

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 10 • Numero 1 • Marzo 2018

RASSEGNE

**Pubblicazione di segnali di rischio:
contenuto e strategie di comunicazione**

**Nuovi criteri dell'Agenzia Italiana del Farmaco
per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica**

ARTICOLO ORIGINALE

**Introduzione della nuova vaccinazione HPV Nona-Valente in Italia:
rassegna della letteratura esistente, valutazioni economiche
complete e clinical trial**

RECENSIONI DALLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA



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

Direttore responsabile
Paolo E. Zoncada

Segreteria di Redazione
Manuela Casula
Elena Loggia
Via Balzaretti, 9
20133 Milano
E-mail: segreteria@sefap.it
Tel 02 5031 8259

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 10 • Numero 1 • Marzo 2018

Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
Pubblicazione di segnali di rischio: contenuto e strategie di comunicazione 5
Marco Tuccori

Nuovi criteri dell'Agenzia Italiana del Farmaco per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica
Marco Morina, Gianfranco Canti, Francesco Damele, Miryana Dobrev, Katia Massaroni, Francesco Scaglione, Marco Angelo Scatigna 11
- ▶ **ARTICOLO ORIGINALE**
Introduzione della nuova vaccinazione HPV Nona-Valente in Italia: rassegna della letteratura esistente, valutazioni economiche complete e clinical trial 15
Paola De Compadri
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
▶ **Ritiro dal mercato di farmaci analgesici a causa di reazioni avverse**
▶ **Appropriatezza della prescrizione di statine nel paziente anziano**
▶ **Possibili effetti pleiotropici degli inibitori SGLT2 sulle alterazioni cardio e cerebrovascolari in soggetti con ipertensione resistente** 30
Elena Tragni, Manuela Casula 36
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA**

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 - Pharmservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

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

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari

Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

Cari colleghi,

questo primo numero del GIFF 2018 vi propone due interessanti rassegne. L'articolo di Tuccori affronta modalità e strategie per la comunicazione dei segnali di rischio associati ai farmaci, un processo estremamente delicato specialmente nell'ottica delle possibili conseguenze sull'approccio alle terapie da parte della popolazione. Il secondo contributo, di Morina et al., analizza il nuovo algoritmo di AIFA per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica, contestualizzando il ruolo della effettiva domanda di salute, del valore terapeutico aggiunto e della forza delle evidenze disponibili.

La rivista ospita il contributo originale di De Compadri, che approfondisce la nuova vaccinazione HPV nonavalente sulla base delle evidenze dalla letteratura, sia per quanto riguarda l'efficacia riscontrata dai trial clinici, sia per quanto concerne i risvolti economici.

Infine, in questo numero, nell'angolo dedicato al Master e al Corso di Perfezionamento in Farmacovigilanza, viene presentato uno degli elaborati conclusivi del Corso; l'articolo descrive il ruolo del farmacista clinico nella prevenzione dei medication errors, inquadrando il problema anche nell'ottica delle Raccomandazioni Ministeriali riguardanti la gestione del farmaco e illustrando alcuni episodi esemplificativi raccolti presso il Punto di Distribuzione Farmaci della UOSA Farmacia Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese.

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

PUBBLICAZIONE DI SEGNALI DI RISCHIO: CONTENUTO E STRATEGIE DI COMUNICAZIONE

Publication of signals of risk: contents and communication strategies

Marco Tuccori^{1,2}

¹Sezione Dipartimentale Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana;

²Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Toscana

Keywords

Signal
Pharmacovigilance
Drug-related risk
Adverse drug events
Risk communication

Abstract

Communication is an important step in risk minimization processes, especially when it deals with drug-related risk. The perception that something is being without control or that is uncertain is a critical issue in the risk communication and it may contribute to the rise of the fear about something we do not have full understood. Guidelines for an effective risk communication have been issues. Less is known about when and how communicating a "signal". In this article, we provide an Italian example of critical communication of a signal and we attempt an analysis of what are the key elements to consider when a signal must be communicated and which information should be included in the message.

Introduzione

Secondo il CIOMS Working Group VIII, un segnale può essere definito come "un'informazione che origina da una o più fonti (compresi osservazioni ed esperimenti) che suggerisce una nuova potenziale associazione, o un nuovo aspetto di una associazione nota, tra un trattamento e un evento o una serie di eventi correlati tra loro, dannosi o benefici, che siano valutati avere una probabilità sufficiente da giustificare una azione di verifica".

L'analisi del segnale è una pratica compresa nelle attività di Farmacovigilanza che spesso viene effettuata su database di segnalazioni spontanee di reazioni avverse a farmaco, finalizzata all'individuazione precoce di rischi correlati all'uso dei farmaci. Inizialmente questa pratica consisteva nella valutazione delle segnalazioni caso per caso, assegnando una priorità ai cluster di coppie farmaco-reazione (ad esempio almeno tre segnalazioni di un problema medico specifico per il quale si sospetta che un farmaco possa essere la causa) che fossero clinicamente rilevanti per la loro gravità o perché poco note o sconosciute [1]. Ogni cluster di segnalazioni veniva valutato da esperti che assegnavano una probabilità al ruolo causale del farmaco per gli eventi segnalati, spesso sulla base di criteri più o meno codificati [2].

In seguito, è stato introdotto un approccio in grado di prioritizzare più efficacemente questo processo, individuando dei cluster di segnalazione che avevano una frequenza significativamente superiore da un punto di vista statistico rispetto ad uno standard, che di solito è il numero di segnalazioni di quell'evento per tutti i farmaci all'interno della banca dati [3-7]. Questo approccio è chiamato studio di disproporzione ed è fortemente influenzato dai parametri di definizione del segnale (ad esempio il numero minimo di report che identificano il segnale) e dalla natura del database che genera il segnale stesso (ad esempio il database di un intero sistema sanitario nazionale rispetto a quello di una azienda farmaceutica). In altre parole, questo numero inatteso di segnalazioni non indica necessariamente una reale associazione causale tra un farmaco e un evento avverso, ma semplicemente riflette una anomalia nella segnalazione spontanea di quell'evento per quel farmaco che può essere spiegata in molti modi alternativi alla effettiva associazione [8, 9]. Ad esempio, per effetto del cosiddetto bias di notorietà, quando una sospetta associazione tra farmaco e reazione avversa viene portata al centro del dibattito mediatico, l'attenzione dei segnalatori si concentra su di essa, determinando un picco di segnalazione che può generare una "disproporzione" nella banca dati [10].

Corrispondenza: Marco Tuccori, Scuola Medica - SD Monitoraggio Reazioni Avverse ai Farmaci.
Via Roma 55, 56126 Pisa. E-mail: m.tuccori@ao-pisa.toscana.it

Una volta generati in questo modo, i segnali (intesi come una semplice disproporzione nella banca dati) devono solitamente essere confermati attraverso due passaggi chiave: il primo concerne la verifica della plausibilità clinica e biologica della associazione tra farmaco ed evento avverso, il secondo consiste nella verifica farmacoepidemiologica che si effettua di norma (ma non sempre è possibile) tramite robusti studi osservazionali [2-8].

La definizione di segnale è successivamente evoluta con l'evolvere della Farmacovigilanza stessa e, in accordo con quanto stabilito dal *CIOMS Working Group VIII*, un segnale può essere definito come “un'informazione che origina da una o più fonti (compresi osservazioni ed esperimenti) che suggerisce una nuova potenziale associazione, o un nuovo aspetto di una associazione nota, tra un trattamento e un evento o una serie di eventi correlati tra loro, dannosi o benefici, che siano valutati avere una probabilità sufficiente da giustificare una azione di verifica” [11].

Di norma quindi il processo di analisi del segnale, da qualsiasi fonte provenga, produce una informazione che deve essere gestita dall'autorità regolatoria per prendere decisioni in merito a possibili azioni volte alla minimizzazione del rischio (**Figura 1**).

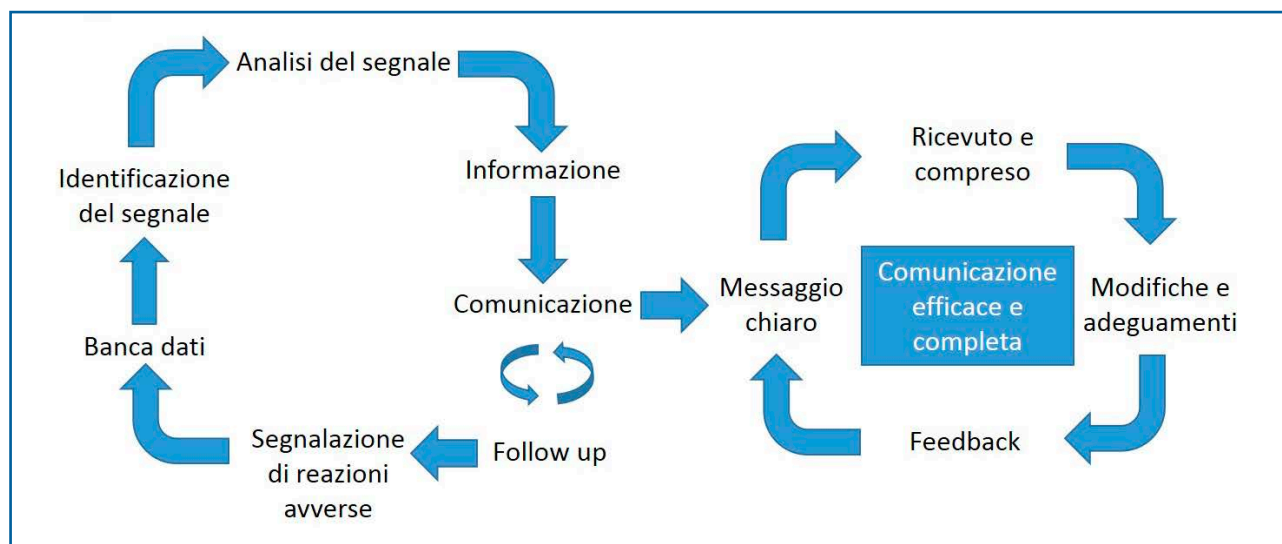


Figura 1 L'informazione che deriva dal segnale e la sua comunicazione. *Modificato da Edwards, 2012 [12]*

La gestione dell'informazione comprende anche la sua comunicazione, un processo estremamente delicato in relazione a quelle che possono essere le sue conseguenze sulla popolazione [12]. In particolare ci possono essere ripercussioni rilevanti sul piano sanitario soprattutto per i trattamenti il cui esito dipende molto dalla *compliance* del paziente, come accade ad esempio per i vaccini [13].

Sebbene la comunicazione di un segnale di rischio sia disciplinata dalle regole generali della comunicazione del rischio, gli elementi di incertezza che possono caratterizzare il segnale meritano una riflessione. In questo articolo viene approfondito il tema della comunicazione del segnale di rischio attraverso un esempio reale e con particolare enfasi a quelli che sono gli elementi chiave da considerare e i contenuti.

Esempio di comunicazione critica del segnale: il “caso Fluad”

Un esempio di come la comunicazione di un segnale possa avere ripercussioni sull'opinione pubblica tali da minare la credibilità di un intero sistema sanitario è quella del cosiddetto “caso Fluad” che si è verificato proprio in Italia [14]. Fluad è un vaccino antiinfluenzale trivalente adiuvato con MF59C.1 approvato in Europa nel 1997. Durante la campagna vaccinale 2014-2015 vennero distribuite circa 4 milioni di dosi di questo vaccino in Italia. Il 27 novembre 2014 l'Agenzia Italiana del Farmaco comunicò il ritiro di due lotti di questo vaccino come misura precauzionale in ragione di 3 decessi avvenuti nelle 48 ore successive alla vaccinazione (testo del comunicato riportato nel **Box 1**) [15].

In Italia, la vicenda FLUAD dimostra come una comunicazione di sicurezza possa essere amplificata dai media, con conseguenze critiche sulla percezione del rischio nella popolazione, tali da condizionarne in modo rilevante le scelte. È pertanto cruciale che i messaggi chiave siano veicolati attraverso appropriati canali di comunicazione, ritagliati su misura in base al target audience e trasmessi in maniera chiara e puntuale.

Box 1: Comunicazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 27/11/2014.**AIFA dispone il divieto di utilizzo per due lotti del vaccino antinfluenzale FLUAD**

A seguito delle segnalazioni di quattro eventi avversi gravi o fatali, verificatisi in concomitanza temporale con la somministrazione di dosi provenienti dai due lotti 142701 e 143301 del vaccino antinfluenzale FLUAD della Novartis Vaccines and Diagnostics s.r.l., in attesa di disporre degli elementi necessari, tra i quali l'esito degli accertamenti sui campioni già prelevati, per valutare un eventuale nesso di causalità con la somministrazione delle dosi dei due lotti del vaccino, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha disposto, a titolo esclusivamente cautelativo, il divieto di utilizzo di tali lotti.

L'AIFA invita i pazienti che abbiano in casa confezioni del vaccino FLUAD a verificare sulla confezione il numero di lotto e, se corrispondente a uno di quelli per i quali è stato disposto il divieto di utilizzo, a contattare il proprio medico per la valutazione di un'alternativa vaccinale.

L'AIFA specifica inoltre che i tre eventi ad esito fatale hanno avuto esordio entro le 48 ore dalla somministrazione delle dosi dei due lotti del vaccino

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aifa-dispone-il-divieto-di-utilizzo-due-lotti-del-vaccino-antinfluenzale-fluad> (ultimo accesso 22/03/2018)

Sebbene la crisi che scaturì da questa comunicazione abbia avuto una durata relativamente breve (già il 3 dicembre il *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* - PRAC - dell'Agenzia Europea dei Medicinali concludeva che non c'era evidenza alcuna che il Fluvad avesse causato i decessi segnalati), l'informazione distorta dai media ebbe un impatto negativo sulle somministrazioni del vaccino, con conseguente riduzione delle coperture vaccinali per la stagione influenzale da parte di tutte le regioni italiane [16].

L'analisi di questa vicenda e dei suoi aspetti critici è stata discussa accuratamente da Levi et al. [14]. Tutti i decessi si erano verificati tra il 12 e il 18 novembre. Il primo caso fatale si era verificato in Sicilia dove un uomo di 68 anni, un'ora dopo essere stato vaccinato dal suo medico di famiglia, aveva sviluppato dolore toracico e rapida perdita di coscienza. Il decesso era avvenuto poco dopo, nonostante i tentativi di rianimazione. Gli altri due decessi, di un 87enne in Sicilia e di una 79enne in Molise, si erano verificati 48 ore dopo la vaccinazione ed entrambi a causa di un'infezione acuta del sistema nervoso centrale. Due dei tre pazienti deceduti avevano co-morbilità importanti. Nei giorni successivi al ritiro dei due lotti si registrò un picco di segnalazioni di decesso, fino a 13 casi distribuiti in 8 regioni. Il primo dicembre i test preliminari dell'Istituto Superiore di Sanità riferirono che non erano presenti contaminazioni e che il prodotto era conforme agli standard di qualità. Il 4 dicembre il PRAC esclude un ruolo causale del vaccino nei decessi. Il 23 dicembre l'Istituto Superiore di Sanità confermò la sicurezza dei lotti ritirati ed il loro ritorno sul mercato [14].

Secondo le linee guida di farmacovigilanza un singolo caso di evento avverso grave può essere sufficiente a predisporre una misura regolatoria importante come quella di ritirare un lotto di farmaco o vaccino. Tuttavia la plausibilità biologica, la presenza di patologie concomitanti, di fattori di rischio e di evidenze originate da precedenti esperienze di allerta devono essere attentamente ponderate prima di prendere una decisione [14]. Inoltre, questi stessi fattori diventano elementi obiettivi d'informazione nel momento in cui questa decisione deve essere comunicata. Infatti, per quanto si faccia attenzione a sottolineare l'incerta relazione causale, come nel caso "FLUAD", la mancanza di un razionale biologico e/o di una descrizione clinica dei casi (comprese le cause di decesso) e/o di un dato epidemiologico che confermi la frequenza inattesa dell'evento, possono alimentare la paura nella popolazione. Ad esempio, il numero di decessi segnalati era comunque conforme a quelli che si verificano ogni giorno per puro caso (cioè senza alcun nesso di causalità con la vaccinazione) nella finestra temporale delle 48 ore successive alla somministrazione del vaccino in Italia durante la campagna vaccinale antinfluenzale, stimato a 15-20 individui nella fascia di età superiore a 65 anni [17].

La copertura mediatica intensa ha amplificato il panico non solo nei cittadini ma anche negli operatori sanitari [17, 18]. Questi ultimi, in assenza di una comunicazione che chiarisse le caratteristiche cliniche dei decessi che avevano determinato il ritiro dei lotti e per difendersi da eventuali responsabilità, hanno iniziato a segnalare decessi verificatisi anche diverso tempo dopo l'immunizzazione, anche quando il nesso di causalità era decisamente sfavorevole ad una responsabilità del vaccino e più spesso attribuibile alle condizioni precarie dei pazienti. Gli effetti diretti di questa comunicazione sulla campagna vaccinale sono stati rilevanti (copertura vaccinale crollata del 12,3% nei soggetti di età >65 anni rispetto alla stagione precedente). Come conseguenza, la stagione 2014/2015 ha registrato 485 ricoveri per influenza grave e 160 decessi correlati all'influenza; un quadro peggiore si era registrato solo nella stagione della pandemia 2009-2010 (592 casi gravi e 204 decessi). Anche se questa situazione era parzialmente attribuibile al ceppo A(H3N2) selezionato per il vaccino, che si è rivelato poi diverso da quello circolato nell'emisfero boreale in quella stagione, è molto probabile che una responsabilità non trascurabile possa essere attribuita alla brusca riduzione della copertura vaccinale [14].

La vicenda FLUAD dimostra come una comunicazione di sicurezza possa essere amplificata dai media con conseguenze critiche sulla percezione del rischio nella popolazione, tali da condizionarne in modo rilevante le scelte. È pertanto cruciale che i messaggi chiave siano veicolati attraverso appropriati canali di comunicazione, ritagliati su misura in base al *target audience* e trasmessi in maniera chiara e puntuale.

Comunicare i segnali di rischio

La comunicazione del rischio, per essere efficace e completa, deve essere formulata in maniera chiara, ricevuta e compresa dai destinatari e produrre un cambiamento immediato nel loro comportamento.

La comunicazione del rischio, per essere efficace e completa, deve essere formulata in maniera chiara, ricevuta e compresa dai destinatari e produrre un cambiamento immediato nel loro comportamento, quest'ultimo verificabile attraverso un *feedback* o attraverso degli indicatori [12]. Come abbiamo visto nell'esempio precedente, il comportamento della popolazione in relazione alla comunicazione è fortemente condizionato, anche in senso negativo, dal contenuto e dalla forma della comunicazione stessa [18]. Questo vale anche per il segnale di rischio, con i dovuti accorgimenti.

Nel processo di comunicazione del segnale è importante identificare alcuni elementi chiave che devono essere analizzati separatamente e accuratamente. Questi elementi comprendono:

- priorità (è necessario comunicare il segnale?)
- obiettivo (perché devo comunicare il segnale?)
- destinatari (a chi devo comunicare il segnale?)
- contenuto (come devo comunicare il segnale?)

Priorità

La decisione o meno se comunicare un segnale dipende prima di tutto dalle evidenze disponibili a sostegno di una relazione causale tra farmaco e reazione. Una semplice disproporzione normalmente non è sufficiente a sostenere la comunicazione di un segnale. Devono essere considerati altri fattori, quali intensità, gravità e reversibilità della sospetta reazione avversa, vulnerabilità dei pazienti potenzialmente coinvolti, possibili conseguenze dell'interruzione del trattamento, intensità attesa dell'intervento regolatorio adottato (aggiornamento delle reazioni avverse, delle precauzioni o delle controindicazioni negli stampati, altre misure di minimizzazione del rischio, sospensione, revoca). In alcune circostanze, come nel caso dei vaccini, la decisione di comunicare un segnale che può causare l'attenzione dei media e o la preoccupazione nella popolazione deve essere ponderata con cautela [19].

Obiettivi

La comunicazione del rischio ha come obiettivo primario quello di trasmettere una conoscenza che consenta di evitare un pericolo. Questo obiettivo è condivisibile anche per il segnale di rischio. Le caratteristiche di incertezza che un segnale può avere spesso non consentono di fornire indicazioni precise su come evitare un pericolo. Ecco che gli obiettivi della comunicazione del segnale possono diventare anche esplorativi,

mirati a fare chiarezza sugli elementi di incertezza e a ottenere informazioni che consentano di confermare il rischio e di caratterizzarlo, in modo da identificare strategie di prevenzione opportune [20, 21].

Target audience e media

I destinatari della comunicazione del segnale di rischio possono essere molteplici in relazione agli obiettivi della comunicazione stessa.

In primo luogo, l'operatore sanitario: in questo caso l'informazione deve metterlo in condizione di riconoscere l'evento come potenzialmente correlato al farmaco, offrendo la possibilità di questa eventualità alle opzioni della diagnosi differenziale per il medico. In secondo luogo, il paziente: l'obiettivo dovrebbe essere quello di allertarlo in modo che possa riconoscere i sintomi per riportarli al medico in modo dettagliato, condizionando il meno possibile la *compliance*. Per operatori sanitari e pazienti, i mezzi di comunicazione più efficaci sono siti web, bollettini e newsletter. Sfortunatamente, esistono molteplici fonti di informazione di questo tipo, e alcune producono informazioni con scopi diversi (ad esempio politici o religiosi) da quelli che la pubblicazione di un segnale di rischio dovrebbe avere, condizionando la percezione del rischio. Per questo è sempre opportuno istruire operatori sanitari e pazienti a informarsi utilizzando fonti affidabili, quali ad esempio i siti web delle agenzie regolatorie.

Il terzo destinatario sono i ricercatori che dovranno confermare il segnale sia cercando evidenze che ne sostengano la plausibilità biologica, sia verificando il rischio in maniera rigorosa dal punto di vista farmacoepidemiologico. In questo caso il mezzo di comunicazione più appropriato sono le riviste medico-scientifiche [20, 21].

Contenuti

Il contenuto della comunicazione del segnale dovrebbe mettere in luce gli elementi di incertezza e avere elementi informativi che permettano di raggiungere gli obiettivi prefissati e il *target audience* in base agli obiettivi. Per facilitare il riconoscimento dell'evento da parte dell'operatore sanitario è importante comunicare le caratteristiche cliniche dei casi che hanno originato il segnale, ad esempio il tipo di paziente (età, sesso, co-morbilità) e le caratteristiche della sospetta reazione avversa (eventuali osservazioni che suggeriscano una relazione dose-risposta, sintomi di esordio, intervallo di tempo stimato per l'insorgenza dell'evento). Alcune di queste informazioni sono utili anche per il paziente, ma devono essere fornite in modo da alterare il meno possibile la sua *compliance* al trattamento e il rapporto di fiducia con il medico. Oltre a queste, ci sono informazioni che spesso non sono disponibili quali quelle epidemiologiche (frequenza stimata dell'evento nella popolazione trattata rispetto alla popolazione generale) e quelle sulla plausibilità biologica che potrebbero essere utili ai ricercatori, insieme a quelle cliniche, per disegnare gli studi sperimentali e osservazionali di conferma.

Infine il testo dovrebbe contenere delle raccomandazioni che siano utili a guidare il comportamento di operatori sanitari e pazienti. In linea di principio, sulla base di un segnale non confermato, non si possono fare raccomandazioni circa interventi che possano alterare il profilo rischio-beneficio conosciuto di un farmaco. Questo significa ad esempio che non si può raccomandare a priori di modulare la posologia approvata. Si può, tuttavia, chiedere di approfondire le informazioni in caso di sintomi che possono essere indicativi dell'insorgenza dell'evento oggetto del segnale, ad esempio con degli esami diagnostici specifici, o nel caso si riscontri un problema, di valutare la possibilità di un ruolo causale del farmaco e le conseguenze della sospensione del trattamento. In caso di eventi conclamati, è sempre utile raccomandare di effettuare una segnalazione il più completa possibile all'autorità regolatoria [20, 21].

Conclusioni

La comunicazione di un segnale di rischio è uno strumento importante nelle strategie di prevenzione e minimizzazione del rischio. La decisione di comunicare un segnale deve ponderare diversi elementi, non ultimo l'effetto che può avere sulla *compliance* dei pazienti e sulla fiducia della popolazione nel sistema sanitario. È un processo estremamente delicato che richiede l'intervento di professionisti esperti.

Bibliografia

- [1] Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, et al. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet* (London, England) 1990; 336(8708): 156-8.
- [2] Egberts TC. Signal detection: historical background. *Drug safety* 2007; 30(7): 607-9.
- [3] Gipson G. A shrinkage-based comparative assessment of observed-to-expected disproportionality measures. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2012; 21(6): 589-96.
- [4] Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *European journal of clinical pharmacology* 1998; 54(4): 315-21.
- [5] Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2001; 10(6): 483-6.
- [6] van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2002; 11(1): 3-10.
- [7] Hochberg AM, Hauben M, Pearson RK, et al. An evaluation of three signal-detection algorithms using a highly inclusive reference event database. *Drug safety* 2009; 32(6): 509-25.
- [8] Hauben M, Reich L. Communication of findings in pharmacovigilance: use of the term "signal" and the need for precision in its use. *European journal of clinical pharmacology* 2005; 61(5-6): 479-80.
- [9] Candore G, Juhlin K, Manlik K, et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. *Drug safety* 2015; 38(6): 577-87.
- [10] de Boissieu P, Kanagaratnam L, Abou Taam M, et al. Notoriety bias in a database of spontaneous reports: the example of osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy in the French national pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2014; 23(9): 989-92.
- [11] Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Report of CIOMS Working Group VIII. CIOMS, Geneva 2012.
- [12] Edwards IR. Pharmacovigilance. *British journal of clinical pharmacology* 2012; 73(6): 979-82.
- [13] Hooker C, Capon A, Leask J. Communicating about risk: strategies for situations where public concern is high but the risk is low. *Public health research & practice* 2017; 27(1).
- [14] Levi M, Sinisgalli E, Lorini C, et al. The "Fluad Case" in Italy: Could it have been dealt differently? *Human vaccines & immunotherapeutics* 2017; 13(2): 379-84.
- [15] Italian Medicines Agency Comunicato stampa 401. AIFA dispone il divieto di utilizzo per due lotti del vaccino antinfluenzale FLUAD. Available from: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aifa-dispone-il-divieto-di-utilizzo-due-lotti-del-vaccino-antinfluenzale-fluad>. 2014.
- [16] Italian Ministry of Health, Istituto Superiore di Sanità Vaccinazione antinfluenzale in Italia: coperture vaccinali negli anziani (età >=65 anni) (per 100 abitanti) Stagioni 2000-2001/2015-2016. Available from: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_19_allegati_itemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_3_file.pdf. 2016.
- [17] Signorelli C, Odone A, Conversano M, et al. Deaths after Fluad flu vaccine and the epidemic of panic in Italy. *BMJ* (Clinical research ed) 2015; 350: h116.
- [18] Odone A, Chiesa V, Ciorba V, et al. Influenza and immunization: a quantitative study of media coverage in the season of the <<Fluad case>>. *Epidemiologia e prevenzione* 2015; 39 (4 Suppl 1):1 39-45.
- [19] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IX (Rev 1) EMA/827661/2011 - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236408.pdf.
- [20] Food and Drug Administration - Communicating Risks and Benefits: An Evidence-Based User's Guide <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM268069.pdf>. 2016.
- [21] SCOPE - WP6 Risk Communications Good Practice Guide - Web-based safety information - <http://www.scopejointaction.eu/downloads/scope-wp6-risk-communications/>. 2016.

NUOVI CRITERI DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO PER L'ATTRIBUZIONE DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA

New criteria of Italian Medicine Agency for the attribution of therapeutic innovation

Marco Morina¹, Gianfranco Canti¹, Francesco Damele², Miryana Dobрева², Katia Massaroni³, Francesco Scaglione¹, Marco Angelo Scatigna^{1,3}

¹Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università degli Studi di Milano;

²Divisione Market Access, Sanofi, Milano;

³Divisione Medical Affairs, Sanofi, Milano

Keywords

Innovation
Strength of evidence
Added therapeutic value

Abstract

Therapeutic innovation is a topical theme that involves physicians, regulatory agencies, public administration and pharmaceutical companies.

The concept of therapeutic innovation shifts the focus from technical aspects regarding the drug (pharmaceutical or technologic innovation) to those regarding the value of the compound in clinical practice and its place among other available options.

Several algorithms have been proposed to evaluate innovation, the main difficulty is to conciliate objectivity and flexibility. In fact, objectivity is usually obtained through the use of scores that sometimes do not allow to recognize a therapeutic innovation in particular settings.

AIFA (Italian Medicines Agency) has recently developed an algorithm to evaluate the grade of innovation of new drugs that considers the therapeutic need, the added therapeutic value and the strength of evidence, ensuring a balance between objectivity and flexibility and taking into account the major aspects proposed in literature.

Introduzione

Il tema dell'innovazione terapeutica è d'importanza fondamentale in innovazione farmacologia per le sue implicazioni e per la pluralità degli attori coinvolti. Medici, pazienti, agenzie regolatorie, pubbliche amministrazioni ed aziende farmaceutiche si sono più volte interrogati sul reale significato da attribuire all'innovazione, giungendo a numerose soluzioni più o meno condivise. Sono molti infatti gli aspetti meritevoli d'attenzione che orbitano intorno al tema dell'innovatività e non può dunque esistere una definizione univoca. Tuttavia esistono aspetti che vengono considerati rilevanti da più fonti nell'ambito di una valutazione dell'innovatività.

Concetto di innovatività nella letteratura internazionale

L'innovazione in farmacoterapia è oggetto di dibattito per tutti coloro che, a vario titolo, s'interessano di farmaci. Spesso si tende a usare il termine "innovativo" per definire qualunque nuovo medicinale proposto per l'immissione in commercio, mentre è necessario disporre di un'accezione più rigorosa di tale termine.

È necessario innanzi tutto distinguere tra innovazione tecnologica, innovazione farmacologica e innovazione terapeutica.

Una innovazione tecnologica consiste nello sviluppo di nuove metodiche per ottenere farmaci già esistenti o nell'introduzione di una formulazione che consente una nuova via di somministrazione.

Una innovazione farmacologica consiste invece in un nuovo farmaco dotato di migliori caratteristiche farmacocinetiche o di un nuovo meccanismo d'azione [1].

Sebbene queste tipologie di innovazione siano importanti da un punto di vista tecnico ed industriale e possano aprire la strada ad innovazioni anche superiori, è ormai chiaro da diversi anni, sia a livello italiano sia internazionale, che la definizione di innovatività

debba espandersi oltre, valutando numerosi altri aspetti. Già nel 2007, AIFA si riferiva infatti a queste tipologie di innovazione con il termine di “innovatività potenziale” [2]. L'innovazione terapeutica cala il farmaco nella realtà del suo utilizzo, nei suoi scenari terapeutici e nei suoi vantaggi rispetto ai trattamenti già esistenti. La valutazione dell'efficacia terapeutica è chiaramente il primo aspetto da considerare. Su questo punto la letteratura internazionale evidenzia che l'innovatività terapeutica dovrebbe essere dimostrata valutando il numero [3] e soprattutto la qualità tecnica dei trial regolatori.

In particolare, la presenza di studi con disegni di superiorità rispetto a un controllo appropriato, possibilmente attivo, con criteri adeguati di selezione del campione, con una idonea numerosità campionaria, associati alla scelta di *end point* clinicamente rilevanti e ad un *follow-up* di durata coerente con una adeguata rilevazione di questi costituiscono solidi elementi su cui fondare l'attribuzione dell'innovatività [4-6]. Altri autori suggeriscono l'utilizzo del *number needed to treat* (NNT) come parametro da considerare nell'ambito della valutazione [3]. Secondo alcuni modelli, come l'algoritmo Caprino-Russo [4], la valutazione di efficacia dovrebbe spingersi oltre gli studi pre-regolatori, tenendo in considerazione anche gli studi di *effectiveness*, in quanto la reale efficacia potrebbe rendersi evidente solo dopo diverso tempo, con l'utilizzo del farmaco su larga scala. Nella valutazione di questi aspetti bisognerà anche tenere conto degli scenari di utilizzo, ad esempio l'uso in prevenzione o nell'evento acuto [3]. Particolarmente importante è poi la valutazione del posto occupato dal farmaco nel panorama delle alternative al momento disponibili [5]. L'innovazione terapeutica deve inoltre essere considerata sulla base del tipo di patologia per cui viene proposta, motivo per cui diversi autori suggeriscono di considerare anche la gravità della patologia su cui il farmaco interviene [3, 7].

La sicurezza è certamente un aspetto fondamentale e deve essere analizzata in parallelo all'efficacia in un'ottica di valutazione rischio-beneficio non solo del singolo farmaco ma anche rispetto al profilo delle alternative terapeutiche. Nelle valutazioni di efficacia e sicurezza assume particolare valore la durata del *follow-up* degli studi. Anche a seguito della valutazione sull'innovatività, l'utilizzo di dati di sorveglianza *post-marketing* a lungo termine ha un ruolo rilevante nella conferma del profilo di sicurezza del farmaco nella pratica clinica e in popolazioni diverse da quelle studiate nei trial regolatori. In effetti, AIFA tiene giustamente conto dell'importanza di questo aspetto affermando che “la permanenza del carattere di innovatività attribuito ad un farmaco sarà riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione” [9].

I dati di sperimentazioni in *real world* e di sorveglianza *post-marketing* a lungo termine possono inoltre costituire una fonte di utili informazioni da considerare nel contesto della valutazione di innovatività su una nuova indicazione nel caso di un farmaco già noto. Alcuni autori estendono la valutazione di innovatività ad un contesto ancora più ampio proponendo l'analisi dell'impatto sulla salute della popolazione, sui bisogni di salute, e sui sistemi sanitari [5].

L'algoritmo per la valutazione dell'innovatività elaborato da AIFA

L'innovazione terapeutica rappresenta un obiettivo importante per la salute pubblica e può costituire uno strumento utilizzabile da AIFA per classificare, ai fini dell'assegnazione alla fascia di rimborsabilità e della contrattazione del prezzo, i farmaci che si apprestano ad entrare in commercio in Italia, valorizzando quelli che rappresentano una innovazione terapeutica.

I nuovi criteri stabiliti da AIFA attraverso le determinazioni 519/2017 e 1535/2017 [8, 9] per l'individuazione dei farmaci innovativi colgono diversi degli aspetti fondamentali presi in esame dalla letteratura. In particolare emerge chiaramente la necessità di dimostrare il valore terapeutico aggiunto nel contesto di una patologia grave, intesa come una malattia ad esito potenzialmente mortale, o che induca ospedalizzazioni ripetute, o che ponga il paziente in pericolo di vita o che causi disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita.

La valutazione complessiva si basa sul bisogno terapeutico, sul valore terapeutico aggiunto e sulla robustezza dei dati scientifici.

Il bisogno terapeutico è classificato in cinque livelli in relazione alla disponibilità di altre opzioni terapeutiche ed al loro impatto sulla patologia. In particolare, il bisogno terapeutico si considera massimo in caso di assenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, importante in presenza di alternative che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia, moderato in presenza di alternative con impatto limitato sulla patologia e/o con un profilo di sicurezza dubbio, scarso in presenza di alternative terapeutiche ad elevato impatto sulla patologia e

in presenza di un profilo di sicurezza favorevole, assente in presenza di alternative in grado di modificare la storia naturale della patologia e con un profilo di sicurezza favorevole.

Anche per la valutazione del valore terapeutico sono previsti cinque livelli che tengono conto di una valutazione rischio/beneficio in rapporto alle alternative terapeutiche già disponibili. In particolare, si parla di valore massimo in caso di farmaci in grado di modificare la storia della patologia con maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (se disponibili), importante in caso di farmaci in grado di modificare la storia della patologia in una sottopopolazione di pazienti o che comunque apportano un vantaggio clinicamente rilevante rispetto alle alternative disponibili, moderato in caso di maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita, scarso in caso di maggiore efficacia su esiti non clinicamente rilevanti oppure di scarsa entità o vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili, assente in mancanza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili.

Infine, per quanto riguarda la qualità delle prove, è prevista l'applicazione del metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), con quattro livelli di evidenza delle prove, alta - moderata - bassa - molto bassa, sulla base del disegno, delle qualità e dei limiti degli studi, della coerenza dei risultati tra i diversi trial e della trasferibilità dei dati nella pratica clinica.

Sono considerati innovativi farmaci che presentano un bisogno terapeutico ed un valore aggiunto massimi o importanti, in presenza di una robustezza delle prove alta.

È prevista comunque un'eccezione per quanto riguarda le malattie rare. In questi contesti, pur ottimizzando l'efficienza degli studi attraverso accorgimenti metodologici e di disegno dei trial, spesso non sono infatti raggiungibili livelli di evidenza elevata. Questa distinzione è certamente opportuna e si giustifica in quanto nell'ambito delle malattie rare i nuovi farmaci sperimentali costituiscono spesso la prima e unica possibilità per il paziente di disporre di una terapia efficace.

Nel complesso l'algoritmo recepisce quindi le maggiori indicazioni della letteratura internazionale, mantenendo comunque i vantaggi di una bilanciata flessibilità ed evitando di addentrarsi in complessi tecnicismi.

Considerazioni nell'applicazione dei metodi di valutazione dell'innovatività

La valutazione dell'innovatività di un farmaco non ha una soluzione definitiva.

La discussione è certamente complessa e le variabili che la compongono risentono di una certa soggettività.

Quale miglioramento può considerarsi clinicamente significativo? Quale differenza rispetto alle terapie esistenti consente di parlare di innovazione? Sono solo alcune delle domande insite nella valutazione di un farmaco innovativo e per le quali non esiste una risposta definitiva. La discussione sul metodo alla base di un algoritmo è certamente complessa e le variabili che lo compongono risentono di una certa soggettività.

Sono state proposte varie modalità per integrare gli elementi considerati ed, eventualmente, attribuire un peso ai diversi fattori. In generale, sta crescendo nel mondo scientifico la sensibilità sull'importanza della valutazione dell'efficacia in *real life* e dell'efficacia relativa rispetto alle alternative terapeutiche.

Alcuni algoritmi, pur essendo ben disegnati e conferendo oggettività alla valutazione, hanno presentato limiti pratici di applicazione o per la mancanza di alcuni dati necessari al calcolo dello *score* o per l'impossibilità di riconoscere una innovazione notevole ma magari limitata ad un sottogruppo ristretto di pazienti [5]. Ad esempio l'utilizzo dell'algoritmo EVITA può scontrarsi con la difficoltà di reperire dati non sempre disponibili, in particolare nel caso di studi con *end point* surrogati o con difficoltà nell'estrapolazione del NNT [3]. L'algoritmo Montanaro, nel complesso un buon algoritmo con il vantaggio della semplicità e sul quale si basava in passato anche il precedente sistema di valutazione di AIFA, non teneva in considerazione l'*effectiveness* in *real-life* e i dati di sicurezza *post-marketing* ma solo i dati relativi alle evidenze disponibili alla registrazione, salvo rivalutazioni successive. È inoltre opportuno tenere presente che i requisiti richiesti a scopo regolatorio impongono alle aziende l'impostazione di studi che non necessariamente coincidono con la migliore soluzione per evidenziare l'innovatività di un farmaco.

Il nuovo algoritmo di AIFA va nella direzione di trovare un giusto equilibrio tra il riconoscimento al processo di continua ricerca che consente l'innovazione e la sostenibilità del Sistema Sanitario. Inoltre questo sistema decisionale presenta dei buoni presupposti per garantire il giusto compromesso tra una valutazione oggettiva, ma inevitabilmente legata a punteggi e criteri che rischiano di diventare rigidi, ed una soggettiva, ma in grado di aprirsi ad una valutazione più completa da parte della Commissione Tecnico Scientifica. È inoltre certamente apprezzato il fatto che AIFA abbia dichiarato l'intenzione di rendere pubbliche le considerazioni in base alle quali verranno attribuite le valutazioni relative ai diversi aspetti considerati dall'algoritmo.

Bibliografia

- [1] Motola D, De Ponti F, Rossi P et al. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59: 475-478. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02320.x
- [2] 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 il 28 novembre 2017.
- [3] Püntmann I, Schmacke N, Melander A et al. EVITA: a tool for the early Evaluation of pharmaceutical Innovations with regard to Therapeutic Advantage. *BMC Clin Pharmacol*. 2010; 10: 5. doi: 10.1186/1472-6904-10-5.
- [4] Caprino L, Russo P. Developing a paradigm of drug innovation: an evaluation algorithm. *Drug Discov Today*. 2006; 11(21-22): 999-1006. Epub 2006 Sep 26.
- [5] Kesselheim AS, Wang B, Avorn J. Defining "innovativeness" in drug development: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94(3): 336-48. doi: 10.1038/clpt.2013.115. Epub 2013 May 30.
- [6] Gandjour A, Chernyak N. A new prize system for drug innovation. *Health Policy*. 2011;102(2-3): 170-7. doi: 10.1016/j.healthpol.2011.06.001. Epub 2011 Jul 2.
- [7] Motola D, De Ponti F, Poluzzi E et al. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 62(5): 610-6. Epub 2006 Jun 23.
- [8] Determina AIFA 519/2017. Disponibile al sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/criteri-la-classificazione-dei-farmaci-innovativi-e-dei-farmaci-oncologici-innovativi-050420> Ultimo accesso il 28 novembre 2017.
- [9] Determina AIFA 1535/2017. Disponibile al link: <http://www.aifa.gov.it/content/criteri-la-classificazione-dei-farmaci-innovativi-e-dei-farmaci-oncologici-innovativi-180920> Ultimo accesso il 28 novembre 2017.

INTRODUZIONE DELLA NUOVA VACCINAZIONE HPV NONA-VALENTE IN ITALIA: RASSEGNA DELLA LETTERATURA ESISTENTE, VALUTAZIONI ECONOMICHE COMPLETE E CLINICAL TRIAL

Introduction of the new HPV nonavalent vaccination in Italy: Review of the existing literature, Full Economic Evaluations and Clinical Trials

Paola De Compadri

CESAV (Centro di Economia Sanitaria), Villa Camozzi, Via GB Camozzi, 3, Ranica (BG)

Keywords

Vaccination
Human papilloma virus
Primary prevention
Immunisation

Abstract

A new version of the vaccine for the human papilloma-virus (HPV), to protect against 9 types of virus (Gardasil9) is available from the beginning of the year 2015; this new vaccine is indicated for the active immunization of individuals from 9 years of age, against the following pathologies related to the HPV: pre-cancerous lesions, tumors (neck of the uterus, vulva, vagina, anus) caused by the HPV sub groups 16-18-31-33-45-52-58 and genital warts (Condyloma acuminatum) caused by other specific HPV sub groups 6-11.

Particularly, the HPV infection presents a strict correlation with the uterus cervical cancer which represents the second more spread cancer among women of 35-55 years of age, all over the world. With the aim of doing an examination of the new vaccine economical aspects, the existing full economic evaluations have been analyzed to draw important conclusions in terms of costs and benefits. Moreover, to understand the real utility of the change induced by the introduction of the new ninevalent vaccine, some aspects of the efficacy and serious side effects, obtained through the existing clinical trials, have been evaluated. According to the chosen CUA, the switch from the quadrivalent to the ninevalent vaccination seemed convenient if the price of the new vaccine dose doesn't increase dramatically: proposed an increase of only \$13 (€ 10.5). In line with the vaccine efficacy, 99% of patients of different groups (Males and Females 9-15 years of age; Females 15-26 years of age) presented sero-conversion for every viral strain of the ninevalent vaccine, a month after the vaccine third dose; in addition, the vaccine efficacy (measured in GMTs) resulted higher in case of young males and females (9-14 years of age) also when only two doses were administered. Despite, at the level of the vaccine side effects, we must underline that it's possible to have a higher level of serious side effects when older patients are vaccinated. In relation to some pediatricians interviews, made in an American study, there is a need of information about efficacy, side effects and costs of the ninevalent vaccine and the Public Authorities should spread reliable and scientific information.

Introduzione

Una nuova versione del vaccino contro il papilloma-virus umano (HPV), in grado di proteggere contro ben nove tipi di papilloma-virus è stato reso disponibile già dall'inizio del 2015; Gardasil9 (sottoposto a monitoraggio addizionale) è indicato per l'immunizzazione attiva di individui a partire dai 9 anni di età contro le seguenti patologie da HPV: lesioni precancerose, tumori (di collo dell'utero, vulva, vagina e ano) causati dai sottotipi di HPV 16-18-31-33-45-52-58 e condilomi genitali (*Condyloma acuminata*) causati da altri specifici sottotipi di HPV 6-11. In particolare, l'infezione HPV presenta una correlazione causa-effetto molto elevata con il cancro della cervice uterina: quest'ultimo rappresenta il secondo tumore più diffuso tra le

donne, di tutto il mondo, di età compresa tra i 35 ed i 55 anni, presentando importanti conseguenze in termini di anni di vita perduti [1]. Vi sono circa 60.000 nuovi casi ogni anno in Europa, con una mortalità di circa 32.000 individui anno [2]. Il 75% delle donne si infetta nel corso della propria vita sessuale, fortunatamente l'infezione persiste in una piccola proporzione di queste, pervenendo a lesioni chiamate neoplasie cervicali intra - epiteliali (CIN) [3]. I nove sottotipi virali (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), resi innocui dal nuovo vaccino, sono responsabili della maggior parte delle displasie cervicali che possono portare al cancro della cervice uterina: il vaccino nona-valente dovrebbe tutelare contro circa il 90% dei tumori del collo dell'utero [4], mentre pare che il quadrivalente e ovviamente il bivalente tutelassero soltanto contro il 70% di questi. Nella **Tabella 1** è possibile osservare, in base a dati EMA, l'attribuzione (in termini percentuali) delle patologie in questione (*Cervical Cancer*, AIS, CIN 1/2/3) ai ceppi virali inseriti nel vaccino nona-valente; grossolanamente, grazie alla somministrazione del nuovo vaccino è possibile ottenere un'immunizzazione maggiore del 20% contro l'insorgere del Cancro della Cervice Uterina e maggiore di circa il 25-35% contro l'insorgere della Neoplasia Intra-epiteliale della Cervice (CIN 1-2-3).

Tabella 1 Attribuzione (%) ceppi virali a patologie causate.

Tipo Lesione	Attribuzione		
	6/11/16/18	31/33/45/52/58*	Totale (caso vaccino 9vHPV)
Cancro cervice uterina	70%	20%	90%
Adenocarcinoma in situ (AIS)	95%	<5%	>95%
CIN** 2/3	50%	30%	75-85%
CIN 3	55-65%	25-30%	85-90%
CIN 2	40%	30-35%	70-75%
CIN 1	30-35%***	25%	50-60%

*In assenza di HPV tipi 6/11/16/18

**Neoplasia - Intra - epiteliale Cervice (CIN)

***Il 5% delle lesioni CIN1 sono attribuiti ad HPV 6/11

Fonte: EMA

Il vaccino nona-valente dovrebbe immunizzare nei confronti di circa il 50-60% dei ceppi virali responsabili delle Neoplasie Intra - epiteliali della Cervice (CIN1), mentre con il precedente vaccino quadrivalente (attivo a livello dei ceppi virali HPV 6-11-16-18) o bivalente (attivo a livello dei ceppi virali HPV 16-18) nei confronti di circa il 30-35% (**Tabella 1**) [5]. In Italia, la vaccinazione contro l'HPV è stata inserita nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) ed è rimborsata dal SSN per le ragazze più giovani (11 anni di età, fino al compimento del dodicesimo anno) in tutte le regioni, a cominciare dal 2007-2008 (anno di avvio della campagna vaccinale). Alcune regioni hanno esteso l'offerta attiva della vaccinazione ad altre fasce di età (oltre alle coorti di 11-12 anni, sono state incluse coorti fino al diciottesimo anno di età), inoltre la maggior parte delle regioni prevedono il "pagamento agevolato" per le fasce di età non oggetto di chiamata attiva. Gli esiti ottenuti evidenziano un ampio *range* di copertura vaccinale tra le Regioni, anche in considerazione dei tempi diversi di inizio dei programmi vaccinali; tendenzialmente, la copertura vaccinale (ciclo completo) al 31-12-2015, in base ai dati ministeriali ha raggiunto un valore medio di circa il 68% (**Tabella 2**) [6]. Il valore ottenuto risulta essere inferiore rispetto all'obiettivo iniziale del 95%, ma in linea con l'obiettivo successivamente rimodulato e più realistico del 70%. È doveroso sottolineare che nei confronti di questo tipo di vaccino (HPV), relativamente nuovo, esiste ancora una certa reticenza ed è possibile non sia somministrato in modo completo, ovvero non si pervenga alla somministrazione delle dosi necessarie per garantire un'adeguata efficacia del prodotto; fortunatamente, a livello Europeo (EMA), è stata ultimamente consigliata la somministrazione di sole 2 dosi di vaccino (almeno per i soggetti più giovani), invece delle 3 dosi inizialmente proposte.

Tabella 2 Stato avanzamento campagna vaccinale per HPV, dati al 31-12-2015 (solo femmine).

Coorti di nascita	Popolazione target	% Vaccinate con almeno 1 dose	% Vaccinate con ciclo completo	Età al 31-12-2015
1997	269068	74	70	18
1998	270721	74	71	17
1999	270780	75	71	16
2000	273149	76	72	15
2001	268423	75	70	14
2002	270179	72	65	13
2003	273253	67	56	12
Valori medi	270796	73,3	68	

*1997: prima coorte invitata attivamente alla seduta vaccinale contro l'HPV nel corso del 2008, ovvero all'età di 11 anni

**circa il 5,3% delle ragazze non ha completato il ciclo vaccinale

Fonte : Epicentro (Istituto Superiore di Sanità)

Ricordiamo che il vaccino protegge unicamente dalle patologie causate dai tipi di virus HPV inseriti nel vaccino stesso, pertanto devono continuare ad essere seguite le appropriate precauzioni contro le malattie sessualmente trasmesse. Ai soggetti ai quali sono state somministrate 3 dosi di vaccino quadrivalente possono essere somministrate, tramite iniezione intramuscolare, anche le 2 (3) dosi di Gardasil9; ovviamente, i soggetti vaccinati devono essere mantenuti sotto osservazione. La decisione di vaccinare un soggetto deve tenere in considerazione la potenziale precedente esposizione all'HPV ed il beneficio reale della vaccinazione. Studi di *follow-up* a lungo termine sono attualmente in corso per determinare la durata della protezione; inoltre, al momento, agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta (monitoraggio addizionale) per la vaccinazione con 9vHPV, tramite il “sistema nazionale di segnalazione” (Farmacovigilanza). Attualmente, in base ai nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), la vaccinazione (a fini di prevenzione dei tumori dell'area genitale maschile) [7] è consigliata anche per i maschi, di età compresa tra gli 11 anni (coorte per i quali è prevista la gratuità) ed i 21 anni, ciò che dovrebbe ulteriormente migliorare l'effetto gregge” ottenibile: permane dimostrato l'“effetto gregge” indotto dalla vaccinazione, mentre la “*cross protection*” del vaccino rimane ancora di difficile dimostrazione. Avendo l'obiettivo di rendere più trasparenti le caratteristiche del nuovo vaccino e le potenziali conseguenze positive e negative della sua adozione a livello nazionale, in questa rassegna della letteratura è stato ritenuto opportuno associare all'analisi delle Valutazioni Economiche Complete (VEC), generalmente basate su modelli, tendenzialmente costruiti dalle aziende farmaceutiche, l'analisi dei *Clinical Trials* (CT). Costi e benefici del nuovo programma di immunizzazione con il 9vHPV sono stati stimati a livello globale; ovviamente, il costo del nuovo prodotto, influenzato dai prezzi di gara e dagli eventuali sconti, potrebbe rappresentare una variabile critica per l'adozione di questo nuovo vaccino. Tuttavia, aspetti di efficacia e sicurezza potrebbero influenzare maggiormente il processo decisionale dei responsabili nazionali. È sempre difficile passare dalla ricerca clinica alla pratica clinica, sicuramente la disponibilità di informazioni appropriate ed affidabili, in particolare in termini di evidenza clinica, possono aiutare ad assumere decisioni gravose, quali l'adozione di un nuovo vaccino; in effetti, l'appropriatezza di tali scelte tende ad aumentare quando siano resi facilmente disponibili dati scientifici affidabili. Ovviamente, quasi tutti gli studi analizzati (sia VEC che CT) sono stati generalmente finanziati grazie a fondi derivanti dall'azienda farmaceutica produttrice del vaccino, ma questo non dovrebbe influenzare in modo sostanziale i risultati ottenuti, anche in considerazione dell'interesse di un'azienda farmaceutica basato prevalentemente sui successi di carattere clinico piuttosto che sui profitti ottenibili, cioè sul *return of investment* degli investimenti fatti in Ricerca e Sviluppo. Inoltre, i successi di carattere clinico dovrebbero indurre, nel medio lungo termine, anche riconoscimenti di carattere economico.

Costi Copertura Vaccinale Italia

Abbiamo utilizzato i dati ISTAT 2016 per trovare il numero di femmine (F) e maschi (M) di 11 anni, viventi in Italia (Nord-ovest, Nord-est, Italia Centrale, Italia Meridionale, Italia Insulare). Tramite i valori trovati abbiamo calcolato il livello di copertura vaccinale delle femmine, rilevato nell'anno, equivalente al 56% di queste (**Tabella 2**: copertura vaccinale raggiunta al 31-12-2015, per la coorte di nate nel 2003) [8]. Dato il recente inserimento nei LEA della vaccinazione per i maschi, per questi non esistono dati storici, conseguentemente abbiamo supposto una copertura vaccinale del 30% (assunzione). In primo luogo, abbiamo calcolato il costo attuale della copertura vaccinale delle sole femmine con vaccino HPV quadrivalente; a questo costo abbiamo aggiunto il costo di una copertura vaccinale (supposta del 30%) dei maschi undicenni, sempre con quadrivalente (2 dosi); successivamente abbiamo effettuato lo stesso tipo di calcolo per il vaccino nona valente.

Al fine di conoscere i costi realmente sostenuti dal SSN abbiamo effettuato una breve ricerca relativamente al Prezzo corrente del vaccino quadrivalente (classe di rimborsabilità H); data la prassi di vendita d'asta agli ospedali, abbiamo effettuato un'analisi sul data-base ARCA (Azienda Regione Lombardia Centrale Acquisti): in base ai bandi di gara più recenti (maggio 2017, con durata annuale) il Prezzo del vaccino 4vHPV è oscillato da un minimo di € 32,20 ad un massimo di € 50,49 a dose (siringa pre-riempita con sospensione iniettabile: 0,5ML). Diversamente, il prezzo di gara del vaccino nona-valente è risultato di € 63 per tutte le Regioni.

Applicando a livello nazionale il minor prezzo di gara trovato per il vaccino 4vHPV, abbiamo così ottenuto il costo di una coorte di ragazze, di 11 anni, in Italia, con copertura vaccinale del 56%: in tal caso la spesa nazionale ammonterebbe ad € 10.082.123,97; aggiungendo successivamente il costo relativo ad una specifica copertura vaccinale dei maschi (di 11 anni, in Italia) del 30% (€ 5.714.759,4), si otterrebbe un costo totale per il SSN di € 15.796.883,37 (totale Italia).

Effettuando lo stesso tipo di calcolo con il prezzo di gara del vaccino nona-valente (€ 63 per tutte le Regioni) i costi sono risultati ovviamente maggiori: € 19.725.894,72 (coorte ragazze); € 11.181.051 (coorte ragazzi), per un totale di € 30.906.945,72 (**Tabella 3**).

Tabella 3 Costo SSN della Copertura Vaccinale con 9vHPV (2 dosi), in caso di soggetti di età 11 anni (valori ISTAT).

DATI ISTAT 2016	M	F	30% M	56% F	Prezzo €	M Costo per il SSN €	F Costo per il SSN €	M + F Costo per il SSN €
Italia Nord Occ.	75923	72141	22776,9	40398,96	63,00	2869889,4	5090268,96	7960158,36
Italia Nord Or.	56271	53245	16881,3	29817,2	63,00	2127043,8	3756967,2	5884011
Italia Centrale	56240	52756	16872	29543,36	63,00	2125872	3722463,36	5848335,36
Italia Meridionale	73833	69945	22149,9	39169,2	63,00	2790887,4	4935319,2	7726206,6
Italia Insulare	33528	31475	10058,4	17626	63,00	1267358,4	2220876	3488234,4
TOTALI	295795	279562	88738,5	156554,72	63,00	11181051	19725894,72	30906945,72

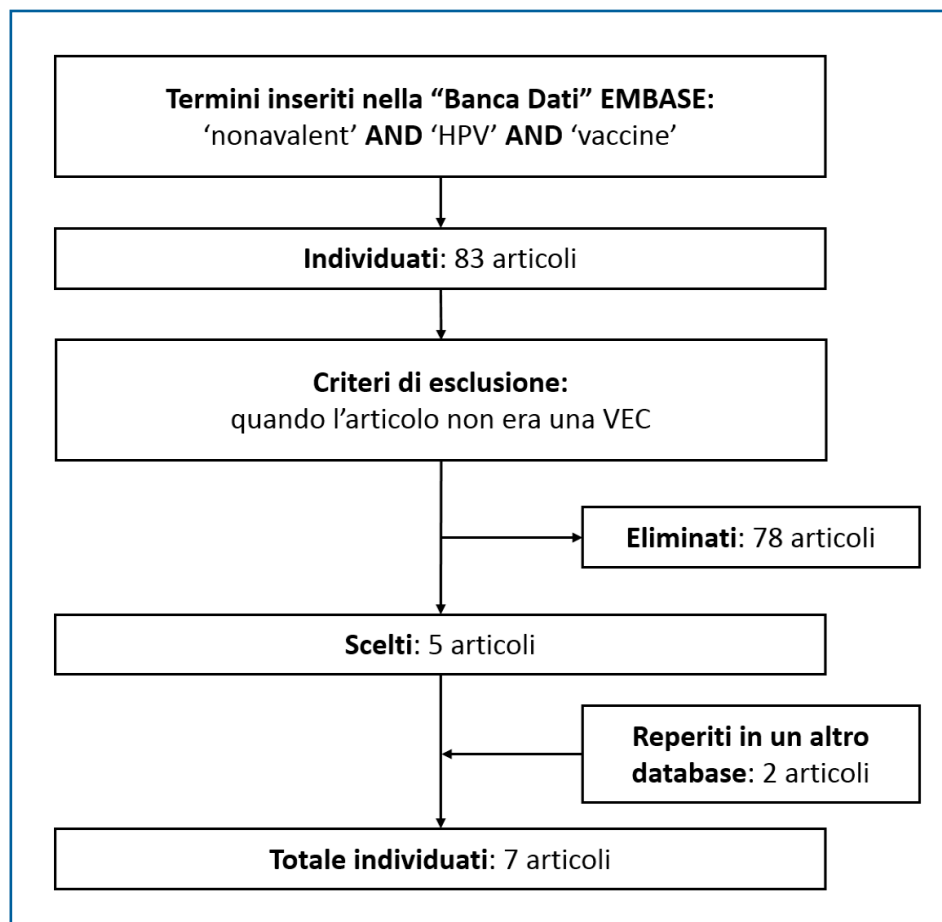
Copertura vaccinale Femmine = 56% e M = 30% (assunzione); PREZZO 9vHPV proposto alle regioni = € 63,00

La differenza, in termini di costo, del passaggio dal vaccino quadrivalente a quello nona valente comporta un maggiore esborso (€ 15.110.062,35: € 9.643.770,75 per le femmine ed € 5.466.291,60 per i maschi). L'introduzione del vaccino nona-valente dovrebbe determinare un incremento di spesa per il SSN, dato il prezzo più elevato del prodotto innovativo; tuttavia, la maggiore efficacia del vaccino 9HPV dovrebbe indurre una rilevante riduzione dei costi di trattamento delle patologie evitate grazie al nuovo vaccino. Ancora, considerando che la spesa sanitaria totale italiana corrisponde ad € 149.500 milioni anno (2016) [9], la percentuale della spesa nazionale per copertura vaccinale contro i virus HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, corrisponde allo 0,02% di tale spesa, cifra assolutamente irrisoria; considerando inoltre che la spesa per vaccini corrisponde a circa lo 0,3% [10] della spesa sanitaria totale italiana [11] (€ 448,5 milioni anno) la percentuale della spesa nazionale per copertura vaccinale con 9vHPV dovrebbe corrispondere a circa il 6,9% di tale spesa. Ne potrebbe conseguire la potenziale sostenibilità economica del nuovo vaccino nona-valente con prezzo tendenzialmente superiore rispetto a quello attualmente contrattato per il quadrivalente.

Materiali e Metodi

In primo luogo, avendo l'obiettivo di verificare aspetti di carattere economico, relativamente al nuovo vaccino nona-valente, abbiamo analizzato le esistenti valutazioni economiche complete (VEC) per trarne importanti conclusioni in termini di costi e benefici. Tali VEC sono state trovate in base ad una ricerca sul data-base "Embase" usando le parole chiave: "vaccino" AND "nona valente" AND "HPV": sono stati reperiti 83 articoli; sono stati tenuti soltanto 5 articoli (78 articoli eliminati) scelti in base al tipo di analisi effettuata, "valutazione economica completa", ai quali sono stati aggiunti altri 2 articoli reperiti in altro data-base (Pub-Med), in totale 7 articoli (**Figura 1**).

Figura 1 Ricerca Articoli in Database Internazionali.



In secondo luogo, con l'obiettivo di comprendere la reale utilità del cambiamento indotto dalla potenziale introduzione del vaccino nona-valente abbiamo tentato di analizzare aspetti relativi all'efficacia ed agli eventuali effetti avversi seri del nuovo vaccino, deducibili dagli esistenti *clinical trials*, reperiti grazie ad una essenziale ricerca nel data base "*Clinical Trials.gov*" (U.S. National Library of Medicine).

Le VEC sono state analizzate in base ad una lista di variabili (precedentemente validata in altre *review* pubblicate) quali: Alternative a Confronto, *Target*, tipo VEC, Fonte Efficacia, Modello, Assunti Modello, Punto di Vista Analisi (PVA), Risultati (Costo/QALY), Sponsor, Conclusioni.

Anche tutti i CT trovati sono stati schematizzati in base ad una specifica lista di variabili: Disegno dello Studio, Confronto realizzato, Orizzonte Temporale, N. Pazienti del Campione, Caratteristiche Pazienti, Efficacia, Effetti Collaterali, Conclusioni Cliniche, Sponsorizzazione.

Tutti i valori monetari espressi in valuta diversa dall'euro sono stati modificati in base ai tassi di cambio più recenti; ovviamente, considerando la dinamica delle valute è possibile attualizzare le cifre in ogni momento.

Risultati

Valutazioni economiche complete

In relazione alla nostra ricerca sui *data base* “Embase” e “Pub-Med”, non sono ancora molte le VEC pubblicate, a livello internazionale, relative alla somministrazione del vaccino HPV nona-valente; al fine di realizzare questa *review*, abbiamo scelto alcuni studi (Analisi Costo Utilità) prevalentemente statunitensi, costruiti grazie all'applicazione di modelli ed analizzati in **Tabella 4**.

Il modello di una prima VEC (ACU) [12] valuta la protezione vaccinale ottenuta tramite 9vHPV (3 dosi) dopo precedente vaccinazione con 4vHPV (3 dosi), non assumendo l'esistenza di “*cross protection*”; mentre successivamente effettua lo stesso tipo di valutazione, supponendo l'esistenza di “*cross protection*”. Questo studio è realizzato su un campione di sole donne 13-18 anni di età, alle quali si somministra appunto il vaccino nona-valente dopo precedente vaccinazione con quadrivalente. Nel caso in cui non si ipotizzi l'esistenza di *cross protection* del vaccino quadrivalente, usando un modello semplificato, il costo/QALY è risultato di \$ 146.200 (€ 117.786) mentre quando sia applicato un modello più complesso il costo/QALY è risultato di \$108.200 (€ 87.220); diversamente, ipotizzando l'esistenza di *cross protection* il costo/QALY aumenterebbe risultando di \$191.800 (€ 154.523,7). Poiché in questa ACU i valori di costo per QALY ottenuti superano la *threshold* di \$100.000 (€ 80.610), la strategia vaccinale presentata in questo studio non risulterebbe conveniente, dal punto di vista monetario. Ancora, in base a questa ACU, la vaccinazione 9vHPV addizionale, successiva a precedente vaccinazione con 4vHPV, non sembra essere efficace quanto altre potenziali strategie vaccinali, quale ad es. una crescente copertura vaccinale primaria con 9vHPV.

Una seconda VEC [13] ha valutato costi e benefici incrementali del vaccino 9vHPV (somministrato sia in caso di donne che di uomini) rispetto al 4vHPV, assumendo come punto di vista dell'analisi quello del terzo pagante. Nel caso base del modello di questa valutazione il vaccino nona-valente è stato assunto più costoso rispetto al quadrivalente, ma solo di poco: \$13 a dose (€ 10,5); inoltre, è stata assunta un'efficacia del vaccino del 95% e per tutta la vita. Il costo incrementale per QALY, supponendo di vaccinare sia Maschi (M) che Femmine (F) con 9vHPV è risultato di \$ 140.200 (€ 113.015) assumendo *cross protection* e di

\$ 31.200 (€ 25.069,7) non assumendola. Inoltre, il costo incrementale per QALY ottenuto somministrando il vaccino 9vHPV sia a Maschi che a Femmine, valutato in relazione al 9vHPV somministrato alle F ed al 4vHPV somministrato ai M è risultato costo efficace, in particolare quando nel modello non si assumesse la “*cross protection*” del vaccino 4vHPV.

La terza VEC [14] analizzata confronta il vaccino 9vHPV rispetto al 4vHPV, in base a tre sostanziali programmi vaccinali: il primo ha valutato la vaccinazione con 4vHPV sia nei Maschi (M) che nelle Femmine (F); il secondo la vaccinazione con 9vHPV nelle Femmine e con 4vHPV nei Maschi; il terzo la vaccinazione con 9vHPV sia in caso di Maschi che di Femmine. Quando si vaccinino sia F che M con 9vHPV, il costo incrementale/QALY risulta essere di \$ 8600 (€ 6932,5), qualora il prezzo del vaccino del 9vHPV (1 dose) sia maggiore di soli \$13 (€ 10,5) rispetto a quello del 4vHPV e per quest'ultimo si assuma *cross-protection*. In altri termini, il costo per QALY guadagnato dal 9vHPV somministrato sia a M che F (rispetto alla somministrazione di 4vHPV ad entrambi i sessi) è risultato minore di 0 (*cost-saving*) in caso di non assunzione della *cross-protection* per il 4vHPV ed equivalente a \$ 8600 (€ 6932,5) in caso di assunzione della *cross-protection*.

La quarta VEC è [15] confronta il vaccino 9vHPV rispetto al 4vHPV, somministrati sia a ragazze che ragazzi, applicando uno specifico modello di trasmissione dinamico: in esso è stata assunta una copertura vaccinale del 60% per le bambine e del 40% per i bambini, nell'ambito di coorti dell'età di 9 anni; è stata inoltre ipotizzata una *threshold* di € 30.000 per QALY guadagnato. Il vaccino 9vHPV è risultato *cost-saving* quando il suo costo sia di € 113 a fiala e costo efficace (ICER: € 16.441) quando tale costo sia di € 153 a fiala, ovvero rispettivamente di € 3 e € 43 in più rispetto al prezzo di una fiala di vaccino quadrivalente (€ 110).

Tabella 4 Analisi Valutazioni Economiche Complete (VEC).

Autori Variabili	Chesson HW, US 2016	Brisson M, US 2016	Chesson HW, US 2016	Boiron L, Austria 2016	Mennini FS, Italia 2017	Vorno T, Estonia 2016	Drolet M, Canada 2014
Alternative a confronto	9vHPV vs nothing, in soggetti precedentemente vaccinati con 4vHPV	9vHPV vs 4vHPV	9vHPV vs 4vHPV, strategie vaccinali: 1) 4vHPV M e F 2) 9vHPV F e 4vHPV M 3) 9vHPV M e F	9vHPV (2 dosi) vs 4vHPV	Screening+9vHPV (F o F+M) vs Screening+4vHPV (F o F+M) Screening+2vHPV (F) Screening	2vHPV o 4vHPV o 9vHPV (2 dosi) associati a screening vs screening da solo	9vHPV vs 4vHPV
Target	Donne 13-18 anni di età già vaccinate con 4vHPV	Donne e Uomini (F e M)	Donne e Uomini (F e M)	Donne e Uomini (F e M)	Donne e Uomini (F e M)	ragazze 12 anni	ragazze 10 anni
Tipo VEC	ACU	ACU	ACU	ACU	ACU	ACE	ACE
Fonte Efficacia	Modello tempo vita	Modello tempo vita	Modello tempo vita	Modello tempo vita	Modello tempo vita	Modello tempo vita	Modello tempo vita
Modello	2 Modelli: 1) di Trasmissione Semplificato 2) Complesso	Modello di Trasmissione dinamico su base individuale	Modello precedentemente pubblicato	Modello di trasmissione dinamico	Modello di Trasmissione dinamico precedentemente pubblicato (US)	Modello coorte Markov con storia naturale infezione HPV	Modello di Trasmissione dinamico su base individuale
Assunti	a) 1 dose 9vHPV costa \$ 13, €10,5, in più rispetto a 4vHPV b) caso senza cross protection" e caso con "cross protection"	a) Efficacia vaccino 95%, tempo-vita; b) prezzo 1 fiala 4HPV= \$145(€116,9 1 fiala 9HPV= \$158 (€ 127,4)	a) Costo 1 dose 9vHPV: \$ 13 (€10,5) in più del costo di 1 dose di 4vHPV) b) cross protection" 4vHPV c) non cross protection" 4vHPV	a) Copertura Vaccinale: 60% (F), 40% (M); coorti di 9 anni; b) threshold di € 30,000/ QALY guadagnato	a) copertura vaccinale 4vHPV, 2vHPV = 71,1%, supposta equivalente a quella del 9vHPV b) 2a dose nel 90% dei casi di vaccino con 4vHPV o 2vHPV, supposta equivalente a caso con 9vHPV	a) copertura vaccino 70% b) OT: tempo vita c) tasso sconto 5%	a) copertura vaccino 80% b) OT: tempo vita (70 anni) c) tasso sconto 3% d) P. dose 95 can\$ (€ 59,5) e) cross protection 4vHPV: 95% f) durata cross protection 20 (10) anni
PVA	Terzo Pagante	Terzo Pagante	Terzo Pagante	SSN	SSN	terzo pagante	terzo pagante
Risultati	Costo incrementale/QALY: 1) \$ 146.200 (€117.786): caso senza cross protection 2) \$191.800 (€ 154.523,7): caso con "cross protection"	Costo incrementale/QALY: 1) \$ 140.200 (€113.015), con cross protection" 2) \$ 31.100 (€25.069,7), senza cross protection"	Costo incrementale/QALY, di vaccinare F e M con 9vHPV: \$ 8600 (€ 8018,64), assumendo cross protection per 4vHPV e cost saving senza cross protection"	9vHPV è cost-saving (vs 4vHPV) quando costo 1 dose = € 113 (+ € 3 vs. costo 4vHPV); ed è costo efficace quando costo 1 dose = €153 (+ € 43 vs. costo 4vHPV); ICER = €16.441	Passando dal vaccino 4vHPV al 1 9vHPV si verifica riduzione incidenza del cancro cervice (17%), del cancro anale (M: 35%) e (F: 14%). C/QALY = €10.463 (caso F+M); =€ 4483 (caso solo F)	Costo/QALY nel caso base: can\$15.528 (€ 9.732,3) quadrivalente; can\$12.503 (€ 7.836,3) nona valente; Quando Prezzo equivalente per entrambi, 9vHPV più costo efficace di 4vHPV	Costo/QALY nel caso base: can\$15.528 (€ 9.732,3) quadrivalente; can\$12.503 (€ 7.836,3) nona valente; Quando Prezzo equivalente per entrambi, 9vHPV più costo efficace di 4vHPV
Sponsor	Canadian Institute of Health Research, CDC	Atlanta Centre for Disease Control and Prevention, CDC	Atlanta Centre for Disease Control and Prevention, CDC	Merck Sharp and Dohme; Sanofi Pasteur MSD	Sanofi Pasteur	Merck and GlaxoSmithKline	Merck and GlaxoSmithKline
Conclusioni	Vaccino 9vHPV addizionale a precedente vaccino con 4vHPV, è probabile non sia efficace quanto una crescente copertura vaccinale primaria con 9vHPV	C/QALY ottenuto somministrando il vaccino 9vHPV sia a M che a F, vs 9vHPV a F e 4vHPV a M è risultato costo efficace, in particolare quando nel modello non si assumesse la "cross protection" del vaccino 4vHPV; tuttavia, in questa ACU il costo dose del 9vHPV non può essere maggiore di \$13 (€10,5) rispetto a quello di 1 dose di 4vHPV	Vaccinare F con 9vHPV e M con 4vHPV è cost-saving sia assumendo cross protection che non. Vaccinare F e M con 9vHPV è cost - saving quando non si assuma cross protection. Vaccinare sia M che F con 9vHPV è cost-saving rispetto a 4vHPV e permette di migliorare i risultati di beneficio sanitario	Copertura Vaccinale con 9vHPV riduce incidenza cancro cervice, CIN e cancro anale, rispetto a copertura con 4vHPV; inoltre è costo-efficace se si considera una threshold di € 30,000/ QALY guadagnato quando il costo di 1 dose sia = € 153	Il passaggio al vaccino nona valente (2 dosi) in Italia può ridurre ulteriormente i costi associati al trattamento del cc e delle patologie correlate all'HPV; inoltre risulta essere molto costo-efficace	Il costo addizionale per dose del 9vHPV non dovrebbe eccedere can \$ 11 (€ 6,9) per rimanere più costo-efficace del 4vHPV e can\$ 24 (€ 15) per essere un'alternativa costo-efficace usando una threshold di can\$ 40.000 (€ 25.070) per QALY. Tuttavia, poiché la maggior parte dei cc sono causati dai ceppi HPV 16-18 è improbabile che il 9vHPV sia utilizzato	Il costo addizionale per dose del 9vHPV non dovrebbe eccedere can \$ 11 (€ 6,9) per rimanere più costo-efficace del 4vHPV e can\$ 24 (€ 15) per essere un'alternativa costo-efficace usando una threshold di can\$ 40.000 (€ 25.070) per QALY. Tuttavia, poiché la maggior parte dei cc sono causati dai ceppi HPV 16-18 è improbabile che il 9vHPV sia utilizzato

La quinta e più recente VEC [16] effettua un confronto, tra 2 strategie vaccinali con vaccino 9vHPV associato allo *screening* (somministrato solo a donne o ad entrambi i sessi) ed altre 4 strategie vaccinali: il vaccino 4vHPV associato allo *screening* (somministrato solo a donne o ad entrambi i sessi), il vaccino 2vHPV (somministrato solo a donne) ed il semplice *screening*. Il calcolo del c/QALY è stato basato sull'applicazione di un Modello di Trasmissione dinamico (precedentemente pubblicato negli US) adattato al sistema italiano. La conclusione dello studio è stata che il "passaggio" dall'attuale vaccino quadrivalente al vaccino nona-valente (2 dosi), in un "programma vaccinale" includente sia ragazze che ragazzi (in Italia) determina un'ulteriore riduzione dell'incidenza del cancro della cervice (17%) e del cancro anale (35%, caso Maschi e 14%, caso Femmine) risultando molto costo-efficace, in quanto si riducono i costi associati al trattamento delle patologie correlate all'HPV. Il C/QALY del passaggio dall'attuale vaccino quadrivalente al vaccino nona-valente (2 dosi) è risultato di € 10.463, quando somministrato sia a Femmine che Maschi, mentre è risultato di € 4.483 quando somministrato a sole Femmine.

Ancora, una sesta VEC [17], realizzata in Estonia, confronta i tre tipi di vaccini bivalente, quadrivalente, nona valente (2 dosi), somministrati in modo complementare rispetto allo *screening*, con il semplice *screening*; il confronto è stato realizzato su un *target* di ragazze di 12 anni, in base ad un modello di Markov, assumendo un orizzonte temporale tempo-vita ed una copertura vaccinale del 70%. Nel caso base il costo per QALY è risultato di € 14.007 per il bivalente, di € 14.067 per il quadrivalente e di € 11.633 per il nona valente; i risultati sono sembrati più sensibili a cambiamenti nelle seguenti variabili: regime vaccinazione, prezzi vaccino, copertura *screening*. Il valore del Rapporto Costo Efficacia della vaccinazione HPV è risultato più dipendente dal costo del vaccino, dalla durata dell'immunità indotta dal vaccino che non dal tipo del vaccino.

In Estonia, la vaccinazione delle ragazze di 12 anni, pur continuando l'attuale strategia di *screening* del cancro della cervice, può essere considerato un intervento costo-efficace.

Infine, la settima VEC [18], realizzata in Canada, confronta semplicemente il nuovo vaccino 9vHPV con il vecchio 4vHPV. Questa ACU è basata su un modello di trasmissione dinamico, su base individuale, con assunti quali: copertura vaccino 80%, orizzonte temporale 70 anni, Prezzo dose entrambi i vaccini 95 can\$ (€ 59,5), tasso sconto 3%, *cross protection* del 4vHPV (la durata della *cross protection*, nel 95% dei casi, è assunta di 10 - 20 anni). Il costo / QALY nel caso base è risultato di 15.528 can\$ (€ 9.732,3) per il quadrivalente e di 12.503 can\$ (€ 7.836,3) per il nona valente. Nel caso in cui il prezzo dei due vaccini sia equivalente, il vaccino 9vHPV è considerato costo-efficace rispetto al 4vHPV anche quando si assuma una durata di protezione più breve (9vHPV 20 anni, 4vHPV tempo vita) ed una minore efficacia del vaccino (9vHPV 85%, 4vHPV 95%). Il costo addizionale per dose del 9vHPV non dovrebbe eccedere 11 can\$ (€ 6,9) per rimanere più costo-efficace del 4vHPV e 24 can\$ (€ 15) per essere un'alternativa costo-efficace usando una *threshold* di 40.000 can\$ (€ 25.070 per QALY). Tuttavia, poiché la maggior parte dei tumori della cervice uterina sono causati dai ceppi virali HPV 16-18 è improbabile che il nuovo vaccino 9vHPV trovi ampio consenso e sia conseguentemente utilizzato.

Risultati rilevanti delle VEC

A nostro avviso, un principale risultato delle Analisi Costo Utilità analizzate è che, nel caso in cui sia già stato somministrato il vaccino 4vHPV, l'ulteriore vaccinazione con 9vHPV non sia costo-efficace. In effetti, Il costo /QALY della vaccinazione con nona-valente addizionale è risultata nel caso migliore, ovvero non assumendo *cross protection* per il vaccino 4vHPV ed applicando un modello più complesso rispetto allo *standard*, equivalente a \$108.200 (€ 87.220), valore leggermente superiore a quello della *threshold* di \$100.000 (€ 80.610). [12].

Ancora, in base ad un ulteriore risultato delle ACU scelte, è sembrato conveniente il passaggio dalla vaccinazione quadrivalente alla nonavalente, purché il prezzo di una dose di nuovo vaccino non aumenti in modo sostanziale: proposto un incremento di soli \$13 (€ 10,5) a fiala, costo/QALY (assumendo la non *cross protection* del 4vHPV) = \$ 31.100 (€ 25.069,70) [13].

Un'altra ACU sopra-citata, applicando lo stesso prezzo, incremento di \$ 13 (€ 10,50) a fiala, perviene a risultati simili, ovvero vaccinando sia Maschi (M) che Femmine (F) con 9vHPV, la strategia vaccinale risulta essere costo efficace anche quando si assuma *cross protection* per il 4vHPV: costo/QALY = \$ 8600 (€ 6.932,50) [14].

Tali risultati sono stati confermati da quelli di un'ulteriore VEC che effettuando il confronto tra vaccinazione con 4vHPV (3 dosi) e vaccinazione con 9vHPV (2 dosi), somministrata sia a coorti (bambini di 9 anni di età) di M (40%) che F (60%), sostiene la strategia vaccinale con 9vHPV, definendola *cost-saving*, qualora il Prezzo del nuovo vaccino superi quello dell'esistente di soli € 3 (a fiala) e definendola costo-efficace quando tale Prezzo superi quello dell'esistente di € 43 [15].

La convenienza del passaggio dal vaccino 4vHPV al vaccino 9vHPV è stata confermata dai risultati raggiunti nell'ambito di un'ulteriore VEC analizzata, la quale ha presentato un costo incrementale per QALY di € 10.463, quando il vaccino 9vHPV (2 dosi) sia somministrato a Femmine e Maschi; diversamente, nel caso in cui il vaccino 9vHPV (2 dosi) sia somministrato solo a Femmine (ed il 4vHPV ai M) il costo incrementale per QALY subirebbe una riduzione passando ad € 4.483 [16].

Ancora, in base alla VEC realizzata in Estonia, il valore del Rapporto Costo Efficacia della vaccinazione HPV è risultato particolarmente correlato al costo del vaccino ed alla durata dell'immunità indotta dal vaccino stesso, mentre il tipo di vaccino somministrato non avrebbe influenzato in modo determinante questo rapporto, poiché in realtà la maggior parte dei tumori della cervice uterina sono causati dai ceppi virali HPV 16-18. [17].

In base all'ultima VEC analizzata, considerando il prezzo dei due vaccini equivalente, il vaccino 9vHPV è risultato costo-efficace rispetto al 4vHPV anche quando sia stata assunta una durata di protezione più breve (9vHPV 20 anni, 4vHPV tempo vita) ed una minore efficacia del vaccino (9vHPV 85%, 4vHPV 95%) [18].

Clinical Trial

Al fine di verificare gli studi clinici ultimati per il nuovo vaccino nona-valente, abbiamo realizzato una ricerca nel *data-base "Clinical Trials.gov"* (*U.S. National Library of Medicine*) ed abbiamo tentato di analizzare tali documenti in Tabella 5; in questa tabella sono stati grossolanamente esaminati sei CTs (NCT01047345, NCT01651949, NCT00943722, NCT01304498, NCT00543543, NCT01984697) in base a variabili *standard* precedentemente citate (Disegno dello Studio, *Comparator*, Orizzonte temporale, Dimensione Campione, Caratteristiche Pazienti, Efficacia Vaccino, Effetti Collaterali, Conclusioni Cliniche, Sponsorizzazione dello Studio). Gli articoli, descrittivi i CT menzionati, riassunti in **Tabella 5**, sono stati realizzati rispettivamente in Australia, Stati Uniti, Belgio, Finlandia, Austria, Norvegia, prevalentemente nel corso degli anni 2015-2016.

Per quanto concerne il disegno dello studio, possiamo approssimativamente affermare che tutti i *Clinical Trial* tranne uno [19] sono risultati randomizzati, tutti in fase tre e tutti con assegnazione parallela; 3 di questi studi sono stati realizzati in doppio cieco, 3 in *open label*.

In tutti gli studi sono state somministrate 3 dosi di vaccino 9vHPV, ma in uno studio il confronto è stato effettuato con la somministrazione di 2 dosi [20]; in uno studio è stato realizzato il confronto con il placebo [21]; in altri due studi la somministrazione del 9vHPV è stata confrontata a quella del 4Vhpv [22, 23]; mentre nei rimanenti due studi il confronto è stato effettuato tra diversi *targets* : Maschi vs Femmine vs *Gay*; Maschi e Femmine (9-15 anni) vs Femmine (15-26 anni) [24].

Prendendo ora in considerazione l'orizzonte temporale, possiamo affermare che 2 studi risultino terminati e di breve-medio termine: nell'ambito di questi la durata massima è risultata di 45 mesi [20] quella minima di un anno e 10 mesi [19]. Per uno studio di lungo termine, iniziato nel 2009, è prevista una durata di 10 anni [24]; uno studio ha presentato una durata di 54 mesi (4,5 anni) nel caso base, con un'*extention* di 5 anni [23]; un ulteriore studio ha presentato una durata di 6 anni e 6 mesi [22]; mentre uno studio con *extention* ha presentato una durata di circa 5 anni e 8 mesi [21].

Tabella 5 Analisi di studi clinici (Clinical Trials, CT) Programma Vaccinale (PV): 3 Dosi vaccino 9vHPV.

Autori	Variabili	Garland SM, Australia 2015	Castellsagué X, US 2015	Van Damme P, Belgium 2015	Vesikari T, Finlandia 2015	Joura EA, Austria 2015	Iversen EO, Norvegia 2016
Disegno studio		CT fase 3, controllato con placebo, randomizzato, ad assegnazione parallela, in doppio cieco (internazionale)	CT fase 3, non randomizzato, ad assegnazione parallela, open label	CT fase 3, randomizzato, ad assegnazione parallela, open label	CT fase 3, controllato con 4vHPV, randomizzato, ad assegnazione parallela, in doppio cieco	CT fase 3, controllato con 4vHPV, randomizzato, ad assegnazione parallela, in doppio cieco (internazionale)	CT fase 3, randomizzato, ad assegnazione parallela, non mascherato (open label)
Confronto		3 dosi *9vHPV vs Placebo, somministrazione giorno 1, mese 2, mese 6	3 dosi *9vHPV in caso di F vs M e gay	3 dosi 9vHPV in M e F (9-15anni) vs F (16-26 anni) di età	3 dosi *: 9vHPV vs 4vHPV, caso F 9-15 anni di età	9vHPV vs 4vHPV (3 dosi) - durante extention: 4a dose 9vHPV e per gruppo 4vHPV 3 dosi 9vHPV	3 dosi *9vHPV vs 2 dosi di 9vHPV, in caso F e M (9-14), F 16-26, anni di età
Orizzonte temporale		Studio iniziato a febbraio 2010 e terminato, inclusa extention (vaccinati i Placebo), a novembre 2015	Studio iniziato a ottobre 2012 e terminato ad agosto 2014	Studio iniziato a luglio 2009 ed ultima attualizzazione dati a ottobre 2017 (durata prevista almeno 10 anni)	Studio iniziato a febbraio 2011 e terminato ad agosto 2017	Studio iniziato a ottobre 2007 e terminato a luglio 2016	Studio iniziato a novembre 2013 e terminato ad agosto 2017
Campione (n° pazienti)		N = 935 (a 618 il 9vHPV, a 306 il Placebo; 11 non randomizzati)	N = 2576 (1101 F, 1106 M, 313 gay; 56 non randomizzati)	N = 3110 (1935 F e 669 M; 9-15 anni; 470 F, 16-26 anni di età, 36 non randomizzati)	N = 603 (a 300 9vHPV ed a 300 4vHPV, 3 non randomizzati)	N = 14.840 randomizzati: al 9vHPV dose media (7106) 4a dose durante extention CT (a 315 dose bassa - a 310 dose elevata); al 4vHPV (7109, per i quali è stato proposto 9vHPV durante extention CT)	N = 1536, ma 18 non randomizzati: 1518 2 dosi a 0-6 mesi: a 301 F 9-14, a 301 M 9-14; 2 dosi a 0-12 mesi: a 301 M 9-14 e F 9-14; 3 dosi a 0-2-6 mesi: a 301 F 9-14; 3 dosi a 0-2-6 mesi: a 314 F 16-26
Caratteristiche pazienti		F 12-26 (12-15; 16-26) anni di età, che avevano già assunto 3 dosi di vaccino 4vHPV	M e F di 16-26 anni, con non più di 4 partners (7 nel caso di gay); F con risultati pap-test e biopsia nella norma	Fe M (9-15 anni) con nessun rapporto sessuale; se età >16 anni (max, 0-4 partner), pap-test con risultati standard, non in cinta; senza reazioni allergiche	F ancora vergini, 9-15 anni di età, in buone condizioni salute; ai pazienti chiesta temperatura <37,8°C per 24 ore prima della vaccinazione	Donne 16-26 anni di età	F (9 - 15; 16 - 26 anni) - M (9 - 14 anni): all'arruolamento dovevano presentare uno stato di buona salute; F (16 - 26 anni) risultati pap-test nella norma
Efficacia		1 mese dopo la 3a dose (a 6 mesi), tutte le pazienti del gruppo 9vHPV hanno presentato siero-conversione (aumentando i GMT****): -100% virus HPV 6,11,16,18 -99,8% virus HPV 31,33,58 -98,3% virus HPV 45 -99,6% virus HPV 52	I GMT 1° mese dopo la 3a dose (a 6 mesi) sono risultati, per ogni ceppo virale, non inferiori in caso di M vs F. I GMT al 7° mese, per tutti i ceppi HPV, sono risultati più bassi per i gay vs M. Più del 99,5% dei pazienti sono risultati siero-positivi al 7° mese per ogni ceppo vaccinale HPV 6,11, 16,18,31,33,45,52,58	Alla 4a settimana dopo la 3a dose (a 6 mesi) il 99% di F, M (9-15anni) e F (16-26 anni) ha presentato siero-conversione per ogni ceppo virale. In ogni gruppo sono stati ottenuti incrementi dei GMT per i ceppi HPV tipi 6/11/16/18/31/33/45/52/58	I GMT, al 1° mese dopo la 3a dose (a 6 mesi) per i ceppi 6/11/16/18 sono risultati simili per il 4vHPV ed il 9vHPV. In caso di i GMT sono > per le più giovani: F 9-12 anni di età. Tutti i pazienti ricevuti 9vHPV hanno presentato tassi di siero conversione verso HPV 31/33/45/52/58	Incidenza combinata patologie correlate a ceppi virali HPV 31/33/45/52/58 per 9vHPV = 0,5 (ogni 10.000 persone anno); per 4vHPV = 19 (ogni 10.000 persone anno). In caso di somministrazione del 9vHPV le risposte anticorpali ai ceppi virali HPV - 6, 11, 16, 18, 1° mese dopo la 3a dose (a 6 mesi), non sono risultate minori a quelle generate dal vaccino 4vHPV.	1° mese dopo l'ultima dose di vaccino: - Efficacia 2 dosi 9vHPV, somministrate a 6 o 12 mesi, risulta non inferiore alle 3 dosi, in caso di F e M (9-14 anni) - I GMT sono risultati più elevati in caso di F e M (9-14 anni di età) con somministrazione di 2 dosi di vaccino a 0 e 12 mesi che non a 0-6 mesi - I GMT sono risultati meno elevati in caso di F 16 - 26 anni, anche con somministrazione di 3 dosi a 6 mesi

>>> Segue

>>> *Seguito*

Autori	Variabili	Garland SM, Australia 2015	Castellsagué X, US 2015	Van Damme P, Belgium 2015	Vesikari T, Finlandia 2015	Joura EA, Austria 2015	Iversen EO, Norvegia 2016
Effetti collaterali (EC)	- EC**seri in sito iniezione: 11,2% 9vHPV e 1% pla-cebo, nello studio base -EC seri strettamente correlati al vaccino: 0,2% 9vHPV; 0,3% placebo, nello studio base - EC seri: 0,49% 9vHPV; 0,98% placebo; in extension: 2,02% (9vHPV a pazienti ex placebo) -EC non seri: 93% 9vHPV; 64,6% placebo, inclusa extention (0%)	-Interruzione PV**** a causa di EC è stato un evento raro: M e gay (0,1%), F (0,3%); - si sono verificati EC seri, ma non strettamente correlati al vaccino (M 1,65%, F 2,42%) -non seri: M / gay 70% e F 85,6%	-EC seri: 0,83% F 9-15;1,66% M 9-15; 3, 43% F16-26, -EC in sito iniezione: 81,9% F 9-15; 72,8% M 9-15; 85,4% F16-26, -EC non seri sistemici: 45% F 9-15; 41,8% M 9-15; 57,1% F16-26 anni di età	-EC non seri, simili tra 9vHPV e 4vHPV: 93,65% e 91,33% - EC in sito iniezione > per 9vHPV, 91,6% e 88,3% - EC seri > per 4vHPV che per il 9vHPV: 0,67% vs 0,33% - EC sistemici: 52% per 4vHPV e 47,5% per il 9vHPV	-EC seri: 3,3% 9vHPV (Mid-dose); 2,6% 4vHPV (correlati al vaccino 2% e 2%) -EC sito iniezione sono stati più comuni per il 9vHPV che per il 4vHPV: 90,7% e 84,9% -EC sistemici: 55,8% 9vHPV e 54,9% 4vHPV -EC : 94,2% 9vHPV (Mid-dose), 92,6% (Low-dose), 92,8% (High-dose); 91,1% 4vHPV	-EC seri più elevati si sono verificati in caso di F 16-26 anni (2,56%), alle quali sono state somministrate 3 dosi; leggermente più elevati in caso di M 9-14 anni, con 2 dosi (1,69%); meno elevati in caso di F 9-14 anni con 2 o 3 dosi (1%) e in caso di M 9-14 anni con 2 dosi al mese 0 e 12 (1,02%) -EC non seri più elevati si sono verificati in caso di F 16-26 anni (24,28%) alle quali sono state somministrate 3 dosi (0,2,6 mesi); leggermente più elevati in caso di F 9-14 anni (17,67%) con somministrazione di 3 dosi a 0, 6, 12 mesi; meno elevati in caso M 9 - 14 (6,76%) anni con somministrazione di 2 dosi a 6 mesi	Efficacia 2 dosi 9vHPV, somministrate a 6 o 12 mesi, risulta non inferiore alle 3 dosi, in caso di F e M (9 - 14 anni); ulteriori studi devono essere condotti per verificare l'immunogenicità nel tempo
Conclusioni Cliniche	Il Piano Vaccinale con 9vHPV 3 dosi in donne 12-26 anni, già vaccinate con 4vHPV, è molto immunogenico e generalmente ben tollerato	Questi risultati supportano un'efficacia equivalente in caso di giovani donne e uomini (16-26 anni di età) vaccinati con 9vHPV; la somministrazione ad entrambi i gruppi è risultata generalmente ben tollerata	Questi risultati di efficacia supportano il passaggio del vaccino 9vHPV da giovani donne 16 - 26 anni, a ragazze e ragazzi di 9-15 anni, implementando i programmi vaccinali per entrambi i sessi in pre-adolescenti ed adolescenti	In aggiunta ad una risposta equivalente a quella del 4vHPV per i ceppi virali HPV6/11/16/18, il 9vHPV sviluppa immunogenicità verso i ceppi HPV 31/33/45/52/58. Il profilo di sicurezza è risultato simile per entrambi i vaccini.	Il vaccino 9vHPV ha permesso di prevenire infezioni e patologie correlate ai ceppi virali HPV 31, 33, 45, 52, e 58 in una popolazione scelta ed ha generato una risposta anticorpale ai ceppi virali HPV 6, 11, 16, 18 (equivalente a quella del 4vHPV); non ha permesso di prevenire infezioni e patologie correlate a ceppi virali diversi da quelli inseriti nel vaccino 9vHPV		
SPONSOR	Merck Sharp & Dohme Corp.	Merck Sharp & Dohme Corp.	Merck Sharp & Dohme Corp.	Merck Sharp & Dohme Corp.	Sanofi Pasteur	Merck Sharp & Dohme Corp.	Merck Sharp & Dohme Corp.
Trial	NCT01047345	NCT01651949	NCT00943722	NCT01304498	NCT00543543	NCT01984697	

*nel giorno 1, a 2 mesi ed a 6 mesi

**Effetti collaterali

*** Geometric Mean Titers

****Programma Vaccinale

La dimensione dei campioni è risultata elevata in tutti gli studi; sono state inoltre citate le caratteristiche dei pazienti inseriti nei campioni, molto sinteticamente descritti, dal più piccolo al più grande:

603 pazienti (3 non randomizzati) nello studio NCT01304498:

- a 300 pazienti Femmine di 9-15 anni è stato somministrato il 9vHPV,
- a 300 pazienti Femmine di 9-15 anni è stato somministrato il 4vHPV;

tra le clausole di inclusione: pazienti non sessualmente attive almeno fino al 7° mese dello studio (temperatura non superiore a 37,8 °C per almeno 24 ore prima della vaccinazione);

935 pazienti (11 non randomizzati) nello studio NCT01047345:

- a 618 pazienti è stato somministrato il 9vHPV,
- a 306 è stato somministrato il Placebo;

tra le clausole di inclusione, donne di 12-26 anni di età che avessero già assunto 3 dosi di vaccino 4vHPV; ai pazienti vaccinati con placebo nello studio base è stato somministrato il vaccino 9vHPV durante l'*extention* del CT;

1.536 (18 non randomizzati) pazienti nello studio NCT01984697:

- a 301 pazienti Femmine (9-14 anni) ed a 301 pazienti Maschi (9-14 anni) è stato somministrato il 9vHPV, 2 dosi (giorno 1 e dopo 6 mesi);
- a 301 pazienti Femmine e Maschi (9-14 anni) è stato somministrato il 9vHPV, 2 dosi (giorno 1 e dopo 12 mesi);
- a 301 pazienti Femmine (9-14 anni) è stato somministrato il 9vHPV, 3 dosi (giorno 1, dopo 2 e dopo 6 mesi);
- a 314 pazienti Femmine (16-26 anni) è stato somministrato il 9vHPV, 3 dosi (giorno 1, dopo 2 e dopo 6 mesi);

2.576 (56 non randomizzati) pazienti nello studio NCT01651949; è stato somministrato il vaccino 9vHPV a 1101 pazienti Femmine, a 1106 pazienti Maschi ed a 313 pazienti *gay*; tra le clausole di inclusione (56 non inclusi): pazienti Maschi e Femmine di 16-26 anni, con non più di 4 *partners* (7 nel caso di *gay*), le Femmine con risultati di pap-test - biopsia nella norma;

3.110 (36 non randomizzati) pazienti nello studio NCT00943722, somministrato il vaccino 9vHPV:

- a 1935 pazienti Femmine di 9-15 anni di età,
- a 669 pazienti Maschi di 9-15 anni di età,
- a 470 pazienti Femmine di 16-26 anni di età;

tra le clausole di inclusione: pazienti senza alcun rapporto sessuale od un massimo di 4 rapporti (caso di soggetti con età > 16 anni), pazienti femmine non in cinta, con risultati *pap-test* nella norma;

14.840 pazienti nello studio NCT00543543:

- a 7106 pazienti è stata somministrata la dose media di vaccino 9vHPV,
- a 315 la dose bassa,
- a 310 la dose elevata;

ancora, è stato somministrato il vaccino 4vHPV a 7109 pazienti.

Tutti i pazienti erano donne di 16-26 anni di età.

Per quanto concerne l'efficacia del vaccino 9vHPV, è risultato che un mese dopo la terza dose di vaccino, le pazienti, donne 12-26 anni di età, già vaccinate con 4vHPV, hanno presentato sieropositività nei confronti dei ceppi virali 31/33/45/52/58 aumentando i *Geometric Mean Titer* (GMT):

- 100% in caso di virus HPV 6,11,16,18;
- 99,8% in caso di virus HPV 31, 33, 58;
- 99,6% in caso di virus HPV 52;
- 98,3% in caso di virus HPV 45[21].

Similmente, ma considerando gruppi diversi (Maschi e Femmine di 9-15 anni; Femmine di 16-26 anni) il 99% dei pazienti ha presentato siero-conversione per ogni ceppo virale del 9vHPV, un mese dopo la terza dose di vaccino [24].

Ancora, i GMT, il 1° mese dopo la 3ª dose vaccinale sono risultati, per ogni ceppo virale, non inferiori in caso di Maschi e Femmine [19].

Inoltre, i GMT sviluppati a seguito della somministrazione del 4vHPV, per i ceppi virali 6/11/16/18, sono risultati simili in caso di somministrazione del 9vHPV e sono risultati maggiori in caso di soggetti in giovane età [22].

In altri termini, le risposte immunitarie di donne di 16-26 anni di età vaccinate con 9vHPV, non sono risultate minori per i ceppi virali 6/11/16/18, rispetto al caso in cui si somministrasse il 4vHPV [23].

Infine, è stato rilevato che l'efficacia del vaccino 9vHPV, misurata in GMT, è risultata più elevata in caso di Maschi e Femmine in età giovanile (9-14 anni di età) anche qualora si somministrassero solo due dosi di vaccino a distanza di 12 mesi da una dose all'altra; l'efficacia è risultata minore qualora si somministrasse il vaccino a donne di età maggiore (16-26 anni), anche nel caso in cui si somministrassero tre dosi di vaccino, a distanza di 6 mesi una dose dall'altra [20].

In base ai risultati dei 6 CT inseriti nella *review*, citiamo alcune conclusioni relative agli effetti collaterali seri:

- il piano vaccinale con 9vHPV è risultato ben tollerato sia quando fosse somministrato il vaccino a Femmine, che a Maschi, o a Gay [19],
- si è verificato un rischio circa equivalente (0,2% vs 0,3%) tra vaccino nona-valente e placebo, di incorrere in effetti collaterali seri strettamente correlati al vaccino, quando siano stati somministrati a donne di 12-26 anni di età che avessero già assunto 3 dosi di vaccino 4vHPV [21];
- si è verificato un maggiore rischio di incorrere in effetti collaterali seri, in caso di soggetti più avanti negli anni [20], [24];

Rileviamo infine che tutti gli studi clinici trovati ed inseriti nella revisione sono stati realizzati grazie alla sponsorizzazione della casa farmaceutica produttrice del vaccino.

Risultati rilevanti dei CT

Innanzitutto, per quanto concerne la qualità degli studi clinici, è doveroso sottolineare che tutti gli studi sono in fase 3, avendo già positivamente concluso le fasi 1 e 2. Variabili utili per stabilire l'attendibilità degli studi presentati riteniamo possano essere, in primo luogo, la dimensione (da un minimo di 600 pazienti ad un massimo di 14.840 pazienti) dei campioni e l'orizzonte temporale (da un minimo di un anno e 10 mesi ad un massimo di quasi 10 anni). Data la disomogeneità dei campioni oggetto di analisi, appare difficile effettuare confronti tra i risultati dei diversi CT; tuttavia, abbiamo tentato di considerare complessivamente efficacia ed effetti collaterali del nuovo vaccino 9vHPV. Per quanto concerne l'efficacia, un risultato particolarmente rilevante è che il 99% dei pazienti di gruppi diversi (Maschi e Femmine 9-15 anni; Femmine 15-26 anni) ha presentato siero conversione per ogni ceppo virale del 9vHPV, un mese dopo la terza dose di vaccino [24]; ancora, l'efficacia del vaccino 9vHPV (misurata in GMT) è risultata più elevata in caso di Maschi e Femmine in età giovanile (9-14 anni di età) anche qualora si somministrassero solo due dosi di vaccino [20]. Per quanto concerne invece gli effetti collaterali, sottolineiamo che è possibile si verifichi un rischio più elevato di incorrere in effetti collaterali seri, quando si vaccinino soggetti meno giovani [20, 24].

Discussione

Uno degli aspetti positivi di questa rassegna della letteratura è stato quello di avere cercato di fare chiarezza in merito a variabili di carattere economico inerenti la vaccinazione 9vHPV, in particolare costi e benefici; tuttavia, i costi ottenuti sono stati spesso il risultato di sistemi economici diversi da quelli europei, conseguentemente possono essere considerati semplicemente indicativi, non essendo completamente esaustivi. È necessario ribadire che le VEC trovate sull'argomento, nell'ambito di *data-base* internazionali, sono poche e generalmente non europee; probabilmente, VEC nazionali potrebbero risultare più facilmente reperibili in "letteratura grigia", non con-

siderata oggetto di analisi in questa *review*. In effetti, avremmo potuto implementare la ricerca delle VEC nell'ambito di questo tipo di "letteratura", ma senza potere garantire la qualità delle pubblicazioni trovate.

Ancora, riteniamo sia stato utile verificare gli studi clinici realizzati per il vaccino 9vHPV sia per appurarne la semplice numerosità e sia per verificarne le caratteristiche più salienti indicative dell'attendibilità dei risultati ottenuti. Pur avendo appurato ed espresso la validità delle informazioni ottenute da questi documenti giudicati affidabili, a nostro avviso sarebbe stato veramente arduo assemblare i risultati al fine di effettuare realistiche analisi statistiche: la popolazione inserita nei vari CT è diversa, così come la tipologia delle indagini effettuate.

Conclusioni

In base alla nostra opinione, pare molto complesso effettuare confronti ed ottenere risultati in considerazione delle molteplici strategie vaccinali esistenti, in questo caso. I risultati ottenuti dalle ACU sono derivati dall'applicazione di complessi modelli, talvolta copiati da altri sistemi sanitari ed adattati alle circostanze nazionali; i conseguenti rapporti costo-efficacia (costo/QALY) sono strettamente connessi agli assunti inseriti ed in ultima analisi al Prezzo del vaccino. È possibile comunque affermare che, tendenzialmente, gli ICER calcolati non superino *thresholds* ragionevoli qualora il prezzo del nuovo vaccino sia leggermente superiore a quello dell'esistente; inoltre, la convenienza del passaggio dal vaccino quadrivalente a quello nona-valente è più sostenibile qualora realisticamente non si supponga l'esistenza di *cross protection* per il vaccino esistente (4vHPV).

Nonostante si ritenga che, gli studi clinici analizzati (in base alle variabili stabilite) siano tutti tendenzialmente affidabili, indipendentemente dalla sponsorizzazione dell'azienda produttrice, il passaggio alla sola somministrazione del vaccino nona-valente (attualmente assoggettato a particolare monitoraggio) in modo *standard*, sarà un processo di medio - lungo periodo, data la necessità suggerita di effettuare ulteriori verifiche circa l'efficacia ed in particolare la sicurezza del nuovo prodotto.

Al termine di questa rassegna, sono state citate conclusioni raggiunte nell'ambito di alcuni articoli di Autori americani, nei quali sono espresse opinioni di esperti del settore, circa il vaccino HPV nona-valente, di recente introduzione sul mercato, che dovrebbe potenzialmente sostituire i due esistenti vaccini HPV (bivalente e quadrivalente).

La conclusione espressa da Gee J et al. [25] è che i dati di sicurezza raccolti per il vaccino quadrivalente possono essere validi anche per il nona-valente, ma è necessario un ulteriore monitoraggio per il nuovo vaccino 9vHPV.

Nell'articolo di Kasting ML [26], in relazione ad interviste effettuate a Pediatri, si sottolinea il bisogno di informazione circa efficacia, effetti collaterali e costi del vaccino nona-valente: le Autorità Competenti dovrebbero provvedere alla diffusione di adeguate informazioni.

Infine, in relazione alle conclusioni di Lockett R et al. [27], tutti i vaccini che immunizzano contro i ceppi HPV 16 18 (bivalente, quadrivalente, nona-valente) riducono i costi connessi al trattamento del cancro alla cervice uterina.

Bibliografia

- [1] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370: 890-907
- [2] WHO. Preparing for the introduction of HPV vaccine in the WHO European Region: strategy paper. Vaccine Preventable Diseases and Immunization Programme. Copenhagen. 2008.
- [3] Bonati M, Garattini S. Controlling cervical cancer. *Pharmacoeconomics* 2009; 27(2): 91-93.
- [4] Jaura EA, Ault KA, Bosch FX, et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(10): 1997-2008.
- [5] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003852/WC500189113.pdf.
- [6] http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=811&area=Malattie%20infettive&menu=vaccinazioni.
- [7] Gómez CO, Champion JD, Monsiváis MGM. Factors Protecting Male and Female Adolescents in Mexico From Human Papillomavirus Infection. *Hisp Health Care Int*. 2018; 16(1): 20-28.
- [8] http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_27_allegati_iitemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_0_file.pdf.
- [9] <https://www.istat.it/it/files/2017/07/CS-Sistema-dei-conti-della-sanit%C3%A0-anni-2012-2016.pdf?title=Conti+della+sanit%C3%A0+-+04%2F1ug%2F2017++Testo+integrale.pdf>.

- [10] <https://www.aboutpharma.com/blog/2015/09/17/vaccini-solo-03-della-spesa-sanitaria-ma-dimezzano-costi-malattie-infettive/?comingfrom=aboutpharma>.
- [11] Remy V, Langeron N, Quilici S, Carroll S. The economic value of vaccination: why prevention is wealth, *Journal of Market Access and Health Policy*. 2015; 3.
- [12] Chesson HW, Laprise JF, Brisson M, Markowitz LE. Impact and Cost-effectiveness of 3 Doses of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Among US Females Previously Vaccinated With 4-Valent HPV Vaccine. *J Infect Dis*. 2016; 214(5): 685-8.
- [13] Brisson M, Laprise JF, Harrell W. Chesson, Melanie Drolet, Talia Malagon, Marie-Claude Boily, Lauri E. Markowitz, Health and Economic Impact of Switching From a 4-Valent to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 108(1). pii: djv282.
- [14] Chesson HW, Markowitz LE, Hariri S, et al. The impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States: Estimates from a simplified transmission model. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(6): 1363-1372.
- [15] Boiron L, Joura E, Langeron N, et al. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria, *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 153.
- [16] Mennini FS, Bonanni P, Bianic F, et al. Cost-effectiveness analysis of the nine valent HPV vaccine in Italy. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2017; 15: 11.
- [17] Vörno T, Lutsar K, Uusküla A, et al. Cost-effectiveness of HPV vaccination in the context of high cervical cancer incidence and low screening coverage. *Vaccine*. 2017; 35(46): 6329-6335.
- [18] Drolet M, Laprise JF, Boily MC, et al. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *International Journal of Cancer*. 2014; 134: 2264-2268.
- [19] Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*. 2015; 33(48): 6892-901.
- [20] Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA*. 2016; 316(22): 2411-2421.
- [21] Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2015; 33(48): 6855-6864.
- [22] Vesikari T, Brodski N, van Damme P, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(9): 992-998.
- [23] Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015; 372(8): 711-723.
- [24] Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics*. 2015; 136(1): e28-39.
- [25] Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(6): 1406-17.
- [26] Kasting ML, Wilson S, Dixon BE, et al. A qualitative study of healthcare provider awareness and informational needs regarding the nine-valent HPV vaccine. *Vaccine*. 2016; 34(11): 1331-4.
- [27] Lockett R, Feldman S. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(6): 1332-4.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Ritiro dal mercato di farmaci analgesici a causa di reazioni avverse

POST-MARKETING WITHDRAWAL OF ANALGESIC MEDICATIONS BECAUSE OF ADVERSE DRUG REACTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW

Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK
Expert Opin Drug Saf 2018; 17:63-72

RIASSUNTO

Introduzione

Un nuovo farmaco è approvato quando dimostra un rapporto rischio-beneficio favorevole, ma il suo profilo di sicurezza può cambiare dopo l'approvazione, quando più persone risultano esposte. In alcuni casi, i dati di *safety* potrebbero essere abbastanza gravi da giustificare il ritiro dal mercato. Le evidenze utilizzate per prendere tali decisioni possono essere basate su rapporti aneddotici, studi osservazionali, studi clinici o revisioni sistematiche. Il ritiro dei prodotti può essere controverso, specialmente quando la relazione tra farmaco ed evento avverso non è stata chiaramente dimostrata e può portare alla perdita di composti efficaci, di fiducia dei pazienti nei prodotti farmaceutici e di reddito per i produttori di farmaci.

Gli analgesici sono i più comuni prodotti da banco e sono frequentemente usati nelle cure palliative. Molti farmaci antidolorifici sono stati ritirati negli ultimi decenni a causa di preoccupazioni sulla loro sicurezza e sono la classe di farmaci con un numero maggiore di ritiri in tutto il mondo a causa di reazioni avverse. Tuttavia, è ancora vivo il dibattito circa l'uso di alcuni analgesici per la gestione del dolore e non c'è stato alcun esame sistematico delle procedure e delle motivazioni per il ritiro.

Metodi

Sono state condotte ricerche su PubMed, Embase, Google Scholar, clinicaltrials.gov, database dell'OMS sui prodotti ritirati, *Meyler's Side Effects of Drugs*, *Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions*, siti web dell'*European Medicine Agency*, della *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti e della *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* del Regno Unito, Merck Index e *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia*. Sono stati valutati analgesici autorizzati che sono stati ritirati dopo la commercializzazione a causa di reazioni avverse tra il 1950 e il marzo 2017. Sono stati esclusi prodotti a base di erbe, medicinali non ad uso umano e medicinali senza prescrizione medica. Sono stati utilizzati i criteri di *Evidence Based Medicine*

del Centro di Oxford per documentare i livelli di evidenza e i test chi-quadrato per confrontare i modelli di ritiro tra le varie aree geografiche.

Risultati

Sono stati valutati 47 prodotti. I ritiri si sono verificati tra il 1965 e il 2011. Analizzati per Continente, 39 prodotti sono stati ritirati in Europa, 21 in Asia, 20 in Nord America, 14 in Africa, 13 in Australasia e Oceania e 12 in Sud America; 10 sono stati ritirati in tutto il mondo (21%) e 19 (40%) sono stati ritirati in un solo Paese.

In 42 casi (89%), i ritiri erano basati su case report. In un solo caso (2,1%) l'evidenza di riferimento era una revisione sistematica, in 3 casi (6,4%) i risultati di studi randomizzati e in 1 caso (2,1%) uno studio osservazionale. In 5 casi (11%) i ritiri erano basati su evidenze provenienti da studi su animali.

Trentadue analgesici ritirati (68%) erano inibitori delle ciclossigenasi 1 e 2 (COX-1 e COX-2) e 7 (15%) erano prevalentemente inibitori della COX-2; 6 analgesici (13%) agivano attraverso i recettori oppioidi mentre il meccanismo per 1 (bucetina) era sconosciuto.

L'epatotossicità era riportata come motivo principale di ritiro in 14 casi (30%), reazioni avverse immunologiche in 12 (26%), reazioni cardiovascolari in 5 (11%) e carcinogenicità in 5 (11%). Tossicità renale (n=4), abuso del farmaco (n=4), emorragia gastrointestinale (n=3), anomalie ematologiche (n=2) e danno oculare (n=1) erano le altre reazioni avverse per le quali sono state prese le decisioni di revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Tra gli inibitori COX-1 e COX-2, l'epatotossicità era la ragione più comune di ritiro (38%). Nel caso degli inibitori selettivi della COX-2, le reazioni avverse cardiovascolari rappresentavano il 57% delle decisioni di ritiro. Gli inibitori selettivi della COX-2 avevano significativamente più probabilità di essere ritirati a causa di reazioni avverse cardiovascolari rispetto agli inibitori COX non selettivi (p=0,0004). L'abuso del farmaco era la ragione più comune per il ritiro di analgesici con attività sui recettori oppioidi (67%).

L'intervallo tra l'immissione in commercio e le prime segnalazioni di reazioni avverse variava da 0 a 29 anni. In 16 casi (34%), le reazioni avverse sono state rilevate entro 2 anni dalla commercializzazione; in 5 di questi, le reazioni avverse si sono verificate entro il primo anno ed erano reazioni immuno-mediate, cancerogenicità, abuso del farmaco e reazioni neuropsichiatriche. L'intervallo mediano tra l'immissione in commercio e la prima segnalazione di una reazione avversa era di 3 anni (IQR 6-8 anni), mentre l'intervallo mediano tra l'immissione in commercio e il primo ritiro era di 7 anni (IQR 3-17 anni).

Discussione

Sono stati identificati 47 prodotti analgesici ritirati dal mercato tra il 1965 e il 2011. L'uso di case report in quasi tutte le circostanze come evidenze alla base delle decisioni di ritiro supporta precedenti osservazioni degli autori, secondo cui studi formali di conferma sono condotti raramente quando vengono attribuite reazioni avverse ai medicinali. Tuttavia, per 3 dei 5 analgesici introdotti dal 2000, vi erano livelli più elevati di evidenze come motivi di revoca dell'AIC, suggerendo un miglioramento della farmacovigilanza.

Anche l'intervallo ridotto tra l'immissione in commercio e le prime segnalazioni di reazioni avverse per gli analgesici introdotti più recentemente suggerisce metodi migliori per individuare le reazioni avverse dopo la concessione delle licenze di *marketing*. Tuttavia, la velocità con cui le reazioni avverse sono apparse in letteratura dopo il lancio sul mercato suggerisce il sospetto di mancanza di trasparenza nel riportare gli eventi avversi nelle sperimentazioni cliniche condotte nelle fasi di *pre-marketing* o difetti nei modi in cui tali eventi avversi sono stati valutati dai regolatori. Ciò è supportato anche dalla velocità con cui gli analgesici sono stati ritirati dal mercato in seguito alle segnalazioni di tali reazioni. Ad esempio, uno di questi analgesici, pifoxime, è stato ritirato nel 1976, entro 3 mesi dall'approvazione normativa in Francia, in seguito a segnalazioni di gravi reazioni avverse neuropsichiatriche.

Le discrepanze nei modelli di ritiro tra le Autorità regolatorie dei diversi Paesi suggeriscono che i criteri utilizzati per prendere decisioni di ritiro variano da Paese a Paese o che esistono differenze nel numero di segnalazioni di reazioni avverse a disposizione dei regolatori che potrebbero portare a decisioni di ritiro, o una combinazione dei due. Ad esempio, bufexamac è stato ritirato in Europa nel 2010 a causa di gravi reazioni allergiche attribuite al suo uso; tuttavia, è rimasto disponibile a Taiwan, dove non sono state segnalate reazioni avverse gravi. Fentanil transdermico è stato ritirato in Europa nel 2009 a causa del rischio di abuso; tuttavia, è rimasto disponibile negli Stati Uniti, poiché le reazioni avverse sono state attribuite a prescrizioni inadeguate o all'uso scorretto da parte dei pazienti; la formulazione è stata successivamente modificata da 'sacchetto di gel e membrana' a 'farmaco in matrice adesiva' per evitare un uso inappropriato. La ragione di un maggior numero di ritiri in Europa (83% di tutti i prodotti ritirati) rispetto agli altri Continenti (26-45%) è sconosciuta; tuttavia, esiste la possibilità che le licenze di *marketing* per gli analgesici siano concesse più spesso in Europa che altrove. È anche possibile che i regolatori europei abbiano una soglia più bassa per il ritiro di un farmaco quando vengono segnalati eventi avversi dopo la commercializzazione - di 26 analgesici *brand* approvati dall'EMA tra il 1998 e il 2016, 7 (27%) sono stati ritirati; di 17 prodotti approvati dalla FDA tra il 1996 e il 2015, solo 1 (6%) è stato ritirato; in effetti, l'EMA è stata accusata di essere eccessivamente attenta alla safety, ritirando dal mercato prodotti che avrebbero

potuto offrire più benefici che rischi. Il fatto che ci siano stati più ritiri di analgesici in Europa rispetto agli Stati Uniti potrebbe anche dipendere da un processo di approvazione più rigoroso della FDA rispetto all'EMA, e questo potrebbe spiegare perché alcuni medicinali analgesici approvati in Europa non sono mai stati commercializzati negli Stati Uniti.

La disponibilità di un iter accelerato di approvazione degli analgesici da parte delle Autorità regolatorie può comportare che importanti eventi avversi non vengano rilevati da parte degli sperimentatori nelle fasi di *pre-marketing*, anche alla luce del fatto che le sperimentazioni cliniche non sono solitamente utilizzate per rilevare *end point* di sicurezza. Pertanto, dovrebbe essere presa in considerazione una sospensione iniziale di tali analgesici quando nella fase successiva alla commercializzazione si sospetta che reazioni avverse gravi siano attribuite al loro uso.

Inoltre, le Autorità regolatorie potrebbero, in collaborazione con i produttori di farmaci, sviluppare una banca dati per tracciare la commercializzazione di analgesici approvati (e di altri medicinali) in diversi Paesi. Ciò potrebbe contribuire ad aumentare il numero di fonti di segnalazione disponibili per i database di farmacovigilanza. Questo sarebbe particolarmente importante nei Paesi in via di sviluppo, la maggior parte dei quali non dispone di un'adeguata attività normativa. La condivisione delle informazioni incoraggerebbe inoltre l'uniformità delle decisioni in merito al ritiro dei prodotti dal mercato e accelererebbe i ritiri, rafforzando così la fiducia del pubblico.

Dovrebbe infine essere incoraggiata una maggiore trasparenza nella segnalazione degli effetti avversi dei farmaci da parte degli sponsor. Ciò faciliterebbe una valutazione più solida del rapporto rischio-beneficio dei nuovi medicinali e ridurrebbe anche il rischio di esposizione del pubblico a prodotti con effetti nocivi.

Appropriatezza della prescrizione di statine nel paziente anziano

APPROPRIATENESS OF STATIN PRESCRIPTION IN THE ELDERLY

Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, et al.

Eur J Intern Med, pubblicato on line il 5 gennaio 2018

RIASSUNTO

Introduzione

Le statine sono tra i farmaci più utilizzati nel mondo occidentale. Questi farmaci riducono marcatamente la morbidità e la mortalità nei soggetti di età inferiore ai 75 anni con dislipidemia e con un rischio di CHD da moderato ad alto, ma mancano dati provenienti da studi clinici randomizzati (*randomized clinical trials*, RCT) per gli individui di età maggiore ai 75 anni. In effetti, gli RCT con statine solitamente non includono gli individui in questa fascia d'età, essendo la maggior parte dei partecipanti agli studi tra i 55 e 66 anni. Pertanto, dato l'incremento della popolazione geriatrica, vi è un significativo bisogno di strategie *evidence-based* per affrontare la scelta del trattamento farmacologico più appropriato per la prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) in questa fascia d'età. Infatti, l'appropriatezza della prescrizione di statine in questi pazienti deve essere attentamente valutata. Anche se il trattamento con questa classe di farmaci in pazienti di età superiore a 75 anni è ampiamente applicato, nelle metanalisi della *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* è stata dimostrata una riduzione del rischio assoluto dello 0,6% all'anno per 38,7 mg/dL di riduzione dei livelli di colesterolo LDL (LDL-C) in pazienti over75enni. Questo si tradurrebbe in un numero di soggetti (*number needed to treat*, NNT) di 167 (vs 143 nei pazienti <65 anni) per prevenire un evento vascolare per anno di terapia (compresi infarto miocardico non fatale [IM], rivascolarizzazione coronarica, decessi per ictus e per malattie coronariche). Pertanto, si otterrebbe un beneficio potenziale molto esiguo distribuito tra diversi tipi di eventi. Merita ulteriori approfondimenti l'applicabilità di questi risultati a pazienti di età ≥85 anni. Inoltre, data la presenza di patologia coronarica (*coronary heart disease*, CHD) clinicamente manifesta in un gran numero di soggetti di età pari o superiore a 75 anni, la gestione di questa popolazione rimane una sfida e diventa complessa se si considera che gli esiti cardiovascolari (CV) possano essere molto più gravi (cioè causare disabilità a lungo termine) negli anziani rispetto ai pazienti più giovani. Da notare che nelle persone molto anziane (con più di 85 anni di età), in presenza di diabete mellito, la prescrizione di terapie ipolipemizzanti richiede un'attenzione particolare perché l'esposizione a dosi più alte (o a potenza più elevata) non può aumentare l'aspettativa di vita, ma piuttosto il rischio di effetti avversi.

Effetti dell'età sulla farmacologia delle statine

L'invecchiamento nell'uomo è uno dei fattori che influenzano la risposta ai farmaci e questa caratteristica deve essere presa in considerazione nel prescrivere regimi di dosaggio appropriati. L'invecchiamento influisce sulla farmacocinetica (disponibilità dei farmaci) e sulla farmacodinamica, spesso aumentando le concentrazioni di farmaco con il conseguente rischio di effetti avversi attraverso una serie di potenziali meccanismi. Il calo della velocità di filtrazione glomerulare, del flusso epatico e della capacità metabolica può comportare una ridotta *clearance* del farmaco; la riduzione dei livelli di albumina può portare a maggiori concentrazioni di farmaci liberi; la riduzione della massa magra può determinare una diminuzione della distribuzione tissutale dei farmaci idrofili, mentre un aumento del grasso corporeo può determinare un aumento della distribuzione dei farmaci lipofili. Tuttavia, sembra che la cinetica delle statine vari in misura limitata quando si confrontano individui giovani e anziani. Diversamente da altre statine, atorvastatina mostra una C_{max} del 42,5% più elevata negli anziani (66-92 anni) rispetto ai giovani (di età compresa fra i 19 e i 35 anni), con un aumento del 17,6% nelle donne rispetto agli uomini. Analogamente, l'AUC_{0-∞} media e l'emivita (t_{1/2}) sono maggiori, negli anziani rispetto ai giovani, del 27,3% e del 36,2%, rispettivamente. Queste differenze non si sono mostrate clinicamente rilevanti negli studi di efficacia.

Outcome in prevenzione primaria e secondaria

Numerosi studi hanno affrontato l'efficacia delle statine nella prevenzione delle CHD, selezionando generalmente come limite inferiore d'età i 18 anni, senza indicare chiaramente, nella maggior parte dei casi, un limite superiore. Pertanto, tutti gli studi su statine, dallo storico 4S fino a quelli più recenti, ad es. HOPE-3, sono stati effettuati in pazienti con età media superiore a 55 anni. È probabile che lo studio in corso STAREE (*STatin Therapy for Reducing Events in the Elderly*) fornisca evidenze più dirette sugli effetti delle statine negli anziani. Nella prevenzione primaria, una metanalisi molto recente da JUPITER e HOPE-3, a seguito di una valutazione dettagliata dei pazienti anziani partecipanti, ha indicato che rosuvastatina ha mostrato una significativa riduzione del rischio relativo del 26% per IM non fatale, ictus non fatale o morte CV (HR 0,74; IC 95% 0,61-0,91). Inoltre ha rilevato una cospicua sospensione del farmaco nei gruppi in rosuvastatina (21,6% in JUPITER e 29,1% in HOPE-3) tra i partecipanti di età ≥70 anni. In un'altra metanalisi, che ha coinvolto 25.952 anziani con età ≥65 anni provenienti da RCT di comparazione di statine con placebo o con terapia tradizionale per la prevenzione primaria di CHD, la terapia statinica ha ridotto significativamente i rischi di eventi CV maggiori (RR 0,82; IC 95% 0,74-0,92), IM non fatale (RR 0,75; 0,59-0,94) e IM totale (RR 0,74; 0,61-0,90) ma, nonostante una tendenza alla riduzione, non ha influenzato la mortalità per tutte le cause e il rischio di IM fatale e di ictus. La

terapia statinica era paragonabile all'intervento di controllo in termini di effetti avversi quali mialgia, diabete di nuova insorgenza, aumento delle transaminasi e interruzione del trattamento. I medici dovrebbero anche considerare che, negli anziani a rischio CV elevato senza malattia manifesta, le statine hanno un modesto impatto sulla longevità.

Il beneficio della terapia statinica intensiva vs standard (vale a dire, pravastatina 40 mg/die vs atorvastatina 80 mg/die) rappresenta una questione cruciale da prendere in considerazione negli anziani. Un'analisi *post-hoc* dello studio PROVE IT-TIMI 22, che ha coinvolto 730 pazienti di età ≥ 70 anni, ha mostrato che il raggiungimento dell'obiettivo lipidico (LDL-C < 70 mg/dL) era associato a una riduzione del rischio assoluto dell'8% e relativo del 40% di eventi (morte, IM o angina instabile) negli anziani, contro i corrispondenti benefici del 2,3% e del 26% in 3150 pazienti più giovani. Una percentuale maggiore di pazienti in entrambi i gruppi di età ha raggiunto l'obiettivo lipidico con atorvastatina vs pravastatina (pazienti anziani: 74,6% vs 27,7%; pazienti giovani: 72,1% vs 20,5%). Sebbene vi sia un beneficio complessivo superiore per statine a dosaggi più elevati, rispetto al controllo o a statine con dosaggio più basso, sugli eventi maggiori in prevenzione secondaria, con l'avanzare dell'età (cioè da ≤ 65 a > 75 anni) questo effetto sembra essere minore.

Gestione dei lipidi negli anziani maggiori: è giustificata?

Mentre la terapia con statine è certamente giustificata nei pazienti con malattia coronarica di età ≥ 75 anni, per i grandi anziani (80 anni o più) c'è ancora da chiedersi se il colesterolo alto sia un importante fattore di rischio per mortalità per tutte le cause o CV e se ci sia evidenza che le statine possano essere di aiuto nella prevenzione. Mentre negli studi osservazionali bassi livelli di colesterolo totale ($< 5,5$ mmol/L, 213 mg/dL) sono stati associati alla più alta mortalità nei soggetti di età ≥ 80 anni, uno studio di randomizzazione mendeliana ha riportato che una predisposizione genetica a livelli elevati di LDL-C era associata a un elevato tasso di mortalità per tutte le cause, un effetto osservato anche negli anziani di età ≥ 90 anni.

Le evidenze epidemiologiche hanno costantemente dimostrato come concentrazioni crescenti di LDL-C siano associate a un aumentato rischio di IM e morte vascolare. Una metanalisi di 61 studi osservazionali prospettici, comprendente 900.000 adulti, ha dimostrato che, in età media e avanzata, la diminuzione di 1 mmol (38,7 mg/dL) di colesterolo totale comporti una significativa riduzione del rischio di cardiopatia ischemica (*ischemic heart disease*, IHD). Sebbene la riduzione del rischio relativo sia più pronunciata nella fascia di età 40-49 anni (HR 0,44) rispetto a quella di 80-89 anni (HR 0,85), l'effetto assoluto della diminuzione di colesterolo di 1 mmol sul tasso di mortalità annuale per IHD è 10 volte più grande nei pazienti anziani rispetto ai giovani.

Sicurezza generale

Gli anziani sono più frequentemente soggetti a politerapia, con numerose potenziali interazioni farmacologiche. La farmacocinetica e la farmacodinamica delle statine sono spesso influenzate da precedenti o concomitanti farmaci aggiuntivi, con conseguenti modificazioni nell'efficacia o nella tossicità del farmaco. La politerapia comprende anche farmaci da autoprescrizione o da banco, tra cui vitamine, minerali, nutraceutici, rimedi erboristici o succhi di frutta, in particolare il succo di pompelmo. Gli effetti indesiderati più comuni negli anziani sono le miopatie associate alle statine, cioè mialgie senza aumento della creatinina (CK) e miopatie con aumenti dei livelli di CK. Dal momento che le mialgie sembrano essere dose-dipendenti negli individui anziani, è consigliabile considerare un'eventuale storia di precedente intolleranza alle statine e iniziare le statine a dosi più basse, titolando con cautela per raggiungere livelli ottimali di LDL-C.

Conclusione

Sembra che, fino ai 75 anni di età, la riduzione del colesterolo possa essere giustificata se i pazienti sono in prevenzione secondaria o a rischio molto alto a causa di concomitanti fattori di rischio. Tuttavia, questo vantaggio è moderato. Non vi è sostanzialmente alcuna giustificazione, eccetto in pochi casi, per i pazienti di età ≥ 85 anni.

La valutazione della validità della prescrizione di un farmaco deve essere sempre basata su un'attenta analisi della salute generale e vascolare del paziente, in particolare delle arterie cardiache e periferiche, nonché sulla presenza di anomalie metaboliche o interazioni tra farmaci che possono potenzialmente portare al rischio di effetti avversi, non rari nel grande anziano. In effetti, la scarsa tollerabilità in assenza di un chiaro beneficio prevedibile non giustifica il loro uso.

Possibili effetti pleiotropici degli inibitori SGLT2 sulle alterazioni cardio e cerebrovascolari in soggetti con ipertensione resistente

UN-SWEETENING THE HEART: POSSIBLE PLEIOTROPIC EFFECTS OF SGLT2 INHIBITORS ON CARDIO AND CEREBROVASCULAR ALTERATIONS IN RESISTANT HYPERTENSIVE SUBJECTS

Pioli MR, Ritter AMV, Modolo R, et al.

Am J Hypertens, pubblicato on line il 23 novembre 2017

RIASSUNTO

Introduzione

L'ipertensione resistente (IR) è una condizione cronica multifattoriale nella quale la pressione arteriosa (PA) rimane al di sopra dei valori raccomandati di $\geq 140/90$ mm Hg per la popolazione generale o di $\geq 130/80$ mm Hg per i pazienti con insufficienza renale cronica o diabete, nonostante l'uso di almeno tre farmaci antipertensivi nelle dosi adeguate. Gli eventi cardiovascolari (CV) e l'insufficienza renale sono entrambi correlati al grado e alla durata dell'aumento di PA. Così, i soggetti con IR hanno maggiori eventi cardiovascolari e maggiori danni all'organo bersaglio (*target organ damage*, TOD), come ipertrofia ventricolare sinistra, rigidità arteriosa e microalbuminuria, rispetto ai soggetti in cui il trattamento con farmaci antipertensivi è in grado di controllare i livelli di PA. Inoltre, il diabete di tipo 2 (DM2) è anche associato ad eventi cardiovascolari e renali, e quando è combinato con IR le complicanze correlate con lo sviluppo di TOD sono maggiori.

L'obiettivo principale per ridurre il carico globale di complicanze di eventi CV nell'ipertensione è diminuire i livelli di PA e i TOD. Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (*sodium-glucose co-transporter-2*, SGLT-2), la più recente opportunità per la gestione del DM2, sono stati associati con una diminuzione dei livelli di PA che potrebbe essere indicata come un potenziale "add-on" nella terapia farmacologica dei soggetti ipertesi. Gli inibitori SGLT-2 sono una classe di farmaci antidiabetici orali che riducono l'iperglicemia attraverso l'inibizione del riassorbimento di sodio e glucosio nel tubulo contorto prossimale bloccando il cotrasportatore. I dati di molti studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che gli inibitori SGLT-2 non solo migliorano il controllo della glicemia, la perdita di peso e i livelli di PA, ma anche riducono gli eventi cardiovascolari. Perciò, questi farmaci potrebbero giocare un ruolo importante nella gestione dei soggetti con IR non solo per il loro effetto antidiabetico ma anche per i loro effetti pleiotropici cardiovascolari.

Microalbuminuria

Gli individui con IR presentano un rischio maggiore di eventi avversi CV, soprattutto quando la funzionalità renale inizia a diminuire e sono necessari più farmaci

antiipertensivi per mantenere i livelli target pressori. Risultati positivi nel danno renale sono stati riscontrati con la somministrazione di inibitori di SGLT-2 in animali e uomini.

Alcuni trial clinici hanno mostrato esiti renali positivi; tuttavia, i risultati variavano in base al farmaco testato e alle comorbidità associate.

L'uso di dapagliflozin ha diminuito i livelli di albuminuria nei soggetti con ipertensione e DM2 e ha mostrato un ridotto rapporto albumina-creatinina nelle urine nei soggetti diabetici con albuminuria basale. Allo stesso modo, canagliflozin ha mostrato di ridurre la microalbuminuria in soggetti con danno renale ed empagliflozin, oltre a ridurre i livelli di albuminuria, si è dimostrato in grado di diminuire il rischio di sviluppare macroalbuminuria.

Gli effetti nefroprotettivi degli SGLT-2 inibitori probabilmente sono indipendenti dal controllo della glicemia. Possono essere correlati a un aumento del *feedback* tubuloglomerulare, che causa una riduzione della pressione intraglomerulare e una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata.

La prospettiva attuale è quella che un danno renale iniziale potrebbe essere revertito dalla diminuzione della pressione capillare attraverso l'aggiunta di una terapia farmacologica. Sebbene la maggior parte degli studi riguardanti gli inibitori di SGLT-2 non siano stati condotti specificatamente in soggetti ipertesi, si potrebbe proporre che i soggetti ipertesi e con IR potrebbero avere anche un beneficio renale con questi farmaci, poiché la prognosi della lesione renale è simile nei pazienti diabetici e in quelli ipertesi.

Scompenso cardiaco

Tra i farmaci antipertensivi, i diuretici sono largamente usati per migliorare i segni e sintomi dello scompenso cardiaco (*heart failure*, HF), ma la loro somministrazione potrebbe portare ad alcuni inconvenienti, come la stimolazione del sistema renina-angiotensina indotta dai diuretici dell'ansa. Gli SGLT-2 inibitori potrebbero rappresentare un'opzione vantaggiosa per il loro effetto osmotico diuretico a causa del loro meccanismo natriuretico e potrebbero comportare una migliore risposta rispetto ai diuretici convenzionali, poiché alcuni studi hanno dimostrato una riduzione significativa della frequenza cardiaca con minor effetti avversi.

Un altro punto degno di attenzione è l'uso concomitante di inibitori di SGLT-2 ed antagonisti dell'aldosterone. Canagliflozin è stato associato con un aumento dei livelli di potassio sierico e i pazienti trattati con antagonisti dell'aldosterone hanno mostrato un maggiore rischio di iperkaliemia, quindi sarebbe controindicato aggiungere un medicinale che potrebbe aggravare ulteriormente questo effetto, specialmente in pazienti ad alto rischio con IR e in pazienti con HF. Tuttavia, un'analisi aggregata di pazienti con DM2 ha mostrato che l'uso di dapagliflozin non aumentava i livelli sierici di potassio nei pazienti in trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, con bloccanti del recettore dell'angio-

tensina o con diuretici risparmiatori di potassio. Inoltre, in studi come CANVAS9 ed EMPA-REG OUTCOME, gli inibitori di SGLT-2 hanno diminuito i casi di ospedalizzazioni per HF rispetto a placebo in pazienti con DM2.

Ictus

La IR è associata a un aumentato rischio di eventi avversi cardio e cerebrovascolari, principalmente ictus non fatale. Si potrebbe inizialmente ipotizzare, basandosi sugli effetti CV e di diminuzione della PA, che l'uso di inibitori di SGLT-2 possa portare a benefici aggiuntivi nei pazienti con ipertensione per la prevenzione dell'ictus. Entrambi i trial CANVAS e EMPA-REG OUTCOME hanno mostrato effetti neutrali nell'incidenza di ictus utilizzando canagliflozin o empagliflozin, quando comparati con placebo, se non una tendenza verso un rischio maggiore di ictus con empagliflozin. Al fine di spiegare questi risultati, sono state formulate due ipotesi: (i) la combinazione di inibitori di SGLT-2 con diuretici potrebbe causare una forte diuresi, con conseguente disidratazione e ipotensione che facilitano l'ictus; (ii) l'eccessiva diuresi osmotica potrebbe causare un aumento dei livelli di ematocrito, portando ad alta viscosità del sangue, che è strettamente connessa al rischio di malattia CV e mortalità.

Ipertrofia ventricolare sinistra

In un'analisi ecocardiografica in 10 soggetti con DM2 e malattie CV dopo 3 mesi di trattamento con 10 mg/die di empagliflozin si è osservata una significativa riduzione dell'indice di massa ventricolare sinistra e un miglioramento della funzione diastolica nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo. Gli autori hanno ipotizzato alcuni possibili meccanismi: (i) la riduzione del volume intravascolare e l'aumento dell'escrezione di sodio causata dal farmaco potrebbero favorire condizioni di carico cardiaco e (ii) l'aumento di adenosin trifosfato, un potente substrato per il miocardio, che presenta livelli più alti con l'uso di inibitori di SGLT-2, potrebbe avere effetti sulla struttura e funzionalità ventricolare.

Rigidità arteriosa

Vi sono alcuni studi che riportano che gli inibitori di SGLT-2 hanno un'azione sul rimodellamento vascolare, anche se nessuno di questi è stato disegnato specificamente per indagare la velocità dell'onda di polso, *gold standard* per la misurazione della rigidità arteriosa. Sono state condotte analisi *post-hoc* da trial di fase 3 in pazienti con DM2 e ipertensione in trattamento con empagliflozin. Sebbene siano stati riscontrati effetti positivi sulla rigidità arteriosa e sulla resistenza vascolare, i *marker* di rigidità arteriosa comprendevano solamente la pressione del polso, la pressione arteriosa media e la pressione diastolica. Gli autori non hanno osservato alcun aumento della frequenza cardiaca, suggerendo una riduzione relativa del tono del sistema nervoso simpatico indotto dall'uso di inibitori di SGLT-2.

Conclusioni

Obesità e insulino-resistenza sono state indicate come condizioni metaboliche rilevanti nel causare resistenza al trattamento con antipertensivi. Quindi, è ragionevole dedurre che i farmaci che riducono i livelli di PA, il tessuto adiposo e la glicemia potrebbero migliorare la condizione clinica di soggetti con ipertensione resistente. D'altra parte, la modesta perdita di peso e la riduzione di PA attribuite agli SGLT-2 inibitori non potrebbero essere le uniche responsabili per la diminuzione del rischio CV. È probabile che effetti pleiotropici degli inibitori SGLT-2 modulino alcune vie molecolari e biochimiche correlate con gli esiti CV, come la riduzione dello stress ossidativo e i *marker* di infiammazione e fibrosi (espressione del fattore nucleare $\kappa\beta$ e collagene di tipo IV). Nonostante questi dati, vi è necessità di ulteriori studi che confermino tali meccanismi.

Considerando che un alto livello di PA rappresenta il più forte fattore di rischio modificabile per la mortalità globale e per la disabilità da malattia CV, e considerando il fatto che soggetti con IR hanno una patofisiologia complessa che aumenta il rischio CV e il danno renale causando TOD, l'uso di farmaci che possono controllare contemporaneamente i livelli di PA e modificare altri fattori di rischio potrebbe essere considerato una opzione terapeutica promettente per questi pazienti.

Sebbene l'effetto degli inibitori di SGLT-2 non sia stato studiato specificamente in presenza di IR, si può ipotizzare di estrapolare i benefici di questa nuova classe di farmaci antidiabetici orali ai soggetti affetti da tale condizione. Ovviamente sono necessari studi specifici in questo sottogruppo fenotipico, ma basandosi su ciò che è stato scoperto fino ad ora si auspicano risultati incoraggianti.



CORSO di PERFEZIONAMENTO in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2016-2017

VALUTAZIONE E PREVENZIONE DEI MEDICATION ERROR: IL RUOLO DEL FARMACISTA CLINICO

Evaluating and preventing medication errors: the role of clinical pharmacist

Rossella Centola, Maria Teresa Bianco

Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Siena, UOSA Farmacia Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese "Le Scotte"

Keywords

Medication errors
Dispensing errors
Clinical Risk Management
Patient Safety
Treatment Process

Abstract

Background Nowadays, the safety of drug therapies is a major issue for healthcare institutions, healthcare professionals and patients. A medication error can be described as a failure in the treatment process that causes, or has the potential to cause, a harm (risk, damage, danger) to the patient. The treatment process includes prescription, transcription, preparation, dispensation, and administration of a drug.

Aims To provide an analysis of medication errors occurring in the Hospital Pharmacy that can result in serious medical outcomes.

Methods In this study, several common errors made by the pharmacist during the dispensation of the drug were collected and classified. Some possible corrective actions for the prevention and minimization of medication errors in the Hospital Pharmacy are described.

Results In this analysis, we could observe that these errors were probably mainly due to stressful work conditions in the hospital; in fact, the most common errors were slips. The analysis showed that prescription errors are responsible for 75% of the medication errors detected by the pharmacist.

Conclusions This clinical experience must have the goal to reinforce the importance of effective communication between all healthcare professionals (pharmacists, physicians and nurses) and patients to reduce the consequences of medication errors.

Introduzione

Oggigiorno il tema del rischio clinico è un argomento di rilevante importanza nell'ambito della sanità e ha un forte impatto sociale. Il Ministero della Salute, pertanto, per garantire al meglio la qualità dei servizi sanitari, con il DM del 5 marzo 2003, ha istituito una Commissione Tecnica sul Rischio Clinico avente come finalità lo studio della prevalenza e delle cause del rischio clinico, la formulazione di indicazioni generali e l'individuazione di tecniche per la riduzione e la gestione del problema. La Commissione ha elaborato un documento, il "Risk management in Sanità. Il problema degli errori" che fornisce una serie di raccomandazioni utili volte agli operatori sanitari [1]. L'intento è quello di garantire un miglioramento della sicurezza del paziente, apprendendo dall'errore. L'errore è, infatti, una componente ineliminabile dell'uomo, pertanto è necessario riconoscerlo per limitarne gli effetti dannosi e prevenirne il ripetersi [2].

Corrispondenza: Rossella Centola. E-mail: rossella.centola@gmail.com

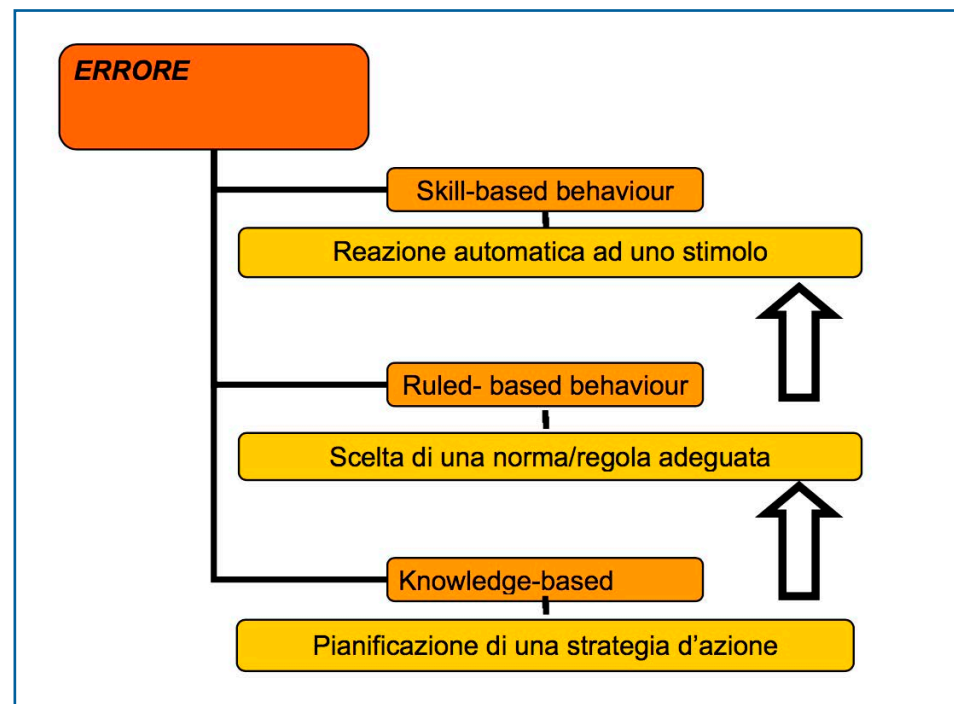
Classificazione

Una delle teorie sviluppate per lo studio dell'errore in medicina delinea una classificazione del comportamento dell'uomo in tre diverse tipologie [3].

- *Skill-based behaviours*: sono comportamenti automatici in risposta a una data situazione. Accade quando l'individuo non si pone problemi di interpretazione, ma reagisce meccanicamente. Questo tipo di errore è frequentemente riscontrabile in azioni routinarie.
- *Ruled based behaviours*: sono comportamenti che inducono l'applicazione di una regola o di una procedura, che non permette il conseguimento di quel determinato obiettivo.
- *Knowledge-based behaviours*: si tratta di una serie di comportamenti messi in atto di fronte a una situazione ignota. È la situazione che richiede il maggior impiego di conoscenza [2].

Il *medication error* può insorgere ad ogni livello di comportamento, come è illustrato nella **Figura 1**.

Figura 1
L'errore a diversi livelli di comportamento.



Sulla base di quanto affermato, si distinguono *errori di esecuzione* ed *azioni compiute secondo l'intenzione* e si delineano quindi tre tipologie di errori:

- Errori di esecuzione che si verificano a livello d'abilità (*slips*): accadono quando il personale addetto sa come dovrebbe eseguire un compito, ma non lo fa, oppure inavvertitamente lo esegue in maniera sbagliata.
- Errori di esecuzione provocati da un fallimento della memoria (*lapses*): insorgono quando l'azione ha un risultato diverso da quello atteso a causa di un fallimento della memoria.
- Errori non commessi durante l'esecuzione pratica dell'azione (*mistakes*): l'obiettivo di un progetto pianificato a monte non si raggiunge a causa di errori pregressi che si sviluppano durante i processi di pianificazione. Possono appartenere a due tipologie di comportamenti: *ruled-based* o *knowledge-based* [1].

Si sommano a questi errori, poi, le cosiddette violazioni, cioè quelle azioni che vengono eseguite anche se impedito da un regolamento.

Definizione di medication error

Un *medication error* può essere descritto come un fallimento nel *treatment process* che causa, o ha le potenzialità di causare, un *harm* (rischio, danno, pericolo) per il paziente. Il termine indica che il processo è fallito in relazione a uno standard realizzabile/raggiungibile. Il *treatment process* comprende prescrizione, trascrizione, allestimento, dispensazione e somministrazione di un farmaco [c].

Nel panorama generale dei *medication errors* assumono particolare rilevanza gli errori relativi all'atto della prescrizione. Il termine "*prescribing*" viene generalmente usato per indicare il processo decisionale e "*prescription*" quando ci si riferisce all'atto di scrivere una ricetta [5].

Gli errori di dispensazione, invece, possono presentarsi in qualsiasi fase del processo di dispensazione del farmaco, dal ricevimento di una prescrizione da parte della farmacia fino alla consegna del prodotto al paziente. Un errore di dispensazione si può verificare per:

- mancata dispensazione del farmaco;
- dispensazione di un farmaco di un dosaggio o forma farmaceutica sbagliati;
- mancata dispensazione della corretta quantità del farmaco;
- preparazione, imballaggio o conservazione sbagliata/inappropriata del farmaco prima della sua dispensazione (preparazioni galeniche);
- etichettatura inappropriata, sbagliata o inadeguata [6].

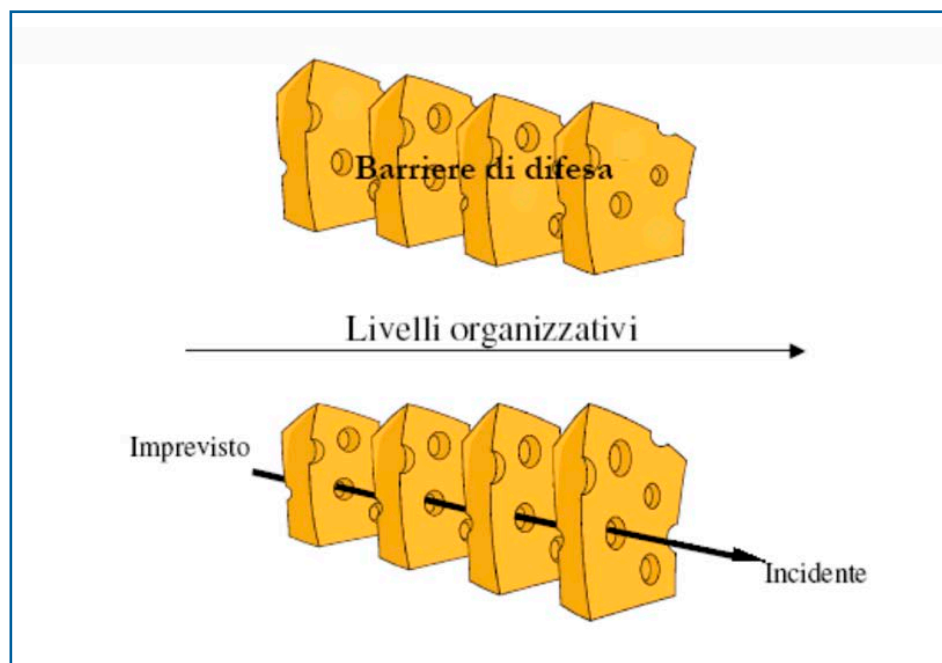
La tipologia di errori di dispensazione più frequente è ascrivibile alla consegna di un farmaco o di una concentrazione difformi dalla prescrizione [6, 7].

La teoria degli errori latenti

Questo approccio, descritto dopo i primi anni '70 dal professor Reason, spiega come gli errori e gli incidenti siano la risultante di una serie di azioni concatenate che si verificano nonostante l'operatore o un controllo operino affinché queste non accadano (i cosiddetti *near miss events*, incidenti potenziali che non si verificano per mera casualità) [8].

Metaforicamente ogni fetta di formaggio (**Figura 2**) rappresenta uno strato difensivo dell'organizzazione. Questi strati nelle organizzazioni complesse sono diversi: alcuni basati sull'affidabilità umana, altri ancora dipendenti da controlli e procedure. Ognuno di questi strati dovrebbe essere idealmente privo di punti critici, ma in realtà in ognuno di essi ci sono, come appunto in una fetta di formaggio svizzero, una serie di buchi che sono in grado di spostarsi, chiudersi ed aprirsi, al variare delle prospettive adottate in

Figura 2
"Modello del Groviera".



quella parte del sistema [8]. La presenza di questi buchi in un determinato strato non limita la possibilità di incidente solo in quella precisa fetta del sistema, perché i buchi possono trovarsi allineati e quindi permettere la cosiddetta “traiettoria delle opportunità”. Qualora tutti i buchi si trovassero allineati, ci troveremmo di fronte un sistema mal progettato a monte. I buchi possono essere causati sia da errori attivi (compiuti da operatori sanitari a diretto contatto con il paziente), sia da errori latenti, cioè remoti nel tempo e riferibili a scelte di progettazione [9, 10].

Le Raccomandazioni Ministeriali nel processo di gestione del farmaco

Il Sistema Sanitario moderno è una rete di numerosi elementi umani e tecnologici che vede la partecipazione di medici, farmacisti ed infermieri, i quali sono attivamente coinvolti nel processo terapeutico. Oggigiorno, la figura del farmacista ospedaliero e territoriale è parte attiva della corretta gestione dei farmaci e dei dispositivi medici (DM) in tutte le sue fasi, dall'acquisizione alla somministrazione, ai fini di un miglioramento continuo della qualità dell'assistenza sanitaria e quindi della sicurezza delle cure erogate [11].

Con l'obiettivo di mettere in guardia tutti gli operatori sanitari riguardo alcune procedure potenzialmente pericolose, il Ministero della Salute ha sviluppato le cosiddette Raccomandazioni Ministeriali (RM), un sistema di allerta per quelle condizioni clini-

Dalla RM n. 7

Il rischio di errore in corso di terapia è presente durante tutto il processo di gestione del farmaco in ospedale: approvvigionamento, immagazzinamento, conservazione, prescrizione, preparazione, distribuzione, somministrazione e monitoraggio.

Approvvigionamento

L'Azienda sanitaria può richiedere, nei capitolati d'acquisto, l'inserimento di criteri o elementi che garantiscono importanti requisiti di sicurezza dei farmaci, ad esempio:

- la disponibilità di informazioni sulla ricostituzione dei farmaci, sulla compatibilità con i diluenti e con i materiali di contatto e sulla conservazione dei farmaci dopo la ricostituzione;
- l'assenza di situazioni di rischio (es. stesso colore delle confezioni per dosaggi diversi della stessa forma farmaceutica o il nome simile);
- la presenza di dispositivi di sicurezza per la corretta preparazione e/o somministrazione dei farmaci.

Immagazzinamento, conservazione, gestione delle scorte

Un corretto immagazzinamento dei farmaci e una corretta gestione delle scorte assicurano l'integrità del prodotto farmaceutico (ad esempio, per quei farmaci che necessitano di conservazione in frigorifero o a temperature ambientali controllate) e la prevenzione dei rischi legati al tipo di stoccaggio (possibile confusione tra farmaci con confezioni e nomi simili).

Prescrizione

L'errore di prescrizione può riguardare sia la decisione di prescrivere un farmaco da parte del medico (in base a diagnosi, dati raccolti sul paziente, indicazioni, controindicazioni, terapie concomitanti, efficacia terapeutica e tollerabilità del farmaco), sia il processo di scrittura della prescrizione, nonché la qualità e la completezza delle informazioni essenziali. L'atto della prescrizione da parte del medico può essere influenzato da vuoti di memoria, dimenticanze dovute ad interruzioni frequenti, fretta, stress e fatica o incompleta conoscenza dei farmaci e del paziente.

Preparazione

In seguito alla prescrizione, la preparazione rappresenta una delle fasi più critiche nel processo di gestione del farmaco in ospedale sia in reparto che in farmacia. L'errata preparazione di un farmaco dipende da varie cause fra cui: diluizioni e ricostituzioni non corrette; miscelazione di farmaci fisicamente o chimicamente incompatibili tra loro o con le soluzioni utilizzate per la diluizione; errata compilazione dell'etichetta; deterioramento dei farmaci (farmaco scaduto o non correttamente conservato).

Distribuzione

Gli errori di distribuzione del farmaco avvengono sia quando è distribuito dalla Farmacia ospedaliera ai reparti e agli ambulatori sia quando è distribuito direttamente ai pazienti secondo la legge 405/2001 [13].

che ed assistenziali ad elevato rischio di errore. Nello specifico le RM che riguardano la professione del farmacista sono le RM n. 7, n. 12, n.14 e n.17.

La RM n. 7 si pone l'obiettivo di prevenire il verificarsi di eventi avversi dovuti a un uso non corretto dei farmaci nell'ambito dell'assistenza ospedaliera, con particolare riferimento agli eventi correlati all'impiego di farmaci considerati ad *"alto rischio"* (agonisti adrenergici, anticoagulanti, bloccanti neuromuscolari, anestetici iniettabili, ecc.) [12].

In accordo alla RM n. 17, il farmacista si impegna a diffondere e promuovere tutti gli aspetti legati ai processi di *Ricognizione e Riconciliazione farmacologica* [14]. La ricognizione consiste in una raccolta completa e accurata di informazioni sui farmaci e su tutti i prodotti assunti dal paziente (farmaci omeopatici, fitoterapici, integratori, ecc.). Viene effettuata generalmente *in primis* dal medico durante l'anamnesi (ma anche dal farmacista o dall'infermiere), riportando esattamente le caratteristiche del paziente (peso, altezza, patologie concomitanti, stile di vita, presenza di eventuali allergie e/o intolleranze) e gli eventuali trattamenti in corso (nome commerciale e/o denominazione del principio attivo, forma farmaceutica, via, dose e modalità di assunzione). La fase successiva di riconciliazione confronta la lista stilata in fase di ricognizione con le prescrizioni mediche correnti, rileva e risolve eventuali discrepanze o errori, documenta ogni modifica della terapia.

La riconciliazione è richiesta nelle diverse fasi di assistenza al paziente: ammissione, trasferimento tra reparti o tra strutture di cura e dimissione ospedaliera. I principali responsabili sono il medico e il farmacista. Durante la fase di ammissione e di trasferimento, il medico deve valutare la possibilità della prosecuzione o della modifica del trattamento farmacologico in atto; il farmacista deve supportare il medico sulla pronta disponibilità dei farmaci ed eventuali alternative presenti nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero, verificare la completezza delle informazioni delle prescrizioni mediche e la congruità dei trattamenti stessi [14].

Secondo quanto riportato nella RM n. 17, durante la fase di dimissione, il medico deve effettuare una revisione complessiva della terapia prescritta prima e durante il ricovero e stabilire eventuali modifiche terapeutiche. Il farmacista, invece, deve effettuare una revisione critica della terapia prescritta in dimissione, confrontando i farmaci inseriti nella cartella clinica con la lettera di dimissione e le prescrizioni del primo ciclo di cura. È auspicabile, inoltre, che il farmacista verifichi l'appropriatezza della terapia prescritta, la correttezza e la completezza dei piani terapeutici (attraverso adeguati software dedicati) e si occupi della *patient education*, fornendo informazioni sul farmaco e sulla sua corretta somministrazione [14].

La RM n. 12 mette in allerta a riguardo degli errori riferiti all'uso dei farmaci *Look-Alike/Sound-Alike* (LASA). Lo scambio di farmaci per somiglianza grafica e/o fonetica del nome e per l'aspetto simile delle confezioni è un errore molto frequente che può causare reazioni avverse anche gravi. Nomi di farmaci che si scrivono e/o si pronunciano in modo simile, confezioni simili nelle dimensioni, forma, colore, indicazione del dosaggio e disposizione dei caratteri, possono indurre in errore durante tutte le fasi della gestione del farmaco sia in ospedale che sul territorio, nelle Farmacie di Comunità, nelle Residenze Sanitarie Assistenziali o presso il domicilio del paziente [15].

La RM n. 14, "Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici", è un riferimento per gli operatori sanitari al fine di garantire la qualità e la sicurezza delle cure in considerazione dell'elevata tossicità e del basso indice terapeutico di tali farmaci. Pertanto, è necessario avere a disposizione documentazioni condivise ed uniformi su tutto il territorio nazionale, mirate alla prevenzione di tali errori. Il farmacista ospedaliero è responsabile di approvvigionamento, conservazione, immagazzinamento, gestione delle scorte, preparazione e distribuzione [16].

Dalla RM n. 14

Le possibili cause di errore durante questa fase sono:

- assenza di indicazioni che definiscano flussi e funzioni della logistica;
- formazione del personale insufficiente o non adeguata;
- personale occasionale senza adeguato tutoraggio;
- assenza di limitazione d'accesso nei locali di stoccaggio/immagazzinamento a personale non autorizzato;
- conservazione di farmaci antineoplastici con altri medicinali e senza adeguata protezione per il contenuto;
- mancata adozione di raccomandazioni per evitare lo scambio fra farmaci LASA;
- assenza di sistemi di rilevamento della temperatura.

La preparazione dei farmaci antineoplastici per somministrazione parenterale, con personalizzazione e diluizione della dose su prescrizione medica, è una “preparazione galenica magistrale sterile”, regolamentata dalle Norme di Buona Preparazione (NBP) della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana e deve essere allestita sotto la responsabilità del farmacista, che garantisce la qualità e la sicurezza della terapia preparata [17]. È importante ai fini di garantire un miglioramento continuo della prestazione erogata:

- la centralizzazione dell'allestimento;
- la gestione informatica dei processi;
- la garanzia della tracciabilità mediante la compilazione del foglio di lavoro;
- il controllo dei calcoli del dosaggio che deve essere sempre effettuato in doppio.

Nel contesto della terapia antineoplastica orale le possibili cause di errore sono:

- lettura non corretta della prescrizione e scambio del prodotto;
- informazioni non corrette su dosaggio, posologia e modalità di assunzione rispetto ai pasti;
- mancato riconoscimento di interazioni farmacologiche;
- scarsa aderenza alla terapia

La gestione della terapia antitumorale orale è rilevante ed investe vari aspetti: la *compliance* del paziente; la tossicità e la sicurezza delle terapie domiciliari; l'impatto sulla qualità di vita; l'organizzazione (es. selezione dei pazienti eleggibili, educazione del paziente).

Le indicazioni riportate nella RM n. 14 riferite ai farmaci oncologici si possono estendere anche ai farmaci con un basso indice terapeutico, soprattutto nel trattamento dei pazienti più fragili (es. trapiantati, con disturbi della coagulazione, immunodepressi, ecc.), come quelli che afferiscono alle distribuzioni dirette delle strutture sanitarie.

Obiettivi

La dispensazione di medicinali e di terapie farmacologiche al paziente rappresenta la principale attività svolta nella farmacia. Il farmacista è responsabile, congiuntamente al medico che ha prescritto il farmaco, dell'adeguata somministrazione e del buon esito della terapia farmacologica. Il farmacista è l'ultimo professionista che valuta la congruità della prescrizione; pertanto, identificare le tipologie di errori all'atto della dispensazione rappresenta uno step cruciale per ridurli [18].

L'obiettivo primario di questo studio è stato la rilevazione dei *medication error* da parte del farmacista, con particolare riferimento ai *prescribing fault*, *prescription errors* e *dispensing errors*, misurandone l'incidenza e identificandone le tipologie.

Metodi

Considerando che uno dei principali compiti del farmacista consiste nell'implementazione dei livelli di appropriatezza prescrittiva, si è ritenuto opportuno focalizzare l'attività sulla rilevazione dei *medication error* all'atto della spedizione della ricetta presso il Punto di Distribuzione Farmaci della UOSA Farmacia Ospedaliera dell'AOUS (Azienda Ospedaliera Universitaria Senese). In questo studio, la rilevazione dei dati riguardante i *dispensing error* [6] e i *prescription error* [5] è stata effettuata giornalmente nel periodo compreso tra l'1 luglio 2017 e il 30 dicembre 2017.

Per ottenere i dati di interesse sono state analizzate le ricette mediche non ripetibili (RNR), i piani terapeutici (PT) e le lettere di dimissioni, nei casi in cui il farmacista abbia ritenuto opportuno un doppio controllo (due farmacisti verificano che la fustella del farmaco sulla ricetta spedita coincida con quanto prescritto) o una revisione più critica della terapia prescritta.

Successivamente è stato utilizzato il *flusso FED (Farmaci Erogati Direttamente)* per ottenere un denominatore delle prestazioni erogate ai pazienti in tale periodo.

Le estrapolazioni dei dati di interesse sono state prodotte in formato Excel e successivamente in tabelle e grafici riportanti in modo schematico i valori più significativi ed oggetto di analisi.

Dopo aver valutato e analizzato i *dispensing error* più comuni, questi sono stati classificati in base alle tre diverse tipologie di errore sopra riportate.

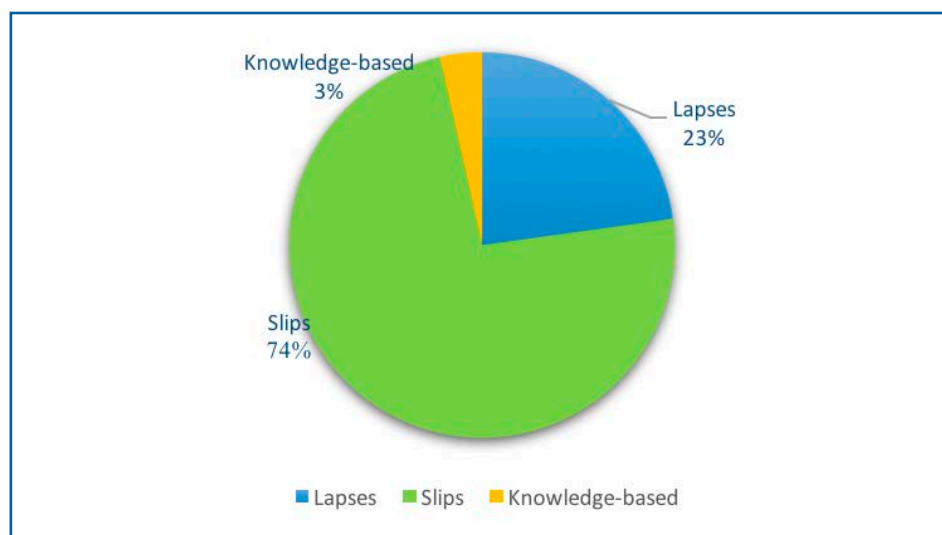
Risultati

Il numero delle prestazioni totali erogate dalla distribuzione diretta dell'AOUS nel periodo di osservazione (luglio-dicembre 2017) è risultato pari a 45.296.

Nel periodo di studio sono stati rilevati 57 *medication errors* (**Figura 3**):

- 13 *lapses*;
- 42 *slips*;
- 2 *knowledge-based errors*.

Figura 3
Prevalenza per tipologia
dei *medication error*
rilevati presso il punto
di distribuzione diretta
dell'AOUS.



La **Tabella 1** descrive gli errori più frequenti osservati, classificati per tipologia.

Dall'analisi è emerso che i *prescription error* sono responsabili del 75% dei *medication error* rilevati dal farmacista. Nello specifico è stata determinata un'elevatissima prevalenza di errori associata alla co-prescrizione di insulina lispro protamina ed insulina glargine. Il farmacista, analizzando la ricetta e sospettando l'incompatibilità di prescrizione di due insuline a lento rilascio, ha ritenuto opportuno contattare lo specialista per eventuali chiarimenti. In alcuni casi i medici prescrittori hanno provveduto ad una immediata rielaborazione della ricetta; in altri casi, invece, il paziente è rimasto in attesa di una risposta per tempi prolungati, non avendo avuto la possibilità di reperire il medico prescrittore in maniera rapida. Nonostante le situazioni di disagio createsi per il paziente, in nessuno caso l'errore è arrivato a quest'ultimo.

I *dispensing error*, invece, pur costituendo una percentuale inferiore, sono stati commessi prevalentemente durante giornate lavorative ad elevata densità di afflusso presso il punto di distribuzione della Farmacia Ospedaliera dell'AOUS. Il più delle volte gli errori sono stati intercettati mediante il doppio controllo delle ricette.

Tabella 1 Segnalazioni di errori terapeutici presso il punto di distribuzione diretta della Farmacia Ospedaliera dell'AOUS.

Farmaco	Descrizione dell'errore	Tipologia dell'errore	Com'è stato intercettato l'errore	Soggetto che ha intercettato l'errore	Azioni e esiti	L'errore è arrivato al paziente?
Depakin 300 mg	Prescrizione dello psichiatra di Depakin 300 mg senza specificazione del Rilascio Modificato Da RCP soltanto la formulazione chrono è indicata nel trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare, quando il litio è controindicato o non tollerato.	Errore di esecuzione provocato da un fallimento della memoria (lapse)	Il farmacista ha ritenuto la prescrizione da parte dello specialista non corretta	Farmacista	Il farmacista ha contattato lo specialista psichiatra prescrittore, chiedendo chiarimenti sulla prescrizione	No
Insulina KwikPen 200 unità/mL	Prescrizione di Insulina KwikPen Basal, al posto di Insulina KwikPen 200 unità/mL, in concomitanza con Insulina glargine Solostar	Errore di esecuzione che si verifica a livello di abilità (slip) All'atto della prescrizione informatica è stata selezionata l'insulina errata	Il farmacista analizzando la ricetta, ha sospettato l'incompatibilità nella prescrizione di due insuline a lento rilascio	Farmacista	Il farmacista ha contattato lo specialista prescrittore e al contempo ha chiesto al paziente di mostrargli la lettera di dimissione	No
Clexane 6000	Dispensata Clexane 4000 (perché più frequentemente prescritta)	Errore di esecuzione che si verifica a livello di abilità (slip)	L'errore è stato rilevato in seguito al doppio controllo della prescrizione	Farmacista	Il paziente ha ricevuto il corretto dosaggio del farmaco	No
Descovy 200mg + 25 mg	Dispensata Descovy 200mg + 10 mg (dosaggio inferiore), il medico non aveva specificato il dosaggio prescritto	Errore knowledge-based	L'errore è stato rilevato all'atto della spedizione della ricetta	Farmacista	Il paziente ha ricevuto il corretto dosaggio del farmaco, in seguito a una consulenza telefonica con il medico prescrittore	No
Amlodipina 5 mg	Dispensato Aripiprazolo 5 mg	Errore di esecuzione che si verifica a livello di abilità (slip)	L'errore è stato rilevato in seguito al doppio controllo delle ricette	Farmacista	Il paziente ha ricevuto il farmaco prescritto.	No
Leukeran	Consegnato al paziente Alkeran	Errore LASA- Errore di esecuzione che si verifica a livello di abilità (slip)	L'errore è stato rilevato in seguito al doppio controllo delle ricette.	Farmacista	Il paziente ha ricevuto il farmaco prescritto.	No
Carbamazepina 400 mg RM*	Lo psichiatra scrive in ricetta "Carbamazepina 400 mg Ri mod."	Errore di esecuzione che si verifica a livello di abilità (doppio slip: prescription error+dispensing error) All'atto della prescrizione il medico scrive "RI mod."	In seguito al doppio controllo delle ricette, si sospetta l'errata prescrizione.	Farmacista	Il farmacista ha contattato lo specialista psichiatra prescrittore, chiedendo chiarimenti sulla prescrizione. Il paziente è stato avvertito in tempo.	No
Truvada (Emtricitabina-Rilpivirina-tenofovir disoproxil) / Odefsey (Emtricitabina-Rilpivirina-tenofovir alafenamide)	Il medico prescrive i due farmaci contenenti gli stessi principi attivi.	Errore knowledge-based	L'errore è stato rilevato all'atto della spedizione della ricetta.	Farmacista	Il farmacista ha contattato l'infettivologo informandolo della prescrizione errata.	No
Binocrit 4000 UI	Consegnato al paziente una confezione di Retacrit 4000 UI, al posto di Binocrit 4000 UI	Errore LASA/ Errore di esecuzione che si verifica a livello di abilità (slip)	L'errore è stato rilevato in seguito al doppio controllo delle ricette	Farmacista	Il paziente ha ricevuto il farmaco prescritto	No

Farmaco	Descrizione dell'errore	Tipologia dell'errore	Com'è stato intercettato l'errore	Soggetto che ha intercettato l'errore	Azioni e esiti	L'errore è arrivato al paziente?
Methergin 0,125 mg	Consegnato al paziente Lanoxin 0,125 mg	Errore di esecuzione che si verificano a livello di abilità (slip)	L'errore è stato rilevato in seguito al doppio controllo delle ricette	Farmacista	Il paziente ha ricevuto il farmaco prescritto	No
Retacrit 4000 UI	Consegnato al paziente una confezione di Retacrit 40000 UI	Errore di esecuzione che si verificano a livello di abilità (slip)	L'errore non è stato rilevato in seguito al controllo delle ricette	Paziente	Il paziente si è accorto del dosaggio superiore rispetto a quello prescritto	No
Augmentin sol. orale	Consegnato per un paziente pediatrico una confezione di Augmentin cpr 1000 mg	Errore di esecuzione che si verificano a livello di abilità (slip)	L'errore è stato rilevato in seguito al controllo delle ricette	Farmacista	Il paziente è stato avvertito in tempo	No

* Le forme farmaceutiche in commercio sono: carbamazepina 400 mg e carbamazepina 400 mg RM.

Discussione

L'individuazione e la divulgazione dei *medication error* sono processi che mirano ad un miglioramento continuo della pratica clinica. La rilevazione dell'errore non deve essere seguita da un'azione "punitiva", bensì da un'analisi dei fattori che lo hanno provocato in modo da prevenirne o rimuoverne le cause. Il rischio di eventi avversi da errori terapeutici può essere, pertanto, ridotto aumentando la consapevolezza dell'errore.

Dalla presente analisi, si evince che il ruolo del farmacista nella prevenzione dell'errore è determinante per garantire la sicurezza del paziente. Le osservazioni condotte in questo studio hanno messo in evidenza che l'origine degli errori commessi è riconducibile per lo più a giornate lavorative particolarmente stressanti in ambito ospedaliero con un numero elevato di accessi dei pazienti presso il punto di distribuzione farmaci. Sono state infatti riconosciute alcune fonti di errore associate a stanchezza e ridotta capacità di concentrazione in fasce orarie ad elevata densità di afflusso, cosa che ha stimolato una revisione dell'organizzazione interna con modulazione delle presenze, che prevede anche un'organizzazione "on demand".

La Farmacia Ospedaliera ha inoltre predisposto una procedura interna in merito alle attività concernenti la distribuzione diretta dei farmaci: dall'approvvigionamento, allo stoccaggio, alla conservazione e all'erogazione del farmaco. In tale procedura, con annessa *flow chart*, sono dettagliate tutte le azioni che il farmacista deve compiere al fine della corretta spedizione della ricetta allo scopo di ridurre il rischio di errori. In ottemperanza alle Raccomandazioni Ministeriali e in virtù dell'identificazione di potenziali fattori di rischio, sono state messe in atto le seguenti azioni preventive:

- Separazione dei dosaggi differenti di uno stesso farmaco, intervallati da altre specialità medicinali.
- Segnali di alert sui farmaci LASA (es. Alkeran/Leukeran) e sui farmaci a basso indice terapeutico (es. digossina e farmaci oncologici).
- Elenco di conversione principi attivi/nome commerciale.
- Conservazione di farmaci per specifiche terapie in armadi dedicati (es. Terapia del dolore, terapia per l'HIV, farmaci antirigetto).
- Separazione di forme farmaceutiche e antibiotici iniettabili.
- Invio di note informative rivolte ai medici sull' inserimento in PTO (Prontuario Ospedaliero) di nuovi principi attivi.
- Invio di note informative su variazione di dose/formulazione in PTO.
- Invio di Note Informative AIFA ai medici in merito alla prevenzione di errori di gestione della terapia farmacologica.

Inoltre, al fine di rilevare e prevenire, in modo tempestivo, eventuali errori che possono provocare gravi danni al paziente, il farmacista esegue sempre il doppio controllo delle ricette.

Tra le azioni di miglioramento auspicabili, la farmacia ha richiesto la possibilità di visualizzare la cartella clinica informatizzata già adottata da AOUS al fine di effettuare il controllo della terapia durante la degenza e all'atto della dimissione.

Sicuramente una comunicazione interdisciplinare più efficace tra clinici, farmacisti e infermieri è essenziale ai fini di assicurare ai pazienti l'accesso alle terapie più efficaci, sicure ed appropriate, anche in senso economico.

Bibliografia e Sitografia

- [1] www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_583_allegato.pdf
- [2] Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors. *Drug safety* 2006; 29(11):1011-1022.
- [3] Rasmussen J. The definition of human error and a taxonomy for technical system design. *New technology and human error*. Wiley, 1987; 23-30.
- [4] Casula M, Tragni E. "Medication errors. Parte I." *GIFF* 2010; 3(1):5-18.
- [5] Dean B, Barber N, Schachter M. What is a prescribing error? *Qual Health Care*. 2000; 9(4): 232-7.
- [6] Bond CA, Raehl CL. Pharmacist assessment of dispensing errors: risk factors, practice sites, professional functions, and satisfaction. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 614-626.
- [7] Association of periOperative Registered Nurses (AORN). Patient safety first program, glossary of patient safety terms. Available at: www.patientsafetyfirst.org/consumers/glossary-of-terms.html.
- [8] Nolan TW. System changes to improve patient safety. *BMJ* 2000; 320(7237): 771-3.
- [9] Building a safer NHS for patient: implementing an organization with a memory; 2000; UK Department of Health, www.doh.gov.uk/buildsafernhs.
- [10] Altman DE, Clancy C, Blendon RJ. Improving patient safety - five years after the IOM report. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2041-3.
- [11] Polidori P, et al. La gestione del rischio clinico nella strategia della società Italiana di Farmacia ospedaliera. *GIFF*. 2013; 5(3):15-24.
- [12] Ministero della Salute. La sicurezza dei pazienti e la gestione del rischio clinico. Biblioteca la Professione, 2006.
- [13] http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_675_allegato.pdf
- [14] http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2354_allegato.pdf
- [15] http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1307_allegato.pdf
- [16] http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1861_allegato.pdf
- [17] Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana. XII edizione. Roma: Istituto Poligrafico dello Stato. 2008.
- [18] Aldhwaihi K, et al. A systematic review of the nature of dispensing errors in hospital pharmacies. *Integr Pharm Res Pract* 2016; 5: 1-10.