i casi GI nazionali sono stati trasmessi a FAERS (entro 15 giorni) e inclusi nei PADER. Anche i report spontanei GA, NGA e NGI sono stati inclusi in PADER: GA, NGA e NGI da letteratura non sono stati inclusi in PADER). Secondo le normative europee, i casi gravi domestici ed esteri sono stati trasmessi ad EudraVigilance (entro 15 giorni), così come quelli non seri domestici (entro 90 giorni).

Figura 4 Rappresentazione schematica riassuntiva del reporting degli ICSR presi in esame. GA: grave atteso; GI: grave inatteso; NGA: non grave atteso; NGI: non grave inatteso.
§Trasmesso a EudraVigilance e alla NCA, dove previsto [15].





Discussione

Negli ultimi anni le legislazioni europea e statunitense stanno imponendo un'intensificazione delle attività di farmacovigilanza, promuovendo al contempo un passaggio da un approccio passivo ad un approccio proattivo [1]. Per gestire al meglio i dati sulla sicurezza dei medicinali a livello globale, semplificare le attività svolte dai MAH ed aumentare l'efficacia complessiva della farmacovigilanza, è in corso un tentativo di armonizzazione dei sistemi di farmacovigilanza a livello internazionale. La Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici per uso umano (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) ha elaborato linee guida di farmacovigilanza per i medicinali approvati negli Stati Uniti, in UE e in Giappone [16]. In materia di farmacovigilanza, gli stati che aderiscono alla ICH utilizzano un approccio metodologico comune, basato sulla presenza di un organismo di regolamentazione, su sorveglianza post-marketing e piani di gestione dei rischi e sulla ricerca post-approvazione [17]. Tuttavia, esistono ancora importanti differenze tra Stati Uniti e UE nella valutazione del profilo di sicurezza dei medicinali. Basti pensare che alcuni medicinali non sono stati autorizzati o sono stati ritirati dal mercato per motivi di sicurezza negli Stati Uniti, ma non in Europa, come l'antinfiammatorio etoricoxib e l'antiparkinsoniano pergolide. Inoltre, le ADR elencate negli stampati (SmPC e Patient information leaflet o PIL) USA sono spesso diverse da quelle riportate nei corrispettivi stampati europei [18].

Dalla presente analisi emergono inoltre diverse differenze tra i criteri di segnalazione definiti da FDA e quelli definiti da EMA. L'approccio di EMA sembra essere più cauto e conservativo rispetto a quello adottato da FDA. Infatti, secondo la legislazione

statunitense, solo gli ICSR GI devono essere trasmessi obbligatoriamente al database FAERS, mentre EMA prescrive di trasmettere a EudraVigilance tutte gli ICSR nazionali e quelli stranieri se gravi, indipendentemente dalla prevedibilità. Tuttavia vi sono anche importanti analogie nella gestione dei *safety reports* tra Stati Uniti e UE: i criteri per definire ADE/ADR, la loro gravità e prevedibilità sono gli stessi e gli ICSR vengono redatti secondo gli standard ICH E2B (R2) sia per la sottomissione a FAERS che per quella a EudraVigilance.

Per quanto riguarda i rapporti di sicurezza periodici, la differenza tra i due sistemi di FV è ancor più consistente. Gli PSUR presentano più sezioni rispetto ai PADER e devono contenere un maggior numero di informazioni sulla sicurezza e l'efficacia dei medicinali. Inoltre, per la valutazione del rapporto rischio/beneficio, gli PSUR analizzano sia i dati cumulativi che quelli dell'intervallo temporale a cui si riferiscono. tenendo conto di tutte le informazioni ricevute da qualsiasi fonte, come studi clinici e post-marketing (che consentono anche di stimare l'esposizione teorica dei pazienti ai farmaci), rapporti di sicurezza e efficacia della letteratura, ecc. Al contrario, nei PADER le considerazioni relative al profilo rischio/beneficio dei medicinali si basano solo sull'analisi di alcuni tipi di ICSR (expedited report domestic e foreign e non expedited report spontanei nazionali), escludendo gli altri (non expedited report spontanei nazionali stranieri, non expedited report da letteratura, ecc.). In generale, gli PSUR attribuiscono maggiore importanza alla caratterizzazione globale del profilo rischio/ beneficio dei medicinali, mentre i PADER sono più focalizzati sull'analisi dei rapporti di sicurezza inclusi. Sia gli PSUR che i PADER includono una discussione sulle azioni eventualmente intraprese per motivi di sicurezza durante il periodo di riferimento, ma esistono importanti differenze nella loro valutazione da parte delle Autorità competenti. È necessario presentare un PADER per ogni prodotto medicinale approvato negli Stati Uniti, con una tempistica dipendente dalla data di approvazione, e ogni PADER viene valutato individualmente da FDA. Al contrario, ogni MAH deve includere nello stesso PSUR le informazioni relative a tutti i medicinali di cui è titolare di AIC e contenenti lo stesso principio attivo. Tutti gli PSUR relativi allo stesso principio attivo sono presentati con la stessa tempistica da parte dei diversi MAH e vengono valutati collettivamente da EMA tramite la cosiddetta procedura PSUSA (PSUR Single Assessment), che coinvolge tutti i principi attivi autorizzati in più di uno Stato Membro. L'approccio adottato da EMA permette una valutazione globale della sicurezza di un principio attivo, più completa ed efficace rispetto a quanto richiesto in USA, poiché consente di valutare contemporaneamente i dati forniti da tutti i diversi MAH. È importante sottolineare, comunque, che gli PSUR possono essere presentati in sostituzione di PADER anche negli Stati Uniti, riducendo la quantità di lavoro per i MAH che siano titolari di prodotti commercializzati sia nell'UE che negli Stati Uniti.

In conclusione, possiamo affermare che i requisiti di segnalazione adottati nell'UE e negli Stati Uniti presentano analogie importanti ma anche alcune differenze significative. Le attività di farmacovigilanza richieste da FDA risultano meno impegnative per le aziende farmaceutiche ma se le differenze tra la legislazione statunitense e quella dell'UE possano influenzare la valutazione della sicurezza dei medicinali rimane un problema aperto che richiederà studi complessi e articolati per essere affrontato.

Bibliografia

- [1] Montanari Vergallo G. Recent Developments in EU and US Pharmacovigilance Legislation. J Pharmacovigilance. 2013; 1(2).
- [2] FDA website (www.fda.gov)
- [3] CFR Title 21, section 314.80 (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=314.80)
- [4] CFR Title 21, section 314.98 (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.98)
- [5] Providing Postmarketing Periodic Safety Reports in the ICH E2C(R2) Format Guidance for Industry (https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm346564.pdf)
- [6] Regulation 1235/2010/EU (http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/fu
- [7] Directive 2010/84/EU (http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf)
- [8] Commission Implementing Regulation N°520/2012 (http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2012_520/ reg_2012_520_en.pdf)
- [9] GVP Module VI "Management and reporting of adverse reactions to medicinal products" (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf)
- [10] GVP Module VII "Periodic safety update report" (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142468.pdf)

- [11] CFR Title 21, section 312.32 (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.32)
- [12] CFR Title 21, section 314.81 (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.81)
- [13] Regulation 726/2004/EC (http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf)
- [14] Directive 2001/83/EC (http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)
- [15] EMA/411742/2015 Rev. 9 reporting requirements of individual Case Safety Reports (ICSR) applicable to marketing authorization holders during the interim period (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127657.pdf)
- [16] ICH Harmonized Tripartite Guideline Pharmacovigilance Planning E2E (2004) (https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf)
- [17] Faden LB, Milne CP. Pharmacovigilance activities in the United States, European Union and Japan: harmonic convergence or convergent evolution? Food Drug Law J. 2008; 63: 683-700.
- [18] Cornelius VR, Liu K, Peacock J, Sauzet O. Variation in adverse drug reactions listed in product information for antidepressants and anticonvulsants, between the USA and Europe: a comparison review of paired regulatory documents. *BMJ Open.* 2016; 6: e010599.