

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

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

Rivista ufficiale di:
Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITECS)

Pubblicazione trimestrale Volume 10 • Numero 3 • Settembre 2018

RASSEGNE

Gli standard italiani 2018 per la terapia del diabete mellito

**Analisi sistematica dell'effetto dei farmaci non-antibiotici
sul microbiota intestinale**

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

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

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

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

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

Rivista ufficiale di:
Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 10 • Numero 3 • Settembre 2018

Sommario

► **RASSEGNE**

Gli standard italiani 2018 per la terapia del diabete mellito
Basilio Pintaudi

5

**Analisi sistematica dell'effetto dei farmaci non-antibiotici
sul microbiota intestinale**
Clelia Peano

15

► **SELEZIONE DELLA LETTERATURA**

- **Eventi avversi associati all'uso a lungo termine di inibitori di pompa**
- **Interazioni farmacocinetiche dei nuovi anticoagulanti orali**
- **Onere economico delle reazioni avverse prevenibili**
- **Valutazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio
nel registro europeo degli studi PASS**
Elena Tragni, Manuela Casula

26

46

► **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA**

EDITORIALE

*C*ari colleghi,

il terzo numero del GIFF 2018 vi propone due interessanti rassegne.

Nella prima, Pintaudi discute la versione 2018 degli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. Il nuovo documento racchiude tutte le recenti novità introdotte in ambito diabetologico, tra le quali abbiamo la modulazione degli obiettivi glicemici, il nuovo algoritmo di terapia farmacologica del diabete e un focus sulle vaccinazioni.

Nella seconda rassegna, Peano illustra l'impatto a livello gastrointestinale di alcuni farmaci di largo consumo in termini di alterazione del microbiota e del grado di diversità e di induzione di disbiosi intestinale come effetto indesiderato.

Nell'angolo dedicato al Master in Farmacovigilanza, vengono presentati due degli elaborati conclusivi del corso post-laurea. In entrambi i progetti, svolti presso Astra Zeneca SpA da Mogavero e presso Roche SpA da Gazzoli, si analizzano le conseguenze del recente cambio normativo (22 novembre 2017) riguardante EudraVigilance e il flusso delle segnalazioni sulle attività di farmacovigilanza in un'azienda affiliata italiana.

Buona Lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

GLI STANDARD ITALIANI 2018 PER LA TERAPIA DEL DIABETE MELLITO

The 2018 Italian Standards for the treatment of diabetes mellitus

Basilio Pintaudi

SSD Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Keywords

Standard of care
Flexible glycemetic targets
Treatment algorithm
Insulin pumps
Glucose sensors

Abstract

Diabetes mellitus is a pathology with a high prevalence and incidence. Given the risk of mortality and disease-related complications it is essential to act effectively in a preventive and therapeutic sense through the application of common guidelines. The Italian Standards for the treatment of diabetes mellitus are the reference document for diabetes in Italy. It is elaborated by the two main national scientific societies of diabetology (Italian Society of Diabetology, SID and Association of Diabetologists, AMD). The last version of the document (2018) has several news. The glycemetic targets must be differentiated according to the type of patient, taking into consideration the clinical aspects, the social and personal context of the patient, and they must be flexible according to the drug therapy adopted. There are new (e.g. implantable, flash) and more accurate glucose sensors, the use of which can be not only complementary but also substitutive to that of glycemetic self-monitoring. Glucose sensors should be used in pregnancies of women with pre-gestational diabetes because of maternal clinical benefits and neonatal outcomes improvement. Modern insulin pumps, especially if associated with glycemetic sensors, have more evolved characteristics that lead to an increasingly automated insulin therapy. Anti-influenza, anti-pneumococcal, anti-measles-mumps-rubella, meningococcal and herpes zoster vaccines are recommended for patients with diabetes. PCSK9 inhibitors may be used in individuals with high cardiovascular risk profiles where statins are not sufficient to achieve the therapeutic goal or in patients with statin intolerance. The new algorithm for the pharmacological treatment of type 2 diabetes mellitus in considering the choice of the drug to be associated with metformin when it is not sufficient, takes into account the effectiveness over time on glycemia and glycated hemoglobin, possible other drug-related favorable effects (with particular reference to those on cardiovascular risk), subjective tolerability, safety and sustainability.

Introduzione

Il diabete mellito è una patologia ad alta prevalenza e incidenza. Considerato il rischio di mortalità e complicanze legate alla malattia è indispensabile intervenire efficacemente in senso preventivo e terapeutico mediante l'applicazione di linee di indirizzo comuni.

Secondo le più recenti stime epidemiologiche, nel 2017 in tutto il mondo circa 425 milioni di adulti con età compresa tra 20 e 79 anni erano affetti da diabete mellito [1]. Entro il 2045 questo numero è destinato a salire vertiginosamente fino a raggiungere i 629 milioni di soggetti affetti dalla malattia. La proporzione di soggetti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) sta complessivamente aumentando nella maggior parte dei Paesi. Tuttavia nel 50% dei casi il diabete non è ancora adeguatamente diagnosticato. Cosa ancora più preoccupante, circa 352 milioni di persone sono a rischio di sviluppare il DM2 [1]. Per tale motivo il diabete rappresenta secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità un rilevante problema di salute pubblica. In Italia, la diffusione del diabete risulta quasi raddoppiata in trent'anni (dal 2,9% della popolazione nel 1980 al 5,3% nel 2016). Tale incremento è dovuto sia all'invecchiamento della popolazione sia ad altri fattori, tra cui l'anticipazione delle diagnosi (che porta in evidenza casi prima sconosciuti) e l'aumento della sopravvivenza dei malati di diabete, grazie a miglioramenti delle terapie e della qualità dell'assistenza. I dati ARNO 2017 mostrano una prevalenza complessiva del diabete che si attesta ragionevolmente intorno all'8%.

Corrispondenza: Basilio Pintaudi, SSD Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda 20162 Milano. E-mail: basilio.pintaudi@ospedaleniguarda.it

Estrapolando il dato all'Italia si tratta di circa 4 milioni di casi noti e circa 1 milione di casi misconosciuti [2].

La malattia risulta fortemente determinante nell'influire sulla mortalità totale e sulle malattie cardiovascolari, renali, degli occhi e degli arti inferiori. Il 15% delle persone con diabete soffre di coronaropatia, il 22% di retinopatia che può causare cecità, il 38% ha insufficienza renale (micro-macro albuminuria e/o ridotto tasso di filtrazione glomerulare) che può portare alla dialisi e il 3% ha problemi agli arti inferiori che possono portare all'amputazione.

Considerato dunque il peso personale e sociale della malattia è indispensabile intervenire in senso preventivo nei confronti del suo sviluppo e in senso adeguatamente efficace nei confronti del suo trattamento. Per tali ragioni esistono degli indirizzi comuni cui devono rifarsi tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo di cura e tutte le persone coinvolte a vario titolo nella gestione della malattia.

Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito: contestualizzazione

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito rappresentano il documento di riferimento per il diabete in Italia. Elaborati dalle due principali Società scientifiche nazionali di diabetologia (Società Italiana di Diabetologia, SID, e Associazione Medici Diabetologi, AMD) sono giunti nel 2018, dopo 10 anni di storia, alla loro quinta edizione. Questo importante documento, oltre a contenere gli elementi necessari a guidare la gestione clinica del diabete da parte degli operatori sanitari, costituisce un prezioso riferimento per decisori politici, tecnici, ricercatori e persone affette dalla patologia. Gli Standard contengono diversi capitoli, suddivisi per area tematica, e forniscono indicazioni su come procedere a screening, diagnosi, terapia e follow-up delle varie forme di diabete. Tutte le informazioni, derivanti da attenta revisione sistematica della letteratura, vengono tradotte in raccomandazioni. Il livello delle prove scientifiche alla base di ogni raccomandazione viene classificato secondo quanto previsto dal Sistema nazionale delle linee-guida, che stabilisce per ogni raccomandazione un livello di prova ed una forza (**Tabella 1**).

Tabella 1 Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

Livelli di prova	Forza delle raccomandazioni
I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	A L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi	C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi	D L'esecuzione della procedura non è raccomandata
V Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo	E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura
VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida	

Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito: edizione 2018

La versione 2018 degli Standard di Cura [3] racchiude tutte le recenti novità introdotte in ambito diabetologico. Dalla precedente edizione, risalente al 2016, si sono registrate importanti variazioni ed innovazioni in diversi ambiti. Rimodulazione degli obiettivi glicemici, benefici derivanti dall'impiego di *device* sempre più tecnologici, focus su vaccinazioni, terapia ipocolesterolemizzante e nuovo algoritmo di terapia farmacologica del diabete tipo 2 sono solo alcune delle principali novità.

Target glicemici flessibili

I target glicemici devono essere differenziati a seconda della tipologia di paziente, tenendo in considerazione gli aspetti clinici, il contesto sociale e personale del paziente e potendo essere flessibili rispetto alla terapia farmacologica adottata.

L'obiettivo di cura prevede da sempre il raggiungimento di target glicemici ben definiti, poiché il superamento di tali target si associa ad un maggiore rischio di insorgenza di complicanze, acute o croniche, legate al diabete. I target devono tuttavia essere differenziati a seconda della tipologia di paziente, tenendo in considerazione sia gli aspetti clinici, che il contesto sociale e personale del paziente. In particolare, nel caso del diabete di tipo 2, la novità degli Standard 2018 consiste nel declinare l'obiettivo di emoglobina glicata (il principale parametro metabolico, espressione dell'andamento glicemico degli ultimi tre mesi) da raggiungere, anche a seconda della terapia farmacologica adottata. Così, laddove si preveda l'impiego di farmaci in grado di determinare ipoglicemia, come insulina, sulfaniluree o glinidi, vi è indicazione a mantenere l'obiettivo di emoglobina glicata da raggiungere a livelli più elevati, ovvero tra 6,5-7,5%, fino ad un massimo di 8,0% in alcuni casi particolari (ad esempio pazienti fragili, età molto avanzata). Al contrario, nei casi di diabete non complicato e trattati con farmaci che non determinano ipoglicemia, si potrà puntare a raggiungere un obiettivo di glicata del 6,5% [3].

Diabete e tecnologia: sensori del glucosio

Esistono nuovi (impiantabili, flash) e sempre più accurati sensori per il glucosio il cui utilizzo può essere non solo complementare ma anche sostitutivo a quello dell'automonitoraggio glicemico capillare. I sensori per il glucosio dovrebbero essere utilizzati nelle gravidanze di donne affette da diabete pre-gestazionale e ciò per i vantaggi clinici materni e sugli outcome neonatali.

Il ruolo della tecnologia si conferma vincente nella gestione del diabete anche nella nuova edizione degli Standard di Cura. In particolare, si descrive la crescente diffusione dei nuovi *device* per il monitoraggio in continuo del glucosio e dei microinfusori insulinici, caratterizzati da sistemi sempre più sofisticati di automatizzazione della terapia infusiva, sottolineandone possibili aree di impiego clinico e riportandone i vantaggi sia in termini clinici, di qualità di vita, che di natura economica.

La misurazione della concentrazione di glucosio nel sangue è un elemento essenziale per la gestione della malattia diabetica, perché consente di adeguare la dose dei farmaci ipoglicemizzanti, di monitorare l'efficacia della terapia e di verificare le oscillazioni glicemiche. La disponibilità di strumenti in grado di misurare la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale, attraverso un ago-sensore inserito sottocute, consente di misurare continuamente la concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale, inviando i valori registrati a un monitor esterno. I dati derivanti dal monitoraggio in continuo del glucosio (*continuous glucose monitoring*, CGM) possono essere visualizzati retrospettivamente, dopo che il paziente ha indossato il sensore (CGM retrospettivo), oppure in tempo reale, con la visualizzazione immediata del valore di glucosio e dei grafici dell'andamento glicemico delle ultime ore (*real-time* CGM, RT-CGM). L'analisi dei dati del sensore può mettere in luce come l'alimentazione, l'esercizio fisico, i farmaci e lo stile di vita influiscano sui livelli glicemici, mettendo i pazienti nella condizione di prendere decisioni più consapevoli ed acquisire un maggiore senso di fiducia nell'autogestione della terapia.

I dispositivi CGM devono essere calibrati periodicamente con il corrispondente valore di glicemia capillare ottenuto con il *self monitoring of blood glucose* (SMBG). L'uso del CGM è stato finora inteso come aggiuntivo e non sostitutivo del SMBG: un paziente che indossa un sensore CGM deve verificare il valore della glicemia capillare (mediante SMBG) tutte le volte che il valore del glucosio letto dal dispositivo interstiziale sia in rapida variazione, quando sia necessario prendere una decisione terapeutica (ad esempio somministrazione di insulina), quando il valore letto dal sensore non sia corrispondente ai sintomi percepiti (ad esempio ipoglicemia). Recentemente, dopo che lo studio REPLACE-BG ha documentato che l'uso di un dispositivo RT-CGM senza la conferma del SMBG non ha determinato peggioramento dell'HbA1c o aumento del rischio di ipoglicemie [4], ad uno specifico sensore (Dexcom G5) è stata riconosciuta la possibilità di "uso non aggiuntivo" a SMBG [5]. L'evoluzione dei dispositivi e degli algoritmi che questi utilizzano apre quindi uno scenario in cui le misurazioni del glucosio rilevate da questi sensori potranno essere utilizzate per aggiustamenti terapeutici.

Nel complesso, le valutazioni metanalitiche suggeriscono che rispetto al SMBG, il CGM riduce la HbA1c dello 0,3% circa e il tempo speso in iperglicemia [6, 7]. Il CGM in diversi studi ha contribuito a ridurre le ipoglicemie e le iperglicemie facilitando il loro precoce riconoscimento e l'intervento correttivo/preventivo [8-12].

Per quanto riguarda la gravidanza complicata da diabete pre-gestazionale, gli Standard

2018 riportano le innovative indicazioni derivanti dai risultati dello studio CONCEPT che ha evidenziato miglioramento dei parametri metabolici (riduzione dei livelli di HbA1c, del tempo in iperglicemia e della variabilità glicemica, con un aumento del *time in range*) e degli outcome neonatali (riduzione del rischio di macrosomia, di ipoglicemia, di accesso alla terapia intensiva e dei giorni di ospedalizzazione) con l'impiego del RT-CGM [13].

Di recente è stato sviluppato un modello di sensore impiantabile sottocute, basato su una tecnologia a fluorescenza non enzimatica [14], che viene inserito nel sottocutaneo, rimane in sede e comunica con un trasmettitore esterno dotato di allarmi. La metodologia di lettura basata sulla fluorescenza, differente da quella tradizionale enzimatica, permette di ottenere un'accuratezza elevata e stabile anche nell'impiego fino a 180 giorni di utilizzo [15, 16]. Il sistema RT-CGM impiantabile ha dimostrato benefici clinici in termini di riduzione dei valori di HbA1c e di accettabilità da parte del paziente [16, 17].

Le valutazioni di costo-efficacia relativamente all'uso del CGM sono molto limitate, e indicano un rapporto complessivamente favorevole nei pazienti in cui si ottenga una significativa riduzione dell'HbA1c e del rischio di ipoglicemie severe.

Una nuova modalità di monitoraggio del glucosio è il cosiddetto *Flash Glucose Monitoring* (FGM), una rilevazione del glucosio interstiziale *on demand*, cioè a richiesta del paziente. Si tratta di un sistema che utilizza un sensore ad ago inserito sottocute e sostituito ogni 14 giorni, in grado di leggere le concentrazioni di glucosio nel liquido interstiziale. Il sensore FGM attualmente disponibile non necessita di calibrazioni quotidiane su sangue capillare, a differenza dei sensori CGM attualmente in uso, e presenta dati di accuratezza in linea con i sensori disponibili. Si tratta di un dispositivo tuttavia non fornito di allarmi e che non si collega con pompe da infusione di insulina. Dopo che alcuni studi clinici randomizzati hanno analizzato l'efficacia clinica del FGM, evidenziando una riduzione della HbA1c e del tempo trascorso in ipoglicemia [18-20], l'ente regolatorio FDA ha approvato una variante dell'FGM per un utilizzo sostitutivo del SMBG.

Diabete e tecnologia: pompe di infusione insulinica

I moderni sistemi di infusione insulinica, specie se associati ai sensori glicemici, hanno caratteristiche sempre più evolute che portano ad una terapia insulinica sempre più automatizzata.

Nei pazienti con diabete tipo 1 che, per vari motivi, presentino scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti, l'uso della terapia con microinfusore (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*, CSII) può rappresentare una valida alternativa [21, 22]. L'efficacia della terapia con CSII rispetto alla terapia multi-iniettiva (MDI) è stata confrontata in numerosi studi. Una revisione della letteratura della Cochrane, basata sull'analisi di 23 studi clinici randomizzati, ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c (pari a circa 0,3%) e delle ipoglicemie severe nei pazienti in CSII [23]. Un'analisi HTA eseguita in Canada ha mostrato una riduzione statisticamente significativa della variabilità glicemica per i pazienti con diabete tipo 1 che utilizzano la CSII rispetto a quelli che utilizzano MDI [24].

Per quanto riguarda il ruolo della CSII nello sviluppo/progressione delle complicanze croniche del diabete, uno studio osservazionale svedese [25] ha confrontato i pazienti in CSII (circa 2500) con i pazienti in MDI (circa 16.000) in una valutazione longitudinale, tra il 2005 e il 2012 dimostrando che la terapia insulinica mediante microinfusore si associava a minore mortalità coronarica, cardiovascolare e per tutte le cause, in confronto alla terapia MDI, probabilmente grazie alla riduzione dell'ipoglicemia e della variabilità glicemica. L'uso della CSII sembra influenzare positivamente anche lo sviluppo/progressione della microalbuminuria [26], della retinopatia e della neuropatia periferica [27]. Per quanto riguarda la valutazione economica, una revisione della letteratura [28] ha mostrato che la CSII è costo-efficace nei confronti di MDI, grazie alla riduzione della emoglobina glicata e alla più bassa frequenza di ipoglicemie.

Il microinfusore può essere associato o integrato con un dispositivo per il monitoraggio glicemico in continuo (*sensor augmented insulin pump*, SAP). In persone con diabete tipo 1 sia adulte che in età pediatrica, la SAP riduce i livelli di HbA1c molto più della terapia MDI (-0,68%) [29] o la tradizionale CSII (-0,26%) senza aumentare il rischio di ipoglicemia. Rispetto alla MDI il microinfusore integrato al sensore si associa anche

a una riduzione del tempo passato in iperglicemia e a un aumento della soddisfazione per il trattamento [30].

Vi è anche la possibilità di utilizzo di dispositivi SAP con la capacità di sospensione automatica dell'insulina. Esistono due diverse funzioni di sospensione dell'infusione insulinica: la funzione LGS (*low glucose suspend*) e la funzione PLGS (*predictive low glucoses uspend*). La prima funzione sospende la somministrazione basale di insulina in risposta ad un valore basso di glicemia rilevato dal sensore. La funzione PLGS sospende automaticamente l'infusione di insulina, stavolta in previsione di un evento ipoglicemico, ed è in grado di farla ripartire quando i livelli di glicemia raggiungono un livello di sicurezza. Gli studi disponibili mostrano vantaggi in termini di riduzione della frequenza dell'ipoglicemia severa, del tempo trascorso in ipoglicemia [31], dell'ipoglicemia notturna [32] ma anche degli eventi ipoglicemici lievi [33]. Gli studi di costo-efficacia della SAP non sono conclusivi [34].

Diabete e vaccinazioni

Ai pazienti con diabete sono raccomandate le coperture vaccinali anti-influenzale, anti-pneumococcica, anti morbillo-parotite-rosolia, per meningococco ed herpes zoster.

Influenza e polmonite sono malattie infettive comuni e prevenibili, associate ad elevata mortalità e morbilità nelle persone anziane e nei soggetti affetti diabete. I vaccini di cui attualmente disponiamo sono sicuri ed efficaci e possono ridurre notevolmente il rischio delle gravi complicanze di queste malattie. È dunque opportuno raccomandare che i soggetti con diabete si sottopongano alla vaccinazione anti-influenzale annuale e, almeno una volta nella vita, negli adulti, alla vaccinazione anti-pneumococcica, con una singola rivaccinazione per i soggetti con età superiore a 64 anni, che abbiano già effettuato una prima vaccinazione più di 5 anni prima. Le persone con diabete dovrebbero inoltre sottoporsi, anche in età adulta, alla vaccinazione anti morbillo-parotite-rosolia, qualora non risultassero immuni per aver contratto in precedenza queste malattie e anche ad una sola delle tre patologie incluse nel vaccino.

Le persone con diabete tipo 1 sono esposte ad un incrementato rischio di infezione meningococcica invasiva. Pertanto, si raccomanda l'immunizzazione con vaccino anti-meningococco coniugato in tali soggetti. Secondo le evidenze, la presenza di diabete può aumentare il rischio di patologia da *herpes zoster* o aggravarne il quadro sintomatologico; tale vaccinazione andrebbe quindi offerta ai soggetti con diabete oltre che agli anziani [35].

Terapia ipocolesterolemizzante

Gli inibitori della PCSK9 possono essere utilizzati nei soggetti con i profili di rischio cardiovascolare più alti nei quali le statine non sono sufficienti a raggiungere l'obiettivo terapeutico o nei pazienti con intolleranza alle statine.

I nuovi Standard introducono la possibilità di trattamento di particolari forme di ipercolesterolemia mediante l'utilizzo di inibitori di PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin-kexintype 9*). Questi sono anticorpi monoclonali capaci di inibire la funzione di PCSK9, una molecola che impedisce ai recettori del colesterolo LDL (LDLR) di tornare in superficie per smaltire l'eccesso di colesterolo circolante. Sono nuovi e potenti strumenti terapeutici, da poco disponibili in Italia. Vengono somministrati per via sottocutanea a cadenza quindicinale o mensile e sono in grado di ridurre in maniera importante i livelli di colesterolo LDL nei pazienti già sottoposti a trattamento con statina. PCSK9 è una proteina che regola la funzione del recettore LDL, promuovendo la degradazione di LDLR, riducendo la clearance delle LDL con aumento del colesterolo LDL circolante. Il blocco del legame tra PCSK9 e LDLR con anticorpi monoclonali porta ad aumentata espressione del LDLR, aumento della clearance delle LDL e riduzione del colesterolo LDL. Gli studi di fase 3 hanno valutato gli effetti di evolocumab e alirocumab [36, 37] sulla riduzione del colesterolo LDL in pazienti già in terapia statinica con livelli di colesterolo al basale maggiori dell'obiettivo terapeutico di 70 mg/dL rispetto a placebo, osservando riduzioni di circa il 60% in entrambi gli studi. Più recentemente, lo studio clinico FOURIER [38], randomizzato, controllato in doppio cieco, ha coinvolto 27.564 pazienti con malattia cardiovascolare, di cui il 37% affetti da diabete mellito, già in terapia con statina ai dosaggi massimali, che sono stati allocati a trattamento con evolocumab (140 mg ogni 2 settimane oppure 420 mg ogni mese) o placebo. Lo studio ha confermato la capacità di evolocumab di ridurre il colesterolo LDL del 59%, con una significativa riduzione del rischio di occorrenza dell'end point primario cardiovascolare del 15% indipendentemente dal livello di partenza del colesterolo LDL. Gli studi con aliro-

cumab, focalizzati anche sulla specifica popolazione dei pazienti affetti da diabete, hanno mostrato risultati molto positivi [39]. Gli inibitori di PCSK9 possono quindi già attualmente trovare impiego nei soggetti con i profili di rischio cardiovascolare più alti nei quali le statine non sono sufficienti a raggiungere l'obiettivo terapeutico, o nei pazienti con intolleranza alle statine.

Terapia farmacologica del diabete tipo 2

Il nuovo algoritmo per la terapia farmacologica del diabete mellito di tipo 2 nel considerare la scelta del farmaco da associare alla metformina quando questa non è sufficiente, tra le molte opzioni disponibili, tiene conto dell'efficacia nel tempo su glicemia ed emoglobina glicata, di eventuali altri effetti favorevoli (con particolare riferimento a quelli sul rischio cardiovascolare), della tollerabilità soggettiva, della sicurezza e della sostenibilità.

Probabilmente la più importante e significativa novità contenuta negli Standard 2018 è comunque rappresentata dalle indicazioni sulla gestione terapeutica delle persone con diabete mellito di tipo 2. L'approccio classico, declinato anche negli Standard 2016, prevedeva una prima linea di trattamento con metformina e, nei casi di mancata ottimizzazione dei profili glicemici con la sola metformina, la possibilità di associare a questa un altro farmaco ipoglicemizzante (pioglitazone, acarbosio, sulfaniluree, inibitori della DPP-4, agonisti recettoriali del GLP1, glifozine, insulina). Nei casi di ulteriore fallimento terapeutico si poteva ricorrere all'associazione di un terzo farmaco, fino a giungere a schemi insulinici intensificati.

La costruzione innovativa di un algoritmo per la terapia farmacologica, come quello contenuto nella nuova versione degli Standard, nel considerare la scelta del farmaco tra le molte opzioni disponibili ha tenuto conto dell'efficacia nel tempo su glicemia ed emoglobina glicata, di eventuali altri effetti favorevoli (con particolare riferimento a quelli sul rischio cardiovascolare), della tollerabilità soggettiva, della sicurezza e della sostenibilità. La **Tabella 2** riporta la sintesi degli effetti terapeutici delle varie classi di molecole. Per i confronti di efficacia tra molecole diverse, si è fatto riferimento agli studi randomizzati di confronto diretto (testa a testa), essendo la riduzione di emoglobina glicata rispetto al placebo ampiamente condizionata dalle caratteristiche dei pazienti all'arruolamento, che differiscono notevolmente nei trial condotti con le varie molecole.

Tabella 2 Benefici dei farmaci per il diabete di tipo 2.

	Metformina	Acarbosio	GLP-1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/gliptidi	Insulina basale	Insulina basal-bolus
Riduzione HbA1c a breve termine (3-4 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione HbA1c a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione HbA1c a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione morbilità e mortalità cardiovascolare**	+/-	+/-	+++ ^a	+++ ^b	-	++	-	-	-

*Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi. ** A parità di obiettivo glicemico perseguito.

^aPer liraglutide e semaglutide. ^bPer empagliflozin; per canagliflozin limitatamente alla morbilità. ND: dato non disponibile.

Per concessione di "Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018".

La **Tabella 3** invece riassume la tollerabilità e la sicurezza delle varie classi di farmaci, utilizzando le informazioni derivanti dai trial randomizzati e dagli studi osservazionali. Un elemento fondamentale per la scelta terapeutica è ovviamente rappresentato anche dall'eventuale presenza di controindicazioni all'una o all'altra classe di farmaci. A questo proposito, è particolarmente rilevante l'impatto di una eventuale riduzione della funzione renale; la possibilità di impiegare i vari farmaci non insulinici nei pazienti con insufficienza renale è riassunta nella **Tabella 4**.

Tabella 3 Effetti collaterali e rischi dei farmaci per il diabete di tipo 2.

	Metformina	Acarbosio	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glimidi	Insulina basale	Insulina basal-bolus
Interazioni con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	++	-	-
Ipoglicemia	-	-	-	-	-	-	++	+++	+++
Aumento di peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	+++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	+/- ^a	-	+++	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	+/- ^b	++	+	-	-
Disturbi gastrointestinali	++	+++	++	+/-	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Acidosi lattica	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Chetoacidosi	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Amputazioni minori	-	-	-	+/- ^a	-	-	-	-	-

a Segnalato per canagliflozin. *b* Segnalato per saxagliptin e alogliptin.
Per concessione di "Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018".

Tabella 4 Terapia non insulinica nel diabete di tipo 2 con insufficienza renale cronica.

eGFR fino a (ml/min* 1,73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Metformina	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Acarbosio^a	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Gliptine										
Sitagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Vildagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Saxagliptin ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso
Linagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Alogliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
GLP1 agonisti										
Exenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Exenatide LAR	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Liraglutide ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Lixisenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Dulaglutide ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Sulfoniluree										
Glibenclamide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Gliclazide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Glimepiride	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Repaglinide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Pioglitazone	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Gliflozine										
Dapagliflozin	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Empagliflozin ^c	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Canagliflozin ^c	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose. Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi. Rosso: controindicato.
^aUtilizzabile per eGFR fino a 25 ml/min* 1,73 m². ^bUtilizzabile per eGFR fino a 15 ml/min* 1,73 m². ^cIniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se eGFR supera 60 ml/min* 1,73 m²; se, durante la terapia, eGFR scende sotto 45 ml/min* 1,73 m², sospendere il farmaco.
Per concessione di "Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018".

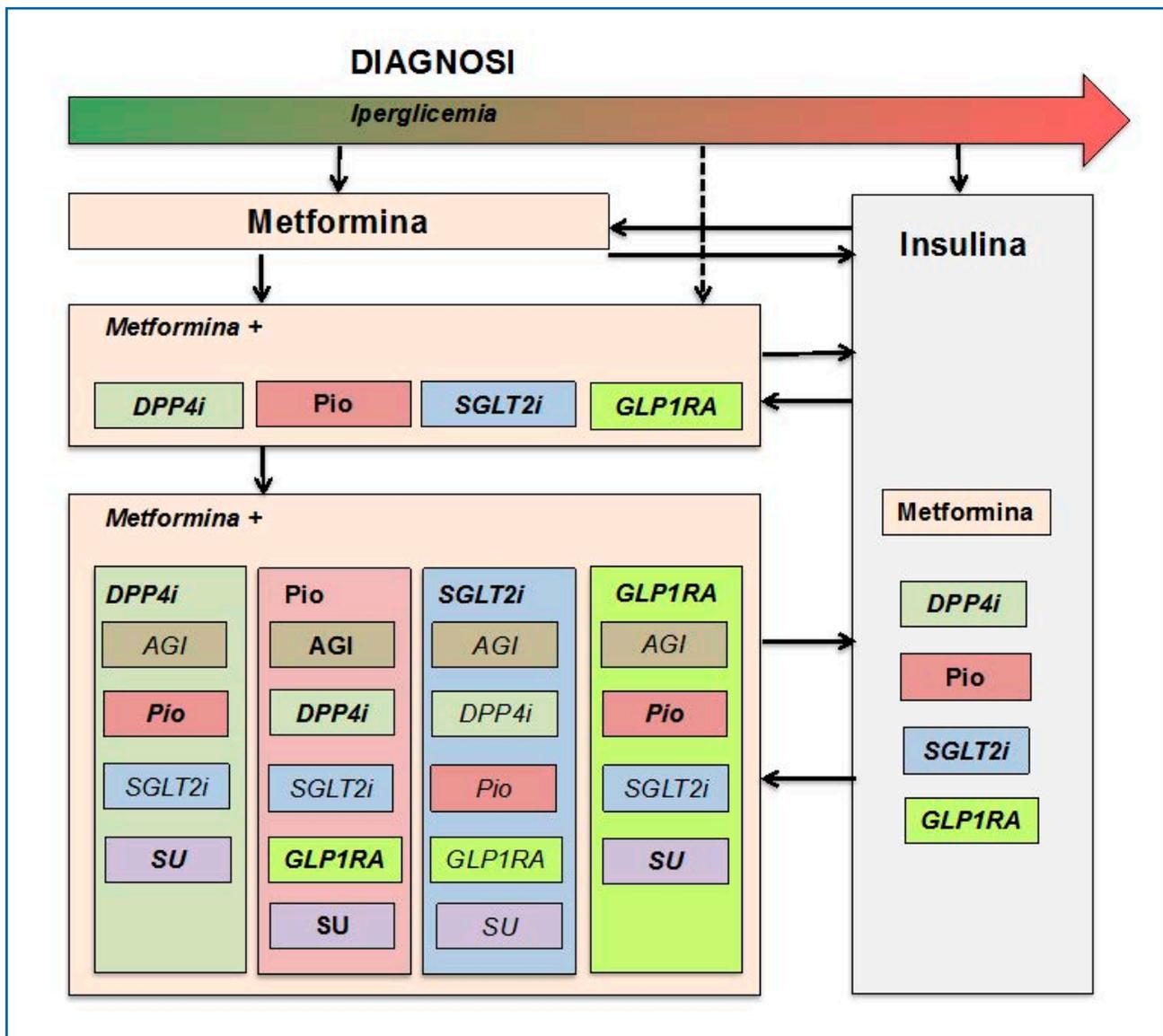


Figura 1 L'algoritmo della terapia farmacologica del diabete di tipo 2.

DPP4i: inibitori della DPP4; Pio: pioglitazone; SGLT2i: inibitori di SGLT2; GLP1RA: agonisti del recettore di GLP-1; AGI: inibitori della alfa-glucosidasi; SU: sulfaniluree o glinidi.

In **Grassetto** le combinazioni prescrivibili senza piano terapeutico in regime di rimborsabilità; in *Grassetto corsivo* le combinazioni prescrivibili in regime di rimborsabilità con piano terapeutico; in *Corsivo* le combinazioni prescrivibili secondo scheda tecnica, ma non rimborsate [secondo disposizioni AIFA aggiornate al 27/04/2018].

Per concessione di "Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018".

Il farmaco di prima scelta è la metformina, ancora oggi la scelta più conveniente per il paziente con diabete di tipo 2 non ancora trattato farmacologicamente. Si raccomanda di iniziare il trattamento già al momento della diagnosi, indipendentemente dal livello di emoglobina glicata. Può essere preso in considerazione un approccio iniziale con due farmaci quando l'emoglobina glicata è elevata. Vari trial clinici hanno infatti evidenziato che la combinazione della metformina con un altro farmaco quale terapia iniziale è più efficace nella riduzione della glicemia e dell'emoglobina glicata rispetto alla monoterapia con metformina [40, 41]. Qualora si abbia un franco scompenso glicometabolico o siano presenti sintomi specifici del diabete, anche in pazienti non trattati con farmaci è consigliabile iniziare la terapia insulinica [42]. La terapia insulinica è sempre necessaria in caso di chetoacidosi, anche nel diabete di tipo 2, o di sindrome iperosmolare non chetotica.

Il fallimento della metformina rende necessaria l'aggiunta di un secondo farmaco. I nuovi Standard 2018 specificano che le scelte farmacologiche più convenienti da associare alla metformina sono: inibitori del DPP-4, pioglitazone, gliflozine o GLP1 agonisti. La scelta tra questi farmaci deve essere effettuata in base alle caratteristiche dei singoli pazienti, in modo da massimizzare i vantaggi terapeutici e minimizzare i rischi e gli effetti collaterali. Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari, è raccomandabile l'uso di farmaci dei quali sia dimostrata l'efficacia nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari (pioglitazone, empagliflozin, canagliflozin, liraglutide).

I farmaci retrocessi nell'algoritmo 2018 (acarbiosio, glinidi, sulfaniluree) si trovano in questa posizione soprattutto sulla base dei loro possibili effetti collaterali, a dispetto di farmaci "innovativi" molto più sicuri ed efficaci.

Qualora la terapia con due farmaci non sia sufficiente a raggiungere o mantenere un buon compenso glicometabolico, si dovrà aggiungere un terzo farmaco, da scegliere preferibilmente tra quelli utilizzabili in duplice terapia, considerando in casi particolari anche la possibilità di usare sulfaniluree (preferibilmente gliclazide) e glinidi, sempre tenendo conto delle controindicazioni e delle precauzioni d'uso. Uno schema generale delle combinazioni possibili, comprendente anche le norme di rimborsabilità, è riportata nella **Figura 1**.

La terapia insulinica è indispensabile in tutti i casi in cui non si riesce a mantenere un controllo glicemico accettabile con tre farmaci. Lo schema terapeutico (solo insulina basale, solo insulina prandiale, basal-bolus) dovrà essere scelto sulla base delle glicemie domiciliari del paziente. Le associazioni precostituite di insulina basale e agonisti del recettore del GLP-1 (liraglutide + degludec oppure lixisenatide + glargine) possono rappresentare un'alternativa valida alla sola insulina basale.

Conclusioni

Gli Standard di Cura si confermano essere il documento più completo e di riferimento per la diabetologia italiana. Nella loro attualità rinforzano il concetto che l'atto medico deve essere dettato da attenta considerazione delle linee guida o raccomandazioni. Queste ultime infatti, derivando da sistematica revisione della letteratura disponibile, rappresentano la base per la *evidence based medicine*. Gli Standard di Cura riconfermano inoltre il prezioso ruolo svolto dai servizi diabetologici specialistici in Italia. Sempre più evidenze, infatti, mostrano come le popolazioni di pazienti che seguono un percorso di cura, avviato e gestito dallo specialista diabetologo presentino rilevanti benefici in termini di efficacia terapeutica, miglior qualità di vita e riduzione delle complicanze e della mortalità, il tutto traducendosi nella maggiore sostenibilità della spesa sanitaria. È auspicabile che gli Standard trovino la più ampia diffusione possibile e che costituiscano strumento utile alla informazione e soprattutto alla formazione di molte figure professionali coinvolte nel processo di cura delle persone con diabete mellito.

Ringraziamenti

Si ringraziano tutti gli Autori dei capitoli contenuti nella versione 2018 degli Standard di cura SID-AMD.

Bibliografia

- [1] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>
- [2] ARNO Diabete 2017 disponibile su http://arno.cineca.it/journal/wp-content/uploads/2017/10/Diabete_2017_con-copertina.pdf
- [3] <http://aemmedi.it/standard-di-cura/>
- [4] Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al. REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Well-Controlled Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40: 38-45.
- [5] Food and Drug Administration. Approval Order: Dexcom G5 Mobile Continuous Glucose Monitoring System. P120005. Silver Spring, MD: Department of Health and Human Services, 2016.
- [6] Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011; 343: d3805.
- [7] Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 336-347.
- [8] Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 795-800.

- [9] Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2012; 55: 3155-62.
- [10] New JP, Ajjan R, Pfeiffer AF, Freckmann G. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). *Diabet Med*. 2015; 32: 609-17.
- [11] van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 893-902.
- [12] Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 1367-77.
- [13] Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicenter international randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 2347-59.
- [14] Mortellaro M, DeHennis A. Performance characterization of an abiotic and fluorescent-based continuous glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes. *Biosens Bioelectron*. 2014; 61: 227-31.
- [15] Dehennis A, Mortellaro MA, Ioacara S. Multisite Study of an Implanted Continuous Glucose Sensor Over 90 Days in Patients With Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2015; 9: 951-6.
- [16] Kropff J, Choudhary P, Neupane S, et al. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 63-68.
- [17] Barnard KD, Kropff J, Choudhary P, et al. Acceptability of Implantable Continuous Glucose Monitoring Sensor. *J Diabetes Sci Technol*. 2017; 1:1932296817735123.
- [18] Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns R, Riveline JP, Rayman G Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017; 8: 55-73.
- [19] Haak, T., Hanaire, H., Ajjan, R., et al. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017; 8: 573-86.
- [20] Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomized controlled trial. *Lancet*. 2016 5; 388: 2254-2263.
- [21] Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with longterm continuous subcutaneous insulin infusion in type I Diabetes *Diabetes Care*. 1996; 19: 324-327.
- [22] Eichner HL, Selam JL, Holleman CB, et al. Reduction of severe hypoglycemic events in type I (insulin dependent) diabetic patients using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res*. 1988; 8: 189-193.
- [23] Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 20: CD005103.
- [24] Health Quality Ontario. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps for type 1 and type 2 adult diabetic populations: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2009; 9: 1-58.
- [25] Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Swedish National Diabetes Register. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015; 350: h3234.
- [26] Lepore G, Bruttomesso D, Bonomo M et al. Continuous subcutaneous insulin infusion is more effective than multiple daily insulin injections in preventing albumin excretion rate increase in Type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 2009; 26: 602-608.
- [27] Zabeen B, Craig ME, Virk SA, et al. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. *Plos One*. 2016; 11: e0153033.
- [28] Roze S, Saunders R, Brandt AS, et al. Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015a; 32: 618-626.
- [29] Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 336-347.
- [30] Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, et al. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycaemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 576.
- [31] Ly T, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. A randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240-1247.
- [32] Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA et al. In Home Closed Loop Study Group. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1885-1891.
- [33] Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, et al. Use of the predictive low glucose management (PLGM) algorithm in Italian adolescents with type 1 diabetes: CareLink™ data download in a real-world setting. *ActaDiabetol*. 2017; 54: 317-319.
- [34] Roze S, Duteil E, De Brouwer BF, et al. Health-Economic Analysis of The Use of Sensor-Augmented Pump (Sap) Therapy In The Netherlands Compared to Insulin Pump Therapy Alone (CSII), In Type 1 Diabetic Patients. *Value Health*. 2015; 18: A360-A361.
- [35] Calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4669_listaFile_itemName_0_file.pdf
- [36] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1500-1509.
- [37] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. for the ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Event. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1489-1499.
- [38] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al, for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713-1722.
- [39] Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, et al. Alirocumab versus usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018.
- [40] Pfützner A, Paz-Pacheco E, Allen E, et al. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 567-576.
- [41] Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2012; 66: 446-456.
- [42] Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al. Induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1353-1356.

ANALISI SISTEMATICA DELL'EFFETTO DEI FARMACI NON ANTIBIOTICI SUL MICROBIOTA INTESTINALE

Systematic analysis of non-antibiotic drugs' impact on Gut microbiome

Clelia Peano

Institute of Genetic and Biomedical Research, National Research Council, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milano

Keywords

Non-antibiotic drugs
Side effects
Gut microbiome
Dysbiosis
Infection

Abstract

Although many drugs have gastrointestinal side effects, the role of the gut microbiota in these processes is rarely considered; at the same time global prescription drug use has been continuously increasing in the last decades.

In recent works, consumption of drugs, designed to target human cells and not microbes, such as proton pump inhibitors (PPIs), antidiabetics (metformin), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioids, statins and atypical antipsychotics (AAPs), has been associated with changes in gut microbiome diversity and composition.

Here a selection of the most significant studies assessing the microbiome alterations associated with these drugs assumption was conducted.

As evidenced by the analysis of wide cohorts of individuals PPIs and antipsychotics are associated with a decrease in diversity (α -diversity) of the gut microbiome, while metformin and NSAIDs were not associated with significant changes in α -diversity. Otherwise, all drugs showed a great effect on the alteration of gut microbiome taxonomical and functional composition (β -diversity). In particular, PPIs use was linked to a decrease in Clostridiales and increase in Actinomycetales, Micrococcaceae and Streptococcaceae, which are changes previously implicated in dysbiosis and increased susceptibility to Clostridium difficile infection. Consistent results showed that PPIs, metformin, NSAIDs, opioids and antipsychotics were either associated with increases in members of class Gammaproteobacteria, or members of family Enterococcaceae, which are often pathogens, while antipsychotic treatment is associated with an increase in body mass index, resembling trends of gut microbiome dysbiosis seen in obese patients.

It is more and more evident that non-antibiotic prescription drugs have a negative impact on the overall architecture of the intestinal microbiome. In the future, it will be important to define biomarkers of this gut dysbiosis and to better investigate the resistance mechanisms induced by non-antibiotic drugs to understand the link between their side effects, the gut microbiome and the maintenance of a healthy status.

Introduzione

L'assunzione anche saltuaria di farmaci può influenzare il microbiota intestinale.

Molti farmaci hanno effetti collaterali a livello gastro-intestinale; molto raramente però la disbiosi a carico del microbiota intestinale potenzialmente indotta dai farmaci stessi è stata presa in considerazione come una delle cause di tali effetti collaterali.

Il microbiota umano consiste di 10-100 miliardi di cellule microbiche simbiotiche ospitate da ogni persona; il metagenoma umano è costituito dai geni che queste cellule ospitano.

Corrispondenza: Clelia Peano, Institute of Genetic and Biomedical Research, National Research Council, Humanitas Clinical and Research Center, Via Rita Levi Montalcini, 4 20090 Rozzano (MI). E-mail: clelia.peano@humanitasresearch.it

Recentemente l'utilizzo di farmaci il cui target sono le cellule umane e non i batteri, ad esempio gli antidiabetici (come metformina) [1], gli inibitori di pompa protonica (PPI) [2, 3], i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) [4] e gli antipsicotici atipici (AAP) [5], sono stati associati con alterazioni nella composizione del microbiota intestinale. Studi effettuati su ampie coorti di individui, trattati con questi diversi tipi di farmaci, hanno dimostrato che anche l'utilizzo di farmaci diversi dagli antibiotici può alterare drasticamente il profilo tassonomico e funzionale del microbiota intestinale [6].

Negli Stati Uniti come in Europa le prescrizioni di farmaci stanno aumentando in modo esponenziale negli ultimi anni; i farmaci più frequentemente prescritti a livello ambulatoriale, escludendo gli antibiotici, sono analgesici, farmaci ipocolesterolemizzanti, antidepressivi e antidiabetici [7]. Il microbiota intestinale, il cui equilibrio è strettamente associato al mantenimento di uno stato di salute dell'individuo e la cui disbiosi è fortemente correlata all'insorgenza e progressione di varie patologie [8], può essere condizionato ed alterato nella sua composizione dall'assunzione di farmaci. Ovviamente gli antibiotici sono tra i farmaci con maggior impatto sul microbiota intestinale, con effetti di lunga durata sui pazienti [9, 10] ed è risaputo che anche i trattamenti chemioterapici inducano una disbiosi specifica a carico del microbiota [11, 12]. In un recente lavoro, il gruppo di Maurice et al. ha valutato l'impatto di diverse tipologie di farmaci, inclusi antibiotici, digossina, fenacetina e sulfasalazina, nel modificare la composizione del microbiota, dimostrando che gli antibiotici hanno l'effetto più marcato [13]. Risulta però estremamente importante riuscire a valutare l'effetto di diversi trattamenti farmacologici sulla modulazione del microbiota intestinale, in particolare di quei farmaci che vengono prescritti con maggiore frequenza [14].

Questa review propone una valutazione degli effetti indotti dai farmaci non antibiotici a livello di alterazione della composizione tassonomica e funzionale del microbiota intestinale. In particolare sono stati analizzati gli effetti delle categorie di farmaci maggiormente prescritte quali: i PPI, la metformina, i FANS, gli oppioidi, le statine e gli antipsicotici, tramite un'analisi sistematica di alcuni dei lavori maggiormente rappresentativi ed esaustivi pubblicati ad oggi sull'argomento e che riguardano studi osservazionali o interventistici effettuati su coorti di individui ampie e statisticamente significative.

La **Tabella 1** riassume le principali alterazioni del microbiota intestinale a livello di diversità, composizione tassonomica e funzionale, ed elenca i principali articoli pubblicati.

Indici di biodiversità

α -diversity. Rappresenta la diversità di un habitat o di una comunità. Descrive il numero di specie e il grado di ripartizione delle abbondanze tra le singole specie di una comunità.

β -diversity Rappresenta il grado di cambiamento della diversità specifica tra le comunità distinte presenti in un ecosistema. Descrive le variazioni nella composizione e nell'abbondanza delle specie tra due habitat distinti

Tabella 1 Elenco dei principali articoli pubblicati, nei quali sono stati analizzati gli effetti delle categorie di farmaci maggiormente prescritti e analizzate le principali alterazioni del microbiota intestinale a livello di diversità, composizione tassonomica e funzionale.

	Diversità (α -diversity)	Composizione tassonomica (β -diversity)	Composizione funzionale (OTU)	Riferimenti bibliografici	Dimensione delle coorti
Effetti dei PPI	Ridotta		Alterata	Jackson et al. [27]	1827
	Ridotta			Imhann et al. [29]	A) 1174; B) 300; C) 189; D) 152
		Alterata		Zhernakova et al. [28]	1135
	Ridotta	Alterata		Bajaj et al. [30]	30
	Ridotta			Seto et al. [31]	14
Effetti della metformina	NON- Alterata	Alterata		Forslund et al. [36]	784
		Alterata	Alterata	Cuesta-Zuluaga et al. [37]	459
		Alterata		Zhernakova et al. [28]	1135
		Alterata	Alterata	Wu et al. [40]	40
Effetti dei FANS	NON- Alterata	NON- Alterata		Vincent et al. [43]	98
	NON- Alterata	NON- Alterata		Bokulich et al. [44]	155
	NON- Alterata	NON- Alterata		Zhernakova et al. [28]	1135
			Alterata	Rogers et al. [45]	155
Effetti degli oppioidi	NON- Alterata	Alterata	Alterata	Vincent et al. [43]	98
	NON- Alterata	Alterata	Alterata	Acharya et al. [50]	A) 200; B) 72
	NON- Alterata	Alterata	Alterata	Zhernakova et al. [28]	1135
Effetti delle statine	NON- Alterata	Alterata		Zhernakova et al. [28]	1135
Effetti degli antipsicotici	Ridotta	Alterata	Alterata	Flowers et al. [55]	117

OTU Operational Taxonomic Units.

Nella **Figura 1** sono schematizzati i principali organi target delle categorie di farmaci maggiormente prescritte (cioè i PPI, la metformina, i FANS, gli oppioidi, le statine e gli antipsicotici; **Figura 1A**) e ad essi sono associati i potenziali meccanismi d'azione (**Figura 1B**). In **Figura 1C** sono analizzati nel dettaglio i meccanismi d'azione e gli effetti sul microbiota dei PPI.

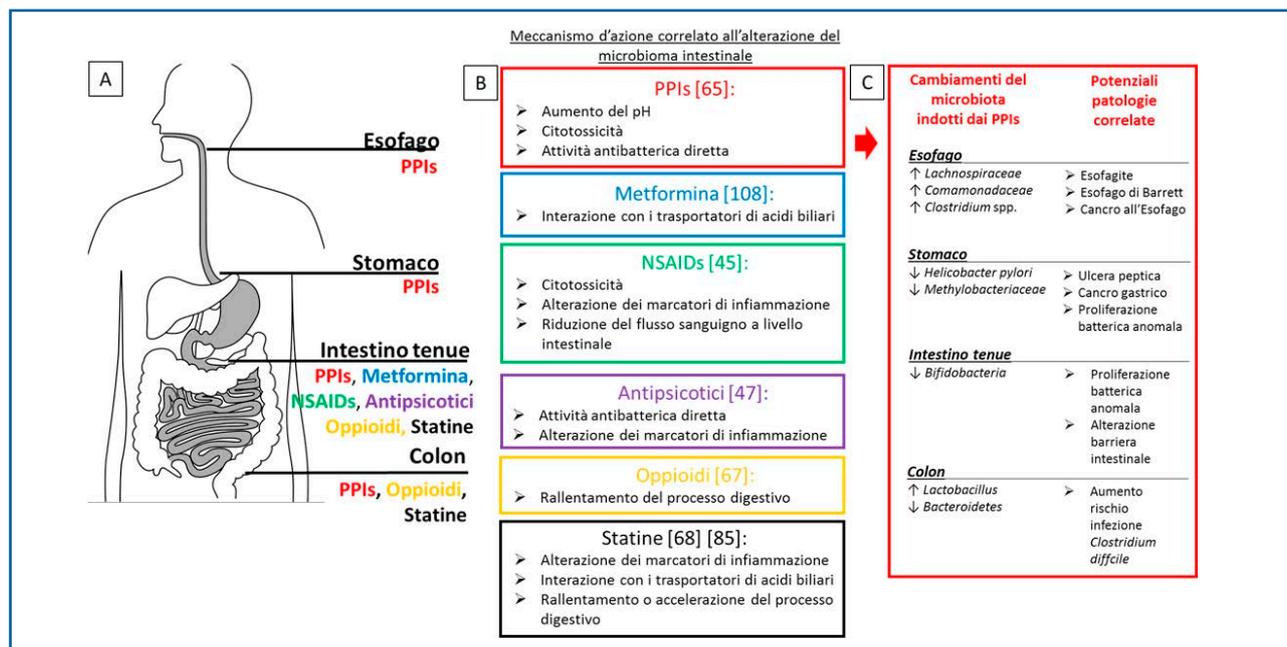


Figura 1 A) Organi target dei diversi farmaci analizzati; B) Possibili meccanismi attraverso cui i farmaci influenzano il microbiota intestinale; C) Cambiamenti del microbiota indotti dai PPI e potenziali patologie correlate.

Analisi degli effetti degli inibitori di pompa protonica

L'utilizzo di PPI può essere associato con l'aumento di infezioni da *Clostridium difficile*, con l'aumento di rischio di infezioni enteriche e con infezioni da *Streptococcus pneumoniae*.

Gli inibitori di pompa protonica sono molto spesso prescritti per la prevenzione e il trattamento del reflusso gastro-esofageo e per l'ulcera peptica [15, 16] e risultano essere all'ottavo posto nella classifica dei farmaci maggiormente prescritti negli Stati Uniti [17]. La relativa efficacia e sicurezza di questi farmaci ha contribuito al loro eccessivo utilizzo [18, 19], allo stesso tempo però studi di metanalisi hanno evidenziato come l'utilizzo di PPI possa essere associato con l'aumento di infezioni da *Clostridium difficile* [20, 21], soprattutto in pazienti ricoverati in ospedale [22], con l'aumento di rischio di infezioni enteriche [23, 24] e con infezioni da *Streptococcus pneumoniae* [25]. In uno studio recente, effettuato su una casistica di 400 pazienti affetti da cirrosi, è stato evidenziato come la prescrizione di PPI possa essere considerato un fattore di predizione indipendente del rischio di infezione [26] (**Figura 1C**).

Alterazioni nella diversità del microbiota intestinale negli individui che fanno uso di PPI

I PPI riducono la diversità (α -diversity) nel microbiota intestinale degli utilizzatori rispetto ai non utilizzatori.

In un recente lavoro pubblicato da Jackson et al. sono stati analizzati campioni fecali provenienti da una coorte inglese composta da 1827 individui utilizzatori di PPI (di cui il 90% donne, con età media di 62 anni). Il team di ricercatori ha evidenziato una ridotta diversità (α -diversity) nel microbiota intestinale degli utilizzatori di PPI rispetto ai non utilizzatori [27]. In un altro studio, pubblicato da Imhann et al., tre diverse coorti olandesi sono state analizzate: la prima composta da 1174 individui coinvolti in uno studio condotto sulla popolazione generale "LifeLines-DEEP" [29], la seconda composta da 300 pazienti affetti da *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) arruolati presso il dipartimento di Epatologia dell'Università di Groningen e la terza composta da 189 pazienti con IBD e 152 controlli sani arruolati all'Università di Maastricht. Dall'analisi delle tre coorti separate non erano state evidenziate differenze significative, ma l'analisi combinata dei tre dataset ha rivelato una diminuzione significativa della diversità intrinseca del microbiota intestinale degli utilizzatori di PPI rispetto ai non utilizzatori (α -diversity indexes: Shannon $p=0,01$ e species richness $p=0,02$) [29]. Differenze significative nella composizione a livello di specifici cambiamenti nell'architettura del microbiota intestinale (β -diversity: adonis $R^2 = 0,004$, p aggiustato $=0,0006$) associate all'assunzione di PPI sono stati osservati da Zhernakova et al. in uno studio effettuato su una coorte di 1135 individui olandesi [28]. Lo stesso tipo di cambiamenti significativi nella composizione del microbiota intestinale, osservati in seguito all'utilizzo di PPI, erano stati in precedenza osservati in uno studio di Bajaj et al. confrontando pazienti con cirrosi sottoposti a terapia con omeprazolo e controlli sani [30]. Infine in uno studio longitudinale condotto da Seto et al. una diminuzione nella variabilità della composizione del microbiota intestinale è stata individuata già dopo una settimana di utilizzo di PPI (*observed Operational Taxonomic Units*, $p=0,004$), e associata ad una maggior predisposizione all'infezione da *Clostridium difficile* [31] (**Figura 1C**).

Cambiamenti a livello tassonomico della composizione del microbiota intestinale negli utilizzatori di PPI

I PPI inducono alterazioni nella composizione tassonomica e funzionale nel microbiota intestinale degli utilizzatori rispetto ai non utilizzatori.

Nel lavoro di Jackson et al. [27] sono state individuate 22 *Operational Taxonomic Units* (OTU) significativamente ridotte, in termini di abbondanza relativa, nel microbiota intestinale degli utilizzatori di PPI e 32 OTU positivamente associate e arricchite in seguito ad assunzione di PPI (p aggiustato $<0,05$). I valori di associazione più rilevanti e significativi sono correlati a OTU di *Bifidobacterium* e *Streptococcus*; ben sette diverse specie sono state trovate associate negativamente all'utilizzo di PPI, in particolare le specie di *Erysipelotrichales* e *Clostridiales*, mentre 24 specie sono state trovate in associazione positiva con l'utilizzo di PPI. Inoltre utilizzando i dati derivanti dal progetto *Human Microbiome Project* [32] il gruppo di Jackson ha evidenziato come nel microbiota intestinale degli utilizzatori di PPI ci fosse un significativo arricchimento di famiglie batteriche solitamente presenti nel microbiota orale o vaginale. Parallelamente in uno studio effettuato da Freeberg et al. su 12 volontari sottoposti ad assunzione di omeprazolo (40mg due volte al giorno) per 4 settimane si sono evidenziati arricchimenti significativi nell'abbondanza di *Enterococcaceae* (\log_2 -Fold change, $p=0,03$), *Micrococcaceae* (\log_2 -Fold change, $p=0,01$), e *Streptococcaceae* (\log_2 -Fold change, $p<0,01$) e una diminuzione significativa di *Clostridiaceae* ($p=0,03$) in associazione

con un aumento nella predisposizione a sviluppare infezione da *C. difficile* [33]. L'aumento nell'abbondanza relativa di *Streptococcaceae* in seguito ad utilizzo di PPI è stato osservato anche dal gruppo di Bajaj et al. [30]. Anche nello studio effettuato sulla coorte più numerosa di individui (1815 partecipanti), analizzata da Jackson et al., si è evidenziato un aumento significativo dei generi *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* e di alcune specie potenzialmente patogene di *Escherichia coli* in associazione all'utilizzo di PPI. Un'altra importante osservazione derivante dallo studio di quest'ampia coorte riguarda l'aumento di numerose specie batteriche tipiche del microbiota orale nel microbiota intestinale degli utilizzatori di PPI, tra i più significativamente arricchiti i generi *Rothia*, *Scardovia* e *Actinomyces* (p aggiustato <0,05) [27] (Figura 1C).

Analisi degli effetti della metformina

Circa il 30% dei pazienti trattati con metformina accusa effetti collaterali GI che possono essere correlati a una disbiosi intestinale.

La metformina, un farmaco che permette di diminuire i livelli di glucosio nel sangue, è uno dei farmaci maggiormente prescritti ai pazienti affetti da diabete di tipo 2 [34].

Circa il 30% dei pazienti trattati con metformina accusa effetti collaterali a livello gastrointestinale, come ad esempio dolori addominali e diarrea, che possono essere correlati a una disbiosi intestinale indotta dall'utilizzo di metformina stessa [35].

Alterazioni nella diversità del microbiota intestinale negli individui che fanno uso di metformina

Non sono state evidenziate differenze significative indotte da metformina a livello di α -diversity del microbiota di pazienti diabetici trattati rispetto a pazienti non trattati, ma solo alterazioni a livello di composizione specifica in termini di β -diversity.

Sia nel lavoro pubblicato da Forslund et al. [36] che nel lavoro di de la Cuesta-Zuluaga et al. [37] non sono state evidenziate differenze significative a livello di α diversity, e quindi di diversità del microbiota intestinale, confrontando campioni fecali di pazienti diabetici sottoposti a trattamento con metformina rispetto a pazienti non trattati, sia in coorti di individui danesi, svedesi e cinesi [36] che di individui colombiani [37]. Allo stesso tempo però l'analisi delle alterazioni a livello di composizione specifica in termini di β -diversity ha evidenziato differenze significative in entrambi gli studi tra i pazienti trattati e quelli non trattati con metformina (P = 0.036). Inoltre anche nel lavoro di Zhernakova et al. basato sullo studio di una ampia coorte olandese di 1135 partecipanti sono stati osservati cambiamenti significativi nella composizione del microbiota intestinale a livello di β -diversity associati all'utilizzo di metformina [28].

Cambiamenti a livello tassonomico della composizione del microbiota intestinale negli utilizzatori di metformina

Una significativa diminuzione di *Intestinibacter* e un significativo arricchimento di *Escherichia* è stato evidenziato in pazienti trattati con metformina.

Nello studio di Forslund et al. [36] è stata evidenziata una significativa diminuzione di *Intestinibacter* e un significativo arricchimento di *Escherichia* in pazienti trattati con metformina, gli stessi risultati sono stati confermati da uno studio effettuato su una coorte indipendente [37]. Allo stesso tempo anche nel microbiota fecale di individui trattati con metformina, della coorte olandese *LifeLines-DEEP*, è stata evidenziata una associazione positiva con l'aumento di *Escherichia* (p aggiustato = 0,003) e una associazione negativa con la presenza di *Bacteroides dorei* (p aggiustato = 0,049), *Coprococcus comes* (aggiustato = 0,011), *Dorea formicigenerans* (p aggiustato = 0,063), *Dorea longicatena* (p aggiustato = 0,085), *Clostridium bartlettii* (p aggiustato = 0,047) [29, 38].

Anche nello studio di Karlsson et al. si è evidenziato, dall'analisi del microbiota intestinale di 142 donne europee, che il trattamento di pazienti con diabete di tipo 2 con metformina è responsabile di una notevole alterazione della composizione del microbiota, inducendo un arricchimento significativo dell'abbondanza di 103 specie, principalmente membri della famiglia delle *Enterobacteriaceae*, come ad esempio *E. coli* (p aggiustato = 0,004), *Shigella* (p aggiustato = 0,005), *Klebsiella* (p aggiustato = 0,013), *Citrobacter* (p aggiustato = 0,007), *Enterobacter cloacae* (p aggiustato = 0,013) e *Salmonella enterica* (p aggiustato = 0,03). Allo stesso tempo anche Karlsson et al. hanno evidenziato una diminuzione significativa a livello di abbondanze relative di 18 specie batteriche tra cui *C. bartlettii* (p aggiustato = 0,006), *Mobiluncus mulieris* (p aggiustato = 0,04), *Peptoniphilus duerdenii* (p aggiustato = 0,004) e *Eubacterium siraeum* (p aggiustato = 0,016) [39].

Utilizzando un'analisi basata su una discriminante lineare, de la Cuesta-Zuluaga et al. hanno dimostrato che OTU di *Prevotella* e *Megasphaera* risultano arricchite in pazienti trattati con metformina, mentre OTU di *Oscillospira*, *Barnesiellaceae* e *Clostridiaceae* sono significativamente ridotte nei pazienti diabetici trattati con metformina. Allo stesso tempo, associando i generi batterici correlati alla produzione di butirrato e alla degradazione di mucina, si è osservata una maggior abbondanza di *Akkermansia muciniphila* e *Butyrivibrio*, tre volte più abbondanti nei pazienti diabetici trattati che nei non trattati [37].

Risultati simili sono riportati anche nello studio longitudinale effettuato da Wu et al. su pazienti diabetici di tipo 2 alla prima diagnosi e trattati per 4 mesi con metformina [40].

Analisi degli effetti dei farmaci anti-infiammatori non steroidei

L'uso di FANS è spesso correlato ad effetti collaterali GI ma non è stato associato a importanti alterazioni a livello né di α né di β diversity.

I farmaci anti-infiammatori non steroidei sono ampiamente prescritti per curare stati dolorosi e condizioni di infiammazione generale [41]. I FANS bloccano la biosintesi di prostanoidei tramite l'inibizione degli enzimi ciclo-ossigenasi 1 e 2 [42]. L'utilizzo di questo tipo di farmaci è molto spesso correlato ad effetti collaterali gastrointestinali [42].

Alterazioni nella diversità del microbiota intestinale negli individui che fanno uso di FANS

L'utilizzo di FANS non è stato associato a importanti alterazioni a livello né di α né di β diversity in tre diverse coorti analizzate rispettivamente da Vincent et al. [43], Bokulich et al. [44] e Zhernakova et al. [28].

Cambiamenti a livello tassonomico della composizione del microbiota intestinale negli utilizzatori di FANS

Le principali alterazioni indotte dal trattamento con FANS si osservano a livello funzionale, con cambiamenti a livello di abbondanze relative di alcune specifiche OTU batteriche.

Le principali alterazioni indotte dal trattamento con FANS si osservano a livello funzionale, con cambiamenti a livello di abbondanze relative di alcune specifiche OTU batteriche, come evidenziato nello studio di Rogers et al. [45] in cui dall'analisi di 155 individui si evidenzia un aumento di OTU della famiglia delle *Enterobacteriaceae* in seguito a utilizzo di naprossene. Anche l'utilizzo di celecoxib e ibuprofene sono stati associati all'aumento nell'abbondanza di *Enterococcaceae*, *Enterobacteriaceae* e *Rysipelotrichaceae*. Allo stesso tempo un arricchimento di OTU di batteri appartenenti alle famiglie delle *Desulfovibrionaceae*, *Enterococcaceae*, *Erysipelotrichaceae* e *Alistipes* è stato osservato con l'utilizzo di FANS come il ketorolac, mentre l'arricchimento in *Propionibacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Puniceococcaceae* e *Rikenellaceae* risulta più specificamente associato all'utilizzo di ibuprofene.

Analisi degli effetti degli oppioidi

I farmaci oppioidi alterano l'integrità della barriera intestinale e sono stati evidenziati effetti a livello di α e β diversity.

La morfina è il farmaco maggiormente utilizzato per il trattamento di stati dolorosi moderati e gravi [46]; è stato dimostrato che i farmaci a base di oppioidi alterano l'integrità della barriera intestinale inducendo di conseguenza la traslocazione dei batteri intestinali attraverso di essa [47-49].

Alterazioni nella diversità del microbiota intestinale negli individui che fanno uso di oppioidi

In tre diversi studi in cui è stato valutato l'effetto degli oppioidi sull'alterazione della composizione del microbiota intestinale sono stati evidenziati effetti sia livello di α - che di β -diversity, che dimostrano l'associazione diretta tra l'utilizzo di oppioidi e specifici cambiamenti nell'architettura del microbiota intestinale [28, 43, 50].

Cambiamenti a livello tassonomico della composizione del microbiota intestinale negli utilizzatori di oppioidi

Nello studio di Vincent et al. [43] l'effetto dell'utilizzo di oppioidi in una coorte di 98 pazienti ricoverati è stato associato positivamente con l'aumento di *Parabacteroides* ($p=0,003$), *Propionimicrobium* ($p=0,004$), *Alistipes* ($p=0,016$), *Sutterella* ($p=0,017$), *Clostridium* ($p=0,026$), *Bifidobacterium* ($p=0,026$), *Unclassified Lachnospiraceae* ($p=0,0295$) e *Pyramidobacter* ($p=0,038$) e associato negativamente con *Polyomavirus* ($p=0,0002$), *Pseudomonas* ($p=0,0003$), *Unclassified Ruminococcaceae* ($p=0,003$), *Candida* ($p=0,019$) e *Megamonas* ($p=0,028$), diminuiti nei pazienti trattati con morfina. L'associazione positiva dell'uso di oppioidi con l'aumento di *Bifidobacterium* e di *Alistipes* è stato confermato anche da altri due studi Acharya et al. [50] e Zhernakova et al. [28].

Analisi degli effetti delle statine

Le statine possono essere responsabili di alterazioni del microbiota intestinale soprattutto nella composizione tassonomica β -diversity.

Le statine sono comunemente utilizzate nel trattamento di pazienti con patologie cardiovascolari per ridurre il livello di colesterolo nel sangue. Sono al secondo posto nella lista dei farmaci maggiormente prescritti negli Stati Uniti [7], gli effetti collaterali a livello gastrointestinale associati all'assunzione di statine includono: dolori addominali, gonfiore, diarrea e stipsi, suggerendo che le statine possano essere responsabili di alterazioni a livello del microbiota intestinale [51, 52].

Alterazioni nella diversità del microbiota intestinale negli individui che fanno uso di statine

Nello studio effettuato da Zhernakova et al. [28] su un'ampia coorte olandese di 1135 individui, è stata dimostrata una forte associazione tra l'utilizzo di statine e l'alterazione del microbiota intestinale dei pazienti trattati rispetto ai controlli a livello di β -diversity (*Adonis* $R^2 = 0,003$; p aggiustato = $0,001$).

Cambiamenti a livello tassonomico della composizione del microbiota intestinale negli utilizzatori di statine

Sempre nello studio effettuato da Zhernakova et al. [28] è stata dimostrata una associazione positiva tra l'utilizzo di statine e l'aumento di *S. parasanguinis* (coefficiente = $0,056$; p aggiustato = $0,003$), *Streptococcus vestibularis* (coefficiente = $0,037$; p aggiustato = $0,011$), *Clostridium bolteae* (coefficiente = $0,025$; p aggiustato = $0,037$), *Ruminococcus torques* (coefficiente = $0,044$; p aggiustato = $0,037$), *Ruminococcus bacterium* (coefficiente = $0,023$; p aggiustato = $0,037$) e *Coprobacillus* (coefficiente = $0,03$; p aggiustato = $0,048$); e una associazione negativa con *Eubacterium ramulus* (coefficiente = $0,052$; p aggiustato = $0,044$), *C. comes* (coefficiente = $0,065$; p aggiustato = $0,011$), *D. formicigenerans* (coefficiente = $0,041$; p aggiustato = $0,030$), *D. longicatena* (coefficiente = $0,090$; p aggiustato = $0,00006$) e *Ruminococcus lactaris* (coefficiente = $0,075$; p aggiustato = $0,073$).

Analisi degli effetti degli antipsicotici

L'aumento di peso correlato agli antipsicotici suggerisce un loro impatto sul microbiota intestinale.

Gli antipsicotici di seconda generazione sono farmaci approvati dalla *Food and Drug Administration* per i trattamenti di disturbi psicotici come la schizofrenia e disturbi bipolari [53]. Uno degli effetti collaterali maggiormente riscontrato nei pazienti che ne fanno uso consiste nell'aumento di peso e di grasso a livello intestinale [54] suggerendo un potenziale impatto di questi farmaci sul microbiota intestinale.

Alterazioni nella diversità del microbiota intestinale negli individui che fanno uso di antipsicotici

L'alterazione indotta dagli antipsicotici sul microbiota intestinale è simile alla disbiosi intestinale correlata all'obesità.

In uno studio effettuato da Flowers et al. [55] su una coorte composta da 117 individui affetti da disturbi bipolari (di cui 49 trattati con antipsicotici atipici e 68 non trattati) si evidenzia una notevole diminuzione della diversità (α -diversity) del microbiota intestinale nei pazienti trattati rispetto ai non trattati (*inverse Simpson index*, $p=0,045$). Tale diminuzione della diversità si accentua ulteriormente stratificando i pazienti per genere, infatti la diminuzione dell' α -diversity risulta essere fortemente significativa nelle donne trattate con antipsicotici (*inverse Simpson index* $p=0,015$), ma non negli uomini (*inverse Simpson index* $p=0,8$). Anche la composizione specifica del microbiota dei pazienti trattati risulta essere in questo studio significativamente alterata a livello di β -diversity; inoltre i campioni dei pazienti trattati e non trattati clu-

sterizzano separatamente (*Yue and Clayton distance metric*, AMOVA, $p=0,04$) anche in seguito a stratificazione per età, massa corporea e trattamento con benzodiazepine (quest'ultimo tipo di trattamento incrementa la significatività della separazione fra trattati e non trattati, $p=0,02$).

Cambiamenti a livello tassonomico della composizione del microbiota intestinale negli utilizzatori di antipsicotici

Flowers et al. hanno osservato un aumento significativo nell'abbondanza relativa di Lachnospiraceae ($p=0,029$) e una diminuzione significativa di Akkermansia ($p=0,0006$) e Sutterella nei pazienti trattati con antipsicotici atipici rispetto ai non trattati (55).

Discussione

Recentemente Falony et al hanno dimostrato che l'utilizzo di farmaci non antimicrobici è correlato ad alterazioni nella composizione del microbiota intestinale e strettamente associato a variazioni a livello di β -diversity [6]. Anche nel lavoro di Zhernakova et al. [28] l'effetto dei farmaci sulla composizione del microbiota è stato estesamente analizzato, prendendo in considerazione ben 19 diversi tipi di farmaci tra cui PPI, statine e antibiotici [28]. Ad oggi però il lavoro più esaustivo pubblicato è quello di Maier et al. [56] pubblicato sulla rivista *Nature* all'inizio del 2018. In questo studio è stato effettuato uno screening su oltre 1000 farmaci attualmente in commercio, questi farmaci sono stati testati contro i 40 ceppi batterici maggiormente rappresentati nel microbiota intestinale umano. Lo studio dimostra che circa il 24% dei farmaci, che rappresentano tutti i tipi di classi terapeutiche, sono in grado di inibire la crescita in-vitro di almeno uno dei ceppi testati, in particolare i farmaci antipsicotici hanno effetti su un numero molto ampio di ceppi batterici. I farmaci analizzati in questo screening, pur non essendo antimicrobici, presentano effetti simili a quelli degli antibiotici sul microbiota intestinale, inoltre la suscettibilità a determinati antibiotici e allo stesso tempo a specifici farmaci trova una forte correlazione tra le diverse specie batteriche, suggerendo che possano essere indotti dai farmaci meccanismi di resistenza comuni a quelli associati agli antibiotici. Il lavoro di Maier et al. [56] mette quindi in evidenza il rischio potenziale che l'utilizzo eccessivo di numerosi farmaci non-antibiotici possa non solo alterare la composizione del microbiota intestinale, ma anche promuovere lo sviluppo e la diffusione di meccanismi di resistenza.

In generale dall'analisi proposta in questa review relativamente all'effetto sul microbiota intestinale dell'utilizzo delle classi di farmaci maggiormente prescritte (PPI, metformina, FANS, oppioidi, statine, antipsicotici) appare chiaro come ci sia in generale un impatto negativo sulla ricchezza e diversità del microbiota negli individui che utilizzano questi farmaci [27, 29, 36, 55].

Allo stesso tempo si evidenzia come diversi tipi di farmaci inducano alterazioni comuni nella composizione tassonomica del microbiota intestinale, ad esempio in numerosi studi è stato verificato che i PPI, la metformina, i FANS, gli oppioidi e gli antipsicotici siano associati ad un aumento delle classi dei *Gammaproteobacteria*, che includono *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Salmonella* e *Proteus*. Questi risultati sono più consistenti nel caso dei PPI e della metformina in quanto derivano da studi osservazionali ed interventistici effettuati su ampie coorti di pazienti [27, 29, 30, 33, 40, 42]. Di conseguenza specifiche alterazioni tassonomiche nella composizione del microbiota intestinale possono essere associate con specifici trattamenti farmacologici definendo quindi una *signature* specifica della disbiosi indotta da farmaci non-antibiotici.

Un altro aspetto importante da prendere in considerazione riguarda la possibilità che le disbiosi intestinali indotte dai trattamenti farmacologici possano indurre a sviluppare patologie di natura infiammatoria, come ad esempio allergie, intolleranze o sindrome infiammatoria intestinale, obesità e celiachia [56, 57, 58]; è noto infatti che farmaci come i FANS aumentino la permeabilità della barriera intestinale. Oppure alcuni farmaci possono rendere gli utilizzatori più suscettibili alle infezioni, come dimostrato nel caso dell'utilizzo di PPI e di maggior predisposizione a sviluppare infezione da *C. difficile* [60-62].

Prospettive future e conclusioni

Valutazione di altre categorie di farmaci

In futuro sarà sicuramente necessario valutare l'effetto sul microbiota intestinale anche di altre tipologie di farmaci, quali ad esempio gli ormoni tiroidei e i contraccettivi, altre classi ampiamente prescritte [63] e che possono avere un impatto notevole nell'alterazione dell'equilibrio esistente tra sistema endocrino umano e composizione del microbiota intestinale. Inoltre sarà fondamentale prevedere studi interventistici volti ad analizzare l'effetto sul microbiota intestinale di farmaci antipertensivi (diuretici, angiotensine, agenti bloccanti i canali del calcio) in quanto è stato riportato in modelli murini che la somministrazione di specifici probiotici possa avere un ruolo protettivo a livello cardiovascolare e ridurre l'ipertensione arteriosa [64].

Validazione funzionale tramite studi meccanicistici

Studi meccanicistici saranno necessari per determinare il legame esistente tra la disfunzione prodotta a livello di barriera intestinale e la disbiosi indotta dai farmaci a livello di alterazione tassonomica del microbiota intestinale, al fine di individuare biomarcatori specifici di tali alterazioni. Inoltre risulterà fondamentale definire gli effetti di queste alterazioni sullo stato di salute degli individui valutando ad esempio il rischio associato di sviluppare infezioni (*C. difficile*) o di colonizzazione da parte di microorganismi multi-resistenti. A tal fine sarà importante sviluppare modelli murini che permettano di studiare i cambiamenti indotti dai farmaci sul microbiota intestinale sia a livello tassonomico che funzionale, analizzando l'effetto dei farmaci tramite ad esempio trapianto di microbiota fecale da animali trattati con farmaci in animali *germ-free*. I risultati che deriveranno da questi studi renderanno possibile il disegno di terapie innovative e personalizzate che potranno in futuro direttamente modulare o revertire gli effetti negativi dei farmaci sul microbiota intestinale.

Bibliografia

- [1] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015; 528:262-266.
- [2] Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016; 65: 740-748.
- [3] Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. 2016; 65: 749-756.
- [4] Rogers MAM, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22: 178.e1-178.e9.
- [5] Flowers SA, Evans SJ, Ward KM, et al. Interaction between Atypical Antipsychotics and the Gut Microbiome in a Bipolar Disease Cohort. *Pharmacotherapy*. 2017 Mar; 37: 261-267.
- [6] Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016; 352: 560-564.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention. National Ambulatory Medical Care Survey: 2013 State and National Summary Tables. https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2013_namcs_web_tables.pdf. Accessed November 27, 2017.
- [8] Wang J, Jia H. Metagenome-wide association studies: fine-mining the microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14: 508-522.
- [9] Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Arrieta M-C, Finlay BB. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annu Rev Microbiol*. 2014; 68: 217-235.
- [10] Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med*. 2016; 8: 39.
- [11] Montassier E, Gastinne T, Vangay P, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42: 515-528.
- [12] Touchefeu Y, Montassier E, Nieman K, et al. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis – current evidence and potential clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40: 409-421.
- [13] Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell*. 2013; 152: 39-50.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention. Prescription drug use in the past 30 days, by sex, race and Hispanic origin, and age. <https://www.cdc.gov/nchs/data/abus/2016/079.pdf>. Accessed November 27, 2017.
- [15] Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016; 51: 177-194.
- [16] Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 2006; 367: 2086-2100.
- [17] Quintiles Institute. Medicines use and spending in the US. <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/quintilesinstitute/reports/medicines-use-and-spending-in-the-us-review-of-8-2016-outlook-to-2021>. Accessed September 5, 2017.
- [18] Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk [corrected]. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104 (Suppl. 2): S27-S32.
- [19] Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol*. 2012; 5: 219-232.
- [20] Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1001-1010.

- [21] Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1011-1019.
- [22] McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 784-791.
- [23] Bouwknegt M, van Pelt W, Kubbinga ME, et al. Potential association between the recent increase in campylobacteriosis incidence in the Netherlands and proton-pump inhibitor use – an ecological study. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014; 19: pii: 20873.
- [24] Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 2047-2056; quiz 2057.
- [25] de Jager CPC, Wever PC, Gemen EFA, et al. Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired *Streptococcus pneumoniae pneumonia*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36: 941-949.
- [26] Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, et al. The chronic use of betablockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int*. 2015; 35: 362-369.
- [27] Jackson MA, Goodrich JK, Maxam M-E, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. 2016; 65: 749-756.
- [28] Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016; 352: 565-569.
- [29] Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016; 65: 740-748.
- [30] Bajaj JS, Cox LJ, Betrapally NS, et al. Systems biology analysis of omeprazole therapy in cirrhosis demonstrates significant shifts in gut microbiota composition and function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014; 307: G951-G957.
- [31] Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, Chia N, DiBaise JK. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome*. 2014; 2: 42.
- [32] Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486: 207-214.
- [33] Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, et al. Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial. *Gastroenterology*. 2015; 149: e9.
- [34] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 140-149.
- [35] Carpio GRA, Fonseca VA. Update on safety issues related to antihyperglycemic therapy. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. 2014; 27: 92-100.
- [36] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015; 528: 262-266.
- [37] de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *Akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut. *Diabetes Care*. 2017; 40: 54-62.
- [38] Tigchelaar EF, Zhernakova A, Dekens JAM, et al. Cohort profile: LifeLines DEEP, a prospective, general population cohort study in the northern Netherlands: study design and baseline characteristics. *BMJ Open*. 2015; 5: e006772.
- [39] Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013; 498: 99-103.
- [40] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017; 23: 850-858.
- [41] Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*. 2007; 42: 3-27.
- [42] Meyer-Kirchraht J, Schröer K. Cyclooxygenase-2 inhibition and side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the gastrointestinal tract. *Curr Med Chem*. 2000; 7: 1121-1129.
- [43] Vincent C, Miller MA, Edens TJ, et al. Bloom and bust: intestinal microbiota dynamics in response to hospital exposures and *Clostridium difficile* colonization or infection. *Microbiome*. 2016; 4: 12.
- [44] Bokulich NA, Battaglia T, Aleman JO, et al. Celecoxib does not alter intestinal microbiome in a longitudinal diet-controlled study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 22: 464-465.
- [45] Rogers MAM, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22: 178.e1-9.
- [46] Crow JM. Biomedicine: move over, morphine. *Nature*. 2016; 535: S4- S6.
- [47] Meng J, Yu H, Ma J, et al. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-dependent manner. *PLoS ONE*. 2013; 8: e54040.
- [48] Brestoff JR, Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*. 2013; 14: 676-684.
- [49] Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30: 149-173.
- [50] Acharya C, Betrapally NS, Gillevet PM, et al. Chronic opioid use is associated with altered gut microbiota and predicts readmissions in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45: 319-331.
- [51] Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2395-2410.
- [52] Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016; 388: 2532-2561.
- [53] Dunder Y, Greenhalgh J, Richardson M, Dwan K. Pharmacological treatment of acute agitation associated with psychotic and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. 2016; 31: 268-285.
- [54] Uco A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry*. 2008; 7: 58-62.
- [55] Flowers SA, Evans SJ, Ward KM, et al. Interaction between atypical antipsychotics and the gut microbiome in a bipolar disease cohort. *Pharmacotherapy*. 2017; 37: 261-267.
- [56] Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018 Mar 29; 555: 623-628.
- [57] Wallace JL, Syer S, Denou E, et al. Proton pump inhibitors exacerbate FANS-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011; 141: 1314-1322, 1322.e1-5.
- [58] Cinova J, De Palma G, Stepankova R, et al. Role of intestinal bacteria in gliadin-induced changes in intestinal mucosa: study in germfree rats. *PLoS One*. 2011; 6: e16169.
- [59] Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2017; 10: 18-26.
- [60] Antharam VC, Li EC, Ishmael A, et al. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in *Clostridium difficile* infection and nosocomial diarrhea. *J Clin Microbiol*. 2013; 51: 2884-2892.

- [61] Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2012; 55: 905-914.
- [62] Peterfreund GL, Vandivier LE, Sinha R, et al. Succession in the gut microbiome following antibiotic and antibody therapies for *Clostridium difficile*. *PLoS ONE.* 2012; 7: e46966.
- [63] Kunc M, Gabrych A, Witkowski JM. Microbiome impact on metabolism and function of sex, thyroid, growth and parathyroid hormones. *Acta Biochim Pol.* 2016; 63: 189-201.
- [64] Gomez-Guzman M, Toral M, Romero M, et al. Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res.* 2015; 59: 2326-2336.
- [65] Freedberg DE, Lebwohl B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. *Clin Lab Med.* 2014; 34: 771-785.
- [66] Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE.* 2014; 9: e100778.
- [67] Nolan JA, Skuse PH, Govindarajan K, et al. The influence of rosuvastatin upon the gastrointestinal microbiota and host gene expression profiles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; 312: G488-G497. [ajpgi.00149.2016](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00149.2016).
- [68] Davey KJ, O'Mahony SM, Schellekens H, et al. Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. *Psychopharmacology.* 2012; 221: 155-169.
- [69] Morgan AP, Crowley JJ, Nonneman RJ, et al. The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse. *PLoS One.* 2014; 9: e115225

Eventi avversi associati all'uso a lungo termine di inibitori di pompa

ADVERSE OUTCOMES OF LONG-TERM USE OF PROTON PUMP INHIBITORS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Islam MM, Poly TN, Walther BA, et al.
Eur J Gastroenterol Hepatol, pubblicato on line il 19 luglio 2018

RIASSUNTO

Introduzione

Gli inibitori di pompa protonica (PPI) costituiscono una delle classi di farmaci più comunemente prescritta in tutto il mondo e hanno da tempo conquistato la prima posizione per il trattamento delle malattie gastriche. Inoltre, i medici sono molto inclini a prescrivere questi farmaci, in virtù della loro efficacia e di minori effetti avversi. Tuttavia, studi precedenti hanno dimostrato che l'uso di PPI, nell'1-4% dei pazienti, può essere associato a eventi avversi lievi, come mal di testa, nausea, dolori addominali, diarrea, vertigini, ecc. Inoltre, diversi studi recenti hanno suggerito che i pazienti trattati con PPI a lungo termine sono associati a *outcome* quali polmonite, disturbi cardiaci, malattie renali, problemi sessuali, gotta, gastrite atrofica, miopatia subacuta, poliartrite e deficit di vitamina B12.

A causa del loro uso diffuso, è importante determinare se esiste una relazione tra l'esposizione ai PPI e qualsiasi effetto avverso.

Pertanto, è stata eseguita una meta-analisi di studi osservazionali per valutare possibili associazioni tra l'uso a lungo termine dei PPI e alcuni effetti avversi di cui si ipotizza una relazione causale.

Metodi

È stata condotta una ricerca completa dei seguenti database dal primo anno di indicizzazione disponibile online fino a luglio 2016. Sono stati inclusi solo quegli studi che soddisfacevano i seguenti criteri:

- studio osservazionale che riportava il rischio rilevante di utilizzo di PPI e diversi effetti avversi a loro associati;
- pazienti esposti ai PPI;
- effetti avversi pre-specificati in campioni esposti e non esposti ai PPI come end point;
- odds ratio* (OR)/*hazard ratio* (HR) con intervallo di confidenza al 95% (IC), oppure disponibilità di informazioni adeguate per calcolarli.

Risultati

La presente meta-analisi raggruppa i dati di 28 studi. Essi erano relativi agli eventi avversi "frattura all'anca"

(n=9), "diversi tipi di tumore" (n=8), "polmonite acquisita in comunità" (n=7) e "malattia renale" (n=4).

Sette studi hanno fornito stime sul rischio di polmonite acquisita in comunità (*community-acquired pneumonia*, CAP) associato all'uso di PPI, coinvolgendo 868.882 partecipanti con 98.397 casi di CAP. Gli utilizzatori di PPI hanno mostrato un aumento del rischio di CAP (OR_{ooled} [OR_p] 1,67; IC 95% 1,04-2,67) con elevata eterogeneità ($p < 0,00001$; $I^2 = 99\%$). I pazienti con meno di 60 anni avevano un rischio più basso (OR_p 0,96; 0,91-1,07) rispetto ai pazienti con più di 60 anni (OR_p 1,02; 0,95-1,08). Inoltre, i maschi presentavano un rischio più elevato (OR_p 2,40; 1,50-3,86) rispetto alle femmine (OR_p 0,95; 0,82-1,10). È stata successivamente valutata la relazione tra dose alta e bassa di PPI e il rischio di CAP (OR_p 1,67; 0,84-3,30 dose bassa vs OR_p 2,40; 1,50-3,86 dose alta). Il rischio di CAP variava al variare della durata dell'esposizione ai PPI (30 giorni; OR_p 1,94; 1,07-3,51; 30-180 giorni: OR_p 2,05; 1,22-3,45; >180 giorni: OR_p 1,91; 1,22-3,00).

Nove studi hanno fornito stime sul rischio di frattura all'anca associato all'uso di PPI, coinvolgendo 210.959 pazienti con frattura come casi e 913.482 come controlli. Gli utilizzatori di PPI mostravano un'associazione con la frattura all'anca significativamente più alta rispetto ai non utilizzatori (OR_p 1,42; 1,33-1,57). Ancora una volta, questa associazione presentava un'elevata eterogeneità ($p < 0,00001$, $I^2 = 81\%$). I pazienti di sesso maschile in terapia con omeprazolo presentavano un rischio maggiore di frattura all'anca (OR_p 1,13; 1,01-1,27) rispetto agli utilizzatori di pantoprazolo (OR_p 0,97-1,24). Il rischio maggiore derivante dall'uso di PPI era confermato nelle donne (uso vs non uso: OR_p 1,48; 1,25-1,75) e ancor di più nelle donne in post menopausa (OR_p 2,53; 1,28-4,99).

Otto studi hanno fornito stime sul rischio di diversi tipi di cancro associato all'uso di PPI. Di questi, quattro studi hanno riportato il rischio di cancro coloretale (10.883 casi di cancro e 108.240 controlli senza cancro), due di carcinoma pancreatico (2.118 casi e 11.862 controlli) e due di tumore allo stomaco (1.593 casi e 17.158 controlli). Gli utilizzatori di PPI erano sempre a più alto rischio per i tre tipi di cancro (cancro al colon-retto: OR_p 1,55; 0,88-2,73; cancro al pancreas: OR_p 3,53; 0,36-34,49; cancro allo stomaco: OR_p 1,78; 1,41-2,25). Le rispettive eterogeneità erano le seguenti: $p < 0,00001$, $I^2 = 97\%$; $p < 0,00001$, $I^2 = 100\%$; $p = 0,08$, $I^2 = 67\%$.

Quattro studi hanno fornito stime del rischio di malattie renali associato all'uso di PPI, coinvolgendo 319.500 casi di malattie renali con 1.618.450 partecipanti. Gli utilizzatori di PPI avevano un rischio di danno renale acuto più alto (OR_p 2,61; 1,93-3,52) rispetto ai non utilizzatori. In questa analisi, l'associazione presentava una moderata eterogeneità ($p = 0,006$, $I^2 = 76\%$).

Discussione

Questa meta-analisi di 28 studi osservazionali ha dimostrato un aumento del rischio di effetti avversi in pazienti trattati con PPI a lungo termine. Tuttavia, questi risultati devono essere interpretati con cautela a causa della significativa eterogeneità statistica e clinica tra gli studi e dell'incapacità intrinseca degli studi osservazionali di chiarire se l'associazione epidemiologica osservata sia un effetto causale o un risultato di variabili non misurate.

Pertanto, i medici e gli altri operatori sanitari dovrebbero tenere presente la possibilità di questi effetti avversi quando prescrivono un PPI. È importante sottolineare che i pazienti di età superiore a 60 anni dovrebbero essere scoraggiati dall'uso a lungo termine di questi farmaci e che le donne in gravidanza dovrebbero evitarlo. Tuttavia, ancora più importante, dovrebbero essere intrapresi con urgenza ulteriori studi controllati sull'uso sia a breve che a lungo termine dei PPI, e, in particolare, studi randomizzati controllati, per rafforzare o confutare le conclusioni del presente studio.

Interazioni farmacocinetiche dei nuovi anticoagulanti orali

PHARMACOKINETIC DRUG INTERACTIONS OF THE NON-VITAMIN K ANTAGONIST ORAL ANTICOAGULANTS (NOACS)

Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, et al.
Pharmacol Res 2018; 135:60-79

RIASSUNTO

Introduzione

A livello mondiale, è stata evidenziata dai clinici la necessità di anticoagulanti orali antagonisti della vitamina K (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* or *novel oral anticoagulant*, NOAC) che garantiscono una rapida comparsa dell'effetto antitrombotico e un profilo farmacocinetico (PK) e farmacodinamico (PD) prevedibile, con meno interazioni farmacologiche (*drug-drug interaction*, DDI). È stato compiuto uno sforzo significativo per sviluppare farmaci con una finestra terapeutica più ampia che consente un dosaggio fisso senza necessità, tranne che in situazioni di emergenza, di effettuare il monitoraggio dell'INR (*international normalized ratio*). Questi nuovi farmaci comprendono l'inibitore diretto della trombina (fattore-IIa) dabigatran etexilato e gli inibitori diretti del fattore Xa (F-Xa) rivaroxaban, apixaban, edoxaban, tutti approvati da EMA e FDA, e betrixaban recentemente approvato dalla FDA.

L'inibizione diretta della trombina e del F-Xa con molecole piccole e specifiche sta diventando una strategia antitrombotica sempre più allettante, grazie alla rapidità di insorgenza ed esaurimento dell'azione. Infatti, F-Xa svolge un ruolo chiave nella cascata della coagulazione poiché viene generato attraverso percorsi intrinseci ed estrinseci ed è il *rate-limiting step* per la formazione della trombina.

I NOAC sono stati rapidamente adottati come anticoagulanti di prima linea e dopo alcuni anni dalla loro commercializzazione risultano già prescritti nel 60% dei pazienti con una nuova diagnosi di fibrillazione atriale (FA) non valvolare. Diverse metanalisi suggeriscono che questi farmaci offrono un vantaggio terapeutico rispetto al trattamento con gli anticoagulanti standard (*vitamin K antagonist*, VKA) poiché il loro uso è associato a riduzioni significative del rischio di sanguinamenti maggiori, fatali, intracranici e totali rispetto ai VKA. Ulteriori i vantaggi dei NOAC vs VKA sono: regime a dose fissa, nessuna necessità di monitoraggio per prevenire fluttuazioni nei livelli di anticoagulazione e minor numero di interazioni farmacocinetiche e farmacocinetiche clinicamente significative con farmaci, alimenti e prodotti erboristici.

Tuttavia, nonostante il miglior profilo PK e PD, c'è un numero crescente di evidenze di fluttuazioni dei livelli plasmatici di NOAC dovute a stato della funzionalità renale, condizioni patologiche (come malattie renali croniche o insufficienza epatica) o interazioni farmacologiche che possono avere ripercussioni significative sul rapporto rischio/beneficio clinico.

Apixaban

Apixaban è un inibitore F-Xa orale, selettivo, ad azione diretta e reversibile. È un substrato della proteina P-gp e della proteina BCRP (*breast cancer resistance protein* o ABCG2), che sono trasportatori di efflusso situati nell'intestino e la cui inibizione aumenterebbe la biodisponibilità del farmaco. Apixaban viene eliminato attraverso molteplici vie, incluso il metabolismo da parte degli enzimi del citocromo (CYP), principalmente CYP3A4 (ma anche CYP2J2, 1A2, 2C8, 2C9 e 2C19), l'eliminazione renale del farmaco immodificato e l'escrezione nel tratto intestinale.

Sebbene apixaban possa interagire con substrati della P-gp (atenololo e digossina) e/o modulatori del CYP450 e/o della P-gp, sono state descritte poche DDI. Studi in corso stanno analizzando in volontari sani le potenziali interazioni PK con tacrolimus orale (inibitore debole di P-gp) o ciclosporina (inibitore di P-gp e CYP3A4) e con desametasone (induttore P-gp e CYP3A4) in pazienti con mieloma multiplo. Le PK e PD di apixaban sono modulate dopo co-somministrazione con farmaci antiretrovirali. In particolare, la co-somministrazione con ritonavir, il più potente inibitore della proteasi dell'HIV, dovrebbe aumentare l'AUC di apixaban a causa dell'inibizione del metabolismo del CYP3A4 e dell'attività della P-gp. Diltiazem (360 mg una volta al giorno), che è un debole inibitore della P-gp e moderato inibitore del CYP3A4, ha un effetto modesto su apixaban. La co-somministrazione con ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4 e della P-gp, induce un raddoppio dell'AUC di apixaban, un aumento di 1,6 volte della C_{max} e aumento di 2,5 ore di t_{1/2} senza alcun effetto nella T_{max}. A causa di questo importante aumento dell'esposizione, apixaban non è raccomandato nei pazienti che ricevono un trattamento concomitante con inibitori forti della P-gp e del CYP3A4 come gli antimicotici azolici (itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo e voriconazolo). Un aumento del 60% dell'AUC e del 30% della C_{max} di apixaban è indotto dalla co-somministrazione di claritromicina o eritromicina. D'altra parte, l'uso concomitante di altri potenti induttori del CYP3A4 e della P-gp, come i farmaci antiepilettici, può ridurre la concentrazione plasmatica di apixaban. Carbamazepina, levetiracetam, fenobarbital e fenitoina possono indurre l'attività della P-gp, diminuendo così gli effetti del NOAC.

Dabigatran etexilato

Dabigatran e i suoi acilglucuronidi sono inibitori diretti, reversibili e a basso peso molecolare della trombina, con potenti effetti antitrombotici. Dabigatran etexilato e bexibatan sono gli unici NOAC che non sono metabolizzati dagli isoenzimi del CYP. La combinazione di dabigatran etexilato con substrati degli isoenzimi CYP non mostra alcuna variazione significativa della sua PK o dei farmaci co-somministrati. Non si osservano variazioni significative della PK di dabigatran quando co-somministrato con digossina, un substrato della P-gp. Al contrario, la PK di dabigatran è significativamente influenzata dalla co-somministrazione con inibitori della P-gp; per questo motivo, dabigatran etexilato deve essere somministrato ad almeno 2 ore di distanza da di inibitori moderati della

P-gp (ad esempio amiodarone, posaconazolo, chinidina, ticagrelor e verapamil). È invece necessaria una stretta sorveglianza clinica (segni di sanguinamento o anemia) in caso di co-somministrazione di dabigatran con forti inibitori della P-gp. Il ketoconazolo sistemico, la ciclosporina, l'itraconazolo e il dronedarone sono controindicati. La concentrazione plasmatica di dabigatran viene ridotta dopo la co-somministrazione con induttori della P-gp (ad esempio rifampicina, carbamazepina e fenitoina). Sebbene non siano stati condotti studi con altri induttori della P-gp, le informazioni sulla prescrizione consigliano di evitare la co-somministrazione con questi agenti, poiché può verificarsi una perdita dell'effetto farmacologico.

Rivaroxaban

Rivaroxaban è un inibitore orale diretto, potente e altamente selettivo, di F-Xa che svolge un ruolo chiave nella conversione da protrombina a trombina. Digossina (substrato della P-gp con una stretta finestra terapeutica), midazolam (substrato del CYP3A4) e atorvastatina (substrato della P-gp e inibitore del CYP3A4) in controlli sani non hanno mostrato di influenzare la PK e la PD di rivaroxaban. Inoltre il farmaco non modifica il profilo PK o PD di digossina o atorvastatina. Questo suggerisce che possa essere co-somministrato con entrambi i farmaci. Rivaroxaban non induce o inibisce alcuna delle principali isoforme del CYP, compresi i trasportatori CYP3A4 o P-gp/BCRP. Il suo uso concomitante con questi farmaci è abbastanza probabile nella pratica clinica e l'interazione di rivaroxaban con forti inibitori sia del CYP3A4 che delle proteine di trasporto P-gp e ABCG2 potrebbe avere un potenziale effetto clinicamente rilevante. La biotrasformazione di rivaroxaban è influenzata da concentrazioni terapeutamente rilevanti di ketoconazolo e ritonavir. Pertanto, rivaroxaban è controindicato in associazione con antimicotici azolici, inibitori della proteasi dell'HIV e conivaptan che potrebbero aumentarne le concentrazioni plasmatiche in modo clinicamente significativo, aumentando così il rischio di emorragie. La somministrazione di rivaroxaban e di farmaci in grado di indurre il CYP3A4 come rifampicina (induttore di CYP3A4 e P-gp) può ridurre la sua AUC di circa il 50%. Rifampicina 600 mg al giorno riduce l'AUC e la C_{max} di rivaroxaban di circa il 50% e il 22%, rispettivamente, con una riduzione della sua attività anticoagulante. La co-somministrazione deve quindi essere evitata, oppure è necessario aumentare le dosi di rivaroxaban durante la somministrazione concomitante con rifampicina. Deve essere instaurato uno stretto controllo del paziente per segni e sintomi di trombosi. Rifabutina, fenitoina, fenobarbital, rifapentina, erba di San Giovanni e carbamazepina possono anch'essi ridurre le concentrazioni di rivaroxaban.

Interazioni dei NOAC con anticoagulanti e antiplastrinici

In generale, la co-somministrazione di NOAC con altri anticoagulanti è controindicata a causa di un aumentato rischio di sanguinamento e non deve essere utilizzata in pazienti con valvole cardiache meccaniche, stenosi mitralica da moderata a grave o AF valvolare. Sebbene le interazioni PK non siano clinicamente rilevanti,

i NOAC devono essere usati con cautela quando somministrati in concomitanza con aspirina o FANS, ad eccezione di edoxaban, per cui l'uso concomitante di FANS o aspirina ad alte dosi non è raccomandato.

Conclusioni

Le principali interazioni PK clinicamente rilevanti di warfarin con altri farmaci sono dovute alla competizione per i siti di legame alle proteine plasmatiche e all'inibizione/induzione dell'espressione e/o dell'attività degli isoenzimi CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4. Invece, i dati raccolti finora indicano che la fitoterapia, ad eccezione dell'erba di San Giovanni, non porta a un cambiamento clinicamente significativo nel profilo farmacocinetico di warfarin. I NOAC rappresentano un'alternativa riconosciuta a warfarin, mostrando molti vantaggi in termini di PK e PD, come la semplificazione del trattamento anticoagulante, la ridotta dipendenza dal monitoraggio regolare dei tempi di coagulazione e la minore incidenza riportata di potenziali DDI. Tuttavia, i NOAC non sono privi di criticità cliniche. Infatti, la loro esposizione potrebbe essere aumentata dalla co-somministrazione di forti inibitori della P-gp e del CYP3A4, con conseguente sanguinamento maggiore. Al contrario, gli induttori della P-gp potrebbero diminuire significativamente la concentrazione plasmatica dei NOAC, con una riduzione associata dei loro effetti anticoagulanti. In particolare, è necessaria cautela quando dabigatran è combinato con forti inibitori o induttori di P-gp. La co-somministrazione di rivaroxaban e di apixaban con agenti che inibiscono fortemente la P-gp o il CYP3A4 espone a rischi, mentre è controindicata con farmaci che inibiscono fortemente sia la P-gp che il CYP3A4. Infine, è raccomandata una dose ridotta di betrixaban ed edoxaban nei pazienti che ricevono o iniziano contemporaneamente inibitori della P-gp, mentre edoxaban deve essere usato con cautela quando co-somministrato con induttori della P-gp.

Onere economico delle reazioni avverse prevenibili

THE ECONOMIC BURDEN OF PREVENTABLE ADVERSE DRUG REACTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW OF OBSERVATIONAL STUDIES

D Formica, J Sultana, PM Cutroneo, et al.
Expert Opin Drug Saf 2018; 17:681-695

RIASSUNTO

Introduzione

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) sono una importante causa di morbilità e mortalità a livello mondiale, con significativi e crescenti oneri sanitari ed economici. Una revisione sistematica e una meta-analisi di 39 studi prospettici condotti negli Stati Uniti ha rilevato che la frequenza di ADR gravi con conseguente ricovero ospedaliero, variava dall'1,0% al 16,8%. Per quanto riguarda specificamente le ADR prevenibili, è stato stimato che è possibile prevenire fino al 70% delle ADR che causano ricoveri in pronto soccorso. Le ADR prevenibili possono essere dovute a errori terapeutici, interazioni con altri farmaci, malattie sottostanti o caratteristiche del paziente (reazioni idiosincratice e allergie, inclusi effetti indesiderati che si verificano alle dosi raccomandate), errori nella prescrizione o nella dispensazione, scarsa aderenza e scarso monitoraggio degli effetti del farmaco nel paziente. L'insorgenza di ADR è influenzata da diversi fattori, quali ad esempio la politerapia e la crescente longevità, che determina un aumento delle persone anziane clinicamente fragili con multimorbilità ed esposte a politerapia.

Le ADR hanno un impatto significativo non solo da un punto di vista clinico ma anche da un punto di vista economico. Uno studio fondamentale da questo punto di vista, effettuato su quasi 20.000 pazienti ricoverati in ospedale nel Regno Unito, ha rilevato che le ADR portano a una media di otto giorni aggiuntivi di degenza ospedaliera e sono associate a circa € 706 milioni/anno, comprese le ADR giudicate potenzialmente prevenibili. Una revisione sistematica più recente di 29 studi osservazionali ha messo in evidenza che il costo totale incrementale per ciascun paziente con un evento avverso in corso di terapia variava da circa € 702 a € 7,318 milioni/anno. Tuttavia questo studio non ha esaminato l'impatto economico delle ADR nello specifico, cioè di quelle reazioni sicuramente associate all'esposizione al farmaco.

Dato che le ADR sono molto comuni e che molte di queste possono essere prevenibili, è fondamentale comprendere e quantificarne l'onere economico in quanto è possibile ridurre sia i costi diretti che quelli indiretti associati, salvaguardando allo stesso tempo la salute dei pazienti. Lo scopo del presente studio è stato quindi svolgere una revisione sistematica degli studi osservazionali che hanno valutato l'impatto economico delle ADR prevenibili.

Metodi

Sono stati ricercati studi da Medline, Scopus e Web of Science dalla prima disponibilità fino al 12 luglio 2017. Gli studi venivano inclusi se erano in lingua inglese, condotti in Paesi occidentali e osservazionali e se avevano esaminato le ADR prevenibili e i relativi costi associati.

Risultati

Diciotto articoli hanno soddisfatto i criteri di inclusione dello studio. Dieci studi (55,6%) erano prospettici e 7 (38,9%) erano retrospettivi, mentre 1 articolo non riportava chiaramente il disegno dello studio. La maggior parte degli studi selezionati erano studi di coorte (n=9; 50,0%) e revisioni di cartelle cliniche (n=7; 38,9%), mentre solo 2 (11,1%) erano studi caso-controllo. La mediana (IQR) del follow-up degli studi era 12,0 (6,0-19,5) mesi. L'età media dei pazienti in 12 studi (n=12; 66,7%) variava da 41,7 a 72,8 anni. In media negli studi selezionati, il rapporto uomo/donna era 1,2. Le categorie di eventi avversi analizzati negli studi erano eterogenee, sebbene la maggior parte degli studi usasse il termine ADE (*adverse drug event*) (n=10; 55,6%). La relazione causale tra l'esposizione al farmaco e un evento clinico avverso è stata valutata in 13 studi (72,2%). La maggior parte degli studi (n=8; 44,4%) è stata condotta in un contesto ambulatoriale, andando sempre a considerare ospedalizzazioni e accessi al pronto soccorso come esiti. Complessivamente, negli studi selezionati, il tasso di ADE/ADR prevenibili nelle popolazioni studiate era in media del 37,9%. Questo tasso era leggermente più alto (39,6%) negli studi condotti nel contesto ambulatoriale rispetto a quelli condotti in ambiente ospedaliero (37,3%). Gli algoritmi di prevenibilità delle ADR sono stati utilizzati in oltre la metà degli studi (n=10; 55,6%), di cui i criteri di Schumock e Thornton erano quelli più comunemente usati. In 7 studi (38,9%) la valutazione della prevenibilità delle ADR era basata sul giudizio dei medici. Solo 1 studio (5,5%) ha utilizzato una stima teorica della prevenibilità delle ADE basandosi sulla letteratura pubblicata. Sette studi su 18 hanno segnalato i farmaci sospetti coinvolti nelle ADR. Negli studi che riportavano l'agente eziologico gli agenti cardiovascolari, gli antiepilettici, gli antibiotici e gli anticoagulanti erano i farmaci più frequentemente sospettati di aver causato ADR prevenibili.

La conclusione generale riguardante l'analisi economica delle ADR è stata la significativa eterogeneità delle misure utilizzate per riportare i costi. Pochi studi (n=7; 38,8%) hanno analizzato un gruppo terapeutico specifico associato ad una ADR, ma nessuno di questi ha riportato informazioni sui costi associati a quel particolare gruppo terapeutico. Per quanto riguarda l'analisi dei costi, tutti gli studi hanno valutato i costi diretti e solo 3 studi (16,7%) hanno valutato sia i costi diretti che indiretti. Nel contesto ospedaliero, i costi diretti dovuti ad ADR prevenibili (per ospedalizzazione) variavano da un minimo di € 2.851 a un massimo di € 9.015 con un eccesso della durata del ricovero che andava da 4,2 a 13,0 giorni. D'altra parte, negli studi condotti nel contesto ambulatoriale, i costi diretti associati ad ADR prevenibili andavano da un minimo di € 174 (costo medio di una visita in pronto soccorso) a un massimo di € 8.515

(costo medio ospedaliero per ammissione) con una LOS che andava da 7,0 a 9,3 giorni. Infine, negli studi condotti sia nel *setting* ospedaliero che ambulatoriale, i costi diretti dovuti ad ADR prevenibili variavano da un minimo di € 63,8 (per i farmaci prescritti) a un massimo di € 2.721 (per il ricovero). L'eccesso della durata del ricovero era in media di 8,5±4,2 giorni. Tra i 3 studi che hanno valutato i costi diretti e indiretti, il primo ha stimato un costo sanitario indiretto medio di € 1.712 per ospedalizzazione per le persone di età inferiore ai 65 anni, tenendo conto dei costi di produttività come l'assenza dal lavoro e la riduzione della produttività sul lavoro. Inoltre, il costo totale della perdita di produttività per l'ospedalizzazione variava da € 61 per un uomo di 19 anni con degenza di 1 giorno a € 13.234 per un uomo di 37 anni per degenza di 38 giorni. Il secondo ha calcolato il costo sanitario indiretto medio dei servizi gestiti da società esterne (come la lavanderia o il servizio di ristorazione) per gli accessi al pronto soccorso associati a una malattia iatrogena che si verifica tra pazienti non ospedalizzati od ospedalizzati. Questo ammontava rispettivamente a € 909 (±248) e € 78 (±62) €. Infine, nel terzo studio, il costo indiretto medio della malattia per i pazienti con almeno un ADE prevenibile era pari a € 2.674 (IC al 95% 2.066-3.282).

Discussione

Questa revisione sistematica di studi osservazionali conferma che le ADR prevenibili hanno un impatto economico significativo. L'elevata eterogeneità riscontrata nei costi può essere spiegata dalle differenze metodologiche tra gli studi inclusi, la maggior parte dei quali ha valutato i costi diretti rispetto ai costi indiretti. I risultati evidenziano la forte necessità di linea guida per promuovere una ricerca armonizzata in questo campo e aumentare il valore di tale ricerca.

Un altro approccio valido a generare dati farmacoeconomici utili su larga scala può essere costituito dalla realizzazione di studi multicentrici che attuino progetti basati su protocollo comuni di studio. Questo approccio è stato ampiamente utilizzato con successo in farmacoepidemiologia, in cui le partnership tra i centri di ricerca internazionali hanno portato alla creazione di progetti con dati sui pazienti provenienti da Paesi, sistemi sanitari e fonti di dati diversi tra loro, per fornire dati su larga scala, armonizzati e generalizzabili. In questi studi multi-database, sono presenti end point comuni e le definizioni delle covariate sono armonizzate in tutti i database, poiché ogni database contiene dati secondari, come dati non raccolti specificamente per gli scopi degli studi.

In conclusione, le reazioni avverse da farmaco causano un gran numero di ospedalizzazioni tra i pazienti nel contesto delle cure primarie e ricoveri prolungati, molti dei quali evitabili. Tuttavia, i metodi utilizzati per quantificare questi costi prevenibili sono talmente disparati che è molto difficile capire il reale impatto economico delle ADR prevenibili. È pertanto raccomandata una maggiore armonizzazione della ricerca in questo campo, attraverso la pubblicazione e l'implementazione di linee guida dettagliate metodologiche e di reporting e/o attraverso studi multicentrici che implementino un protocollo di studio condiviso.

Valutazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio nel registro europeo degli studi pass

A REVIEW OF STUDIES EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF RISK MINIMISATION MEASURES IN EUROPE USING THE EUROPEAN UNION ELECTRONIC REGISTER OF POST-AUTHORIZATION STUDIES

Vora P, Artime E, Soriano-Gabarró M, et al.
Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018; 27:695-706

RIASSUNTO

Introduzione

A dicembre 2010, sono stati adottati dal Parlamento Europeo una nuova direttiva e un nuovo regolamento (Direttiva 2010/84/UE e Regolamento (UE) n. 1235/2010) che hanno apportato modifiche significative al monitoraggio della sicurezza dei medicinali nell'Unione Europea (UE).

La nuova legislazione di farmacovigilanza (FV), entrata in vigore a luglio 2012, è stata corredata dalla pubblicazione di linea guida in 16 moduli che illustrano le buone pratiche di farmacovigilanza (*good vigilance practice*, GVP). Il modulo XVI è stato adottato nel 2014 per fornire indicazioni per la selezione e la valutazione dell'efficacia delle misure di gestione del rischio (*risk minimization measure*, RMM).

Nello stesso anno, il *Council for International Organizations of Medical Sciences Working Group IX* ha pubblicato gli Approcci Pratici alla Minimizzazione del Rischio, che forniscono un quadro per la valutazione dell'efficacia delle RMM.

In accordo con il modulo XVI delle GVP, "le RMM sono interventi volti a prevenire o a ridurre l'insorgenza di reazioni avverse da farmaco (ADR) associate all'esposizione a un medicinale o a ridurne la gravità o l'impatto sul paziente, nel caso in cui si verificano".

Le aziende titolari di AIC (autorizzazione all'immissione in commercio) sono tenute a monitorare i risultati delle RMM, che sono incluse nel piano di gestione dei rischi (*risk management plan*, RMP) post-marketing o quando rappresentano la condizione per l'ottenimento dell'AIC.

Le RMM possono essere classificate come misure di routine (rRMM) o addizionali (aRMMs). Le rRMM sono applicabili a tutte le specialità medicinali, e la maggior parte dei problemi di sicurezza sono adeguatamente affrontati da queste RMM. Qualora le rRMM non fossero sufficienti, una aRMM potrebbe essere richiesta per gestire e mitigare il/i rischio/i in aggiunta alle rRMM.

The EU electronic Register of Post-Authorization Studies (EU PAS Register) available through the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), launched in 2010, is a publicly available register of non-interventional post-authorization studies. The EU PAS Register is a valuable resource for PASS, including those evaluating the effectiveness of RMMs and those mandated by the European Medicines Agency.

Il registro elettronico europeo degli studi post-autorizzativi PAS (EU PAS Register) disponibile attraverso l'European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), avviato nel 2010, è un registro disponibile pubblicamente riguardante gli studi non interventistici successivi all'autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco. Il registro EU PAS è una risorsa preziosa per gli studi PASS (post-authorization safety study), compresi quelli che valutano l'efficacia delle RMM e quelli commissionate dall'EMA.

Metodi e risultati

Questa è una review qualitativa degli studi che hanno valutato l'efficacia delle RMM utilizzando come fonte dei dati l'*EU PAS Register*; i dati estratti includevano il disegno dello studio, la popolazione, la dimensione del campione, le fonti di dati, le informazioni sui farmaci, il periodo di studio, le RMM, gli indicatori e la loro efficacia riportata.

Degli 872 studi presenti nel Registro, ne sono stati valutati 19 che hanno determinato l'efficacia delle RMM. Undici dei 19 studi considerati erano indagini *cross-sectional* condotte su medici specialisti, medici di medicina generale o altri operatori sanitari (HCP) e 2 includevano anche pazienti e operatori sanitari. Uno studio aveva un disegno *cross-sectional* quasi sperimentale.

Tutti le indagini erano volontaristiche e i partecipanti sono stati contattati/reclutati per la partecipazione attraverso mail, posta o telefonicamente. Due delle 11 indagini hanno valutato le rRMM (ad es. il riassunto delle caratteristiche del prodotto, RCP) e 9 le aRMM, che includevano comunicazioni dirette ai professionisti della salute (*Direct Healthcare Professional Communications*, DHPC), guide per i medici, *checklist*, materiale didattico e schede di allerta per il paziente.

Queste RMM sono state valutate utilizzando indicatori di processo quali ricezione dei materiali, comprensione, conoscenza, consapevolezza, utilizzo e comportamento. In totale, sono stati utilizzati 19 indicatori di valutazione delle RMM di cui 13 hanno avuto esito positivo, cioè si sono dimostrati efficaci. I rimanenti 6 indicatori si sono rilevati inconcludenti; 1 indicatore riguardava la comprensione e la conoscenza delle linee guida per il medico, 1 era il ricevimento del materiale didattico da parte degli operatori sanitari e gli altri 4 indicatori erano consapevolezza, uso, conoscenza e comportamento dell'uso della *checklist*, della brochure Q&A e delle schede di allerta per il paziente.

Otto delle 19 indagini incluse hanno utilizzato fonti di dati secondarie per studi sull'efficacia delle misure di rischio. Due delle 8 hanno riguardato la revisione delle cartelle cliniche elettroniche. I 6 studi rimanenti hanno utilizzato database multipli di assistenza sanitaria, che includevano l'*Aarhus University Research Database* e i registri sanitari della popolazione in Danimarca, il *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) nel Regno Unito, l'*Integrated Primary Care Information*, il database di medici di medicina generale Dutch PHARMO dell'Olanda, e il database regionale dell'Emilia Romagna dell'Italia. Sette erano studi di coorte retrospettivi, e uno era *cross-sectional*.

Tutti i 7 studi retrospettivi erano indagini di farmacoutilizzazione di cui 3 avevano un designo pre-post. Tutti gli 8 studi hanno valutato le aRMM che includevano materiale educativo, un programma di prevenzione della gravidanza, DHPC; 5 studi hanno anche valutato cambiamenti nelle eRMM (cambiamenti dell'RCP/etichetta). Queste RMM sono state valutate utilizzando indicatori di *outcome*. Tra i 23 indicatori considerati, un risultato positivo è stato raggiunto per 8 indicatori, uno era inconcludente, uno studio con un indicatore ha avuto esito positivo in un Paese ma è risultato inconcludente negli altri Stati considerati (parzialmente efficace), mentre per gli altri 13 indicatori non è stato possibile determinare la riuscita a causa delle limitate informazioni riportate. In generale, gli indicatori hanno esaminato le variazioni dell'incidenza del rischio in corso di valutazione, i parametri di monitoraggio, i pattern di consumo dei farmaci, la prevenzione della gravidanza e le prescrizioni in pazienti con controindicazioni. Tre studi con 9 indicatori hanno usato un disegno pre-post per valutare l'efficacia.

Conclusioni

La maggior parte degli studi considerati ha valutato le aRMM, e alcuni hanno valutato anche le rRMM. Studi cross-sectional sono stati utilizzati per misurare gli indicatori di processo, mentre studi che utilizzano fonti secondarie di dati sono stati progettati per misurare gli esiti degli indicatori. La metà degli indicatori di efficacia (processo e/o esito) sono stati riportati come positivi; tuttavia, per trarre conclusioni che potrebbero essere estrapolate per studi futuri sull'efficacia delle RMM, è necessaria una valutazione quantitativa dei risultati.

L'*EU PAS Register* si è rivelato una risorsa preziosa per l'identificazione di studi che valutano l'efficacia delle RMM in Europa. Esso mostra l'impatto della legislazione GVP sulla trasparenza, ed è probabile che stimolerà ulteriori discussioni in questo campo.

Questa revisione fornisce informazioni preziose per definire ulteriormente le aree in cui sono richieste indicazioni per la progettazione, i metodi, l'interpretazione e l'uso delle fonti di dati per condurre studi sull'efficacia delle misure di rischio con standard di alta qualità.



IMPLEMENTAZIONE DELLE ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA ALLA LUCE DEL CAMBIO NORMATIVO, L'ESPERIENZA DI UNA AZIENDA FARMACEUTICA AFFILIATA ITALIANA

Implementation of pharmacovigilance activities in light of the regulatory change, the experience of an Italian Affiliated Pharmaceutical Company

Angela Mogavero, Dario Pizzinga¹

Progetto di stage svolto presso ¹ AstraZeneca SpA, Basiglio (MI)

Keywords

Change Control
EudraVigilance
Pharmacovigilance
Quality System
Safety

Abstract

Background On 22 November 2017, EMA launched the new and improved version of EudraVigilance with enhanced features to report and analyse suspected adverse reactions related to medicines. Together with the launch, further legal obligations became applicable to the mandatory electronic reporting through EudraVigilance (EV), as stated in the announcement of the EMA Management Board, published in May 2017. This is an important step forward improving of public health protection through monitoring on the safety of medicines. This milestone is important for the EU (European Union) and beyond, as the EU contributes to global safety monitoring. The operational benefits for regulators and stakeholders will provide a robust basis for pharmacovigilance and signal detection activities for years to come.

Aim The purpose of this project was to implement and simplify new workflows, for safety information management, of medicinal products for human use authorized in the EU (post-marketing), in an Italian Affiliated Pharmaceutical Company, in light of the come into effect of the good pharmacovigilance practices (GVP), Module VI, Revision 2, on 22 November 2017.

Methods: A Change Control within a Company Quality Management System (QMS), as described in GxP Quality Manual of Local Affiliated, is a general term describing the process of managing how changes are introduced into a controlled system. Change Control demonstrates to regulatory authorities that validated systems remain under control during and after system changes. Change Control is one of the main activities of quality management. The challenge is to develop an effective system for managing changes. This means evaluating and planning the impact that the change will have on the company's processes.

Results The new EV system produced new important workflows in safety information management. Consequently, Patient Safety Italy (pharmacovigilance team) of Local Affiliated, according to its quality system, proposed a Change Control, defined as a Major Change, with the aim to adapt the safety information management to be compliant with new legislation. A Major Change is a change with the potential to impact on the Company Quality Management System (QMS) license to operate, product quality, regulatory filing of commitment. These changes need to be formally assessed and documented in full. Before to approve the implementation of a change, it is important that a quality risk assessment is completed to ensure that the change does not significantly modify the product or its risk profile. In the Change Control, as defined in the QMS, all changes proposed are registered, this demonstrates to regulatory authorities that validated systems remain under control during and after system changes, as in a critical situation such as a normative variation, fulfilling quality and compliance requirements and assuring a continued suitability of product and capability of the GVP processes.

Conclusions The pharmacovigilance quality system has allowed us to operate in regulatory compliance even in presence of a critical situation, such as that of changes to legislation that produced a significant variation in workflows.

Introduzione

La farmacovigilanza ha la responsabilità di monitorare la sicurezza dei medicinali durante gli studi clinici e dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio; ha inoltre lo scopo di minimizzare i rischi e di massimizzare i benefici relativi al consumo dei farmaci. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) è responsabile di monitorare continuamente la sicurezza dei suoi farmaci per l'uso umano, di informare l'autorità regolatoria di qualsiasi variazione che potrebbe avere un impatto sull'AIC e di garantire che le informazioni sul prodotto siano tenute aggiornate [1]. Al fine di definire degli standard di alta qualità e delle procedure operative, le autorità regolatorie hanno elaborato una serie di direttive e di linee guida che le parti coinvolte, le industrie farmaceutiche e le autorità sanitarie, dovranno seguire.

Nuova versione di EudraVigilance

EudraVigilance (EV) è il sistema per gestire e analizzare i dati relativi alla sicurezza, sulle sospette reazioni avverse, dei medicinali autorizzati o degli studi clinici, all'interno dello Spazio Economico Europeo (SEE). L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) gestisce il sistema di regolamentazione dei medicinali dell'Unione europea (UE). Il Sistema EV sostiene un uso sicuro ed efficace dei farmaci facilitando lo scambio elettronico degli ICSR (*Individual Case Safety Report*) tra EMA, le autorità nazionali competenti (ANC), i titolari di AIC e gli sponsor delle sperimentazioni cliniche nel SEE, favorisce l'identificazione precoce e la valutazione dei possibili segnali sulla sicurezza e fornisce una migliore informazione sul prodotto medicinale autorizzato nel SEE.

La segnalazione elettronica è obbligatoria per i titolari di AIC e per gli sponsor delle sperimentazioni cliniche. Il sistema EV prevede un meccanismo completamente automatizzato per la sicurezza e l'elaborazione delle comunicazioni, utilizzando una messaggistica basata su XML, un ampio database di farmacovigilanza con funzioni di ricerca e tracciamento conforme ai formati e agli standard dell'ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) [2].

Il 22 maggio 2017, il consiglio di amministrazione dell'EMA ha confermato che il database EV ha raggiunto la sua piena funzionalità e che il sistema soddisfa le specifiche funzionali elaborate ai sensi dell'articolo 24, paragrafo 2, primo comma, del regolamento (CE) n. 726/2004 [3]. Trascorsi sei mesi, il 22 novembre 2017, la segnalazione elettronica semplificata delle sospette reazioni avverse correlate ai medicinali, da parte delle ANC e dei titolari di AIC, è diventata obbligatoria e la nuova versione di EV è diventata operativa; le ANC e i titolari di AIC si sono organizzati di conseguenza per garantire che i loro processi e le infrastrutture IT (*Information Technology*) ne risultino conformi.

Il sistema EV ha acquisito due nuove funzionalità:

- di deviazione (*rerouting*), che definisce le regole per l'invio dell'ICSR all'ANC nella quale si è verificata la reazione avversa (*Adverse Drug Reaction*, ADR); le regole possono essere stabilite dalle ANC in base alle loro esigenze e preferenze;
- di scaricamento dell'ICSR per consentire ai titolari di AIC di poter recuperare gli ICSR relativi ai loro prodotti o ai principi attivi per i quali detengono l'AIC nel SEE.

Dal 22 novembre 2017 è stata implementata la segnalazione centralizzata verso EV e pertanto i titolari di AIC non ricevono gli ICSR dalle ANC ma hanno accesso a EV, tramite EVWEB (applicazione Web EudraVigilance) [5]. Con l'entrata in vigore delle disposizioni dell'articolo 23, del decreto ministeriale 30 aprile 2015, i titolari di AIC non sono più tenuti a inviare le segnalazioni di sospette ADR all'ANC (nel caso specifico all'AIFA [Agenzia Italiana del Farmaco]/Centri regionali di farmacovigilanza/Responsabili di farmacovigilanza locali) ma devono inoltrarle direttamente a EV che, attraverso la funzione di "*rerouting*", li inoltrerà all'ANC. Questo significa che, per ogni autorità nazionale, esiste un flusso di informazioni da e verso EV, che ha l'obiettivo di garantire la completezza sia della banca dati nazionale che di

quella europea, la quale diventa l'archivio centrale per le segnalazioni di sospette reazioni avverse dei medicinali autorizzati o in fase di studio all'interno dello SEE [6]. L'articolo 23 stabilisce che i titolari di AIC devono trasmettere elettronicamente alla banca dati di EV tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano all'interno dell'Unione e nei Paesi terzi entro 15 giorni di calendario, dal giorno in cui il titolare di AIC ne viene a conoscenza (paragrafo 4); stabilisce inoltre che i titolari di AIC devono trasmettere elettronicamente alla banca dati di EV le informazioni sulle sospette reazioni avverse non gravi, verificatesi all'interno dell'Unione, entro 90 giorni di calendario successivi al giorno in cui il titolare di AIC assume la consapevolezza dell'evento (paragrafo 5). Invece, i metodi di segnalazione da parte dei pazienti e degli operatori sanitari per le sospette ADR restano invariati: in Italia, questi continuano a segnalare l'evento avverso come richiesto dall'articolo 22 del Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 (tramite il responsabile di farmacovigilanza dell'organizzazione sanitaria di appartenenza o attraverso Vigifarmaco, sistema di segnalazione on-line, o tramite il titolare di AIC) [7]. Considerando il *rerouting*, delle segnalazioni ricevute nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) direttamente da EV, ai responsabili di farmacovigilanza locale (ASL, Ospedali, IRCSS e Centri di Farmacovigilanza Regionale) è richiesto, prima dell'inserimento della segnalazione nella RNF, di verificare che questa non sia già presente (ricerca del duplicato), inoltre è fondamentale che vengano rispettati i tempi per l'inserimento/la validazione dei report nella RNF, previsti a livello normativo. Le informazioni relative agli eventuali follow-up dovrebbero essere incluse nella RNF il più presto possibile, in particolare entro 7 giorni dal ricevimento delle segnalazioni con reazioni avverse fatali (Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015, articolo 22, paragrafi 5 e 7).

È inoltre essenziale garantire la qualità, la completezza e l'integrità delle informazioni contenute nelle segnalazioni inserite nelle banche dati regolatorie. Devono essere presentati solo gli ICSR validi; i criteri minimi per una segnalazione valida sono:

- uno o più segnalatori identificabili (Qualifica - Paese);
- un paziente identificabile;
- una o più sostanze/prodotti medicinali sospetti;
- una o più sospette reazioni avverse.

Le segnalazioni di reazioni avverse potrebbero arrivare da sorgenti non sollecitate, come le segnalazioni spontanee, oppure dalla letteratura, da sorgenti non mediche, da internet-digital media o giungere da sorgenti sollecitate, come le segnalazioni provenienti dagli studi clinici, dagli studi non interventistici, dai *named patient programs*, dall'uso compassionevole.

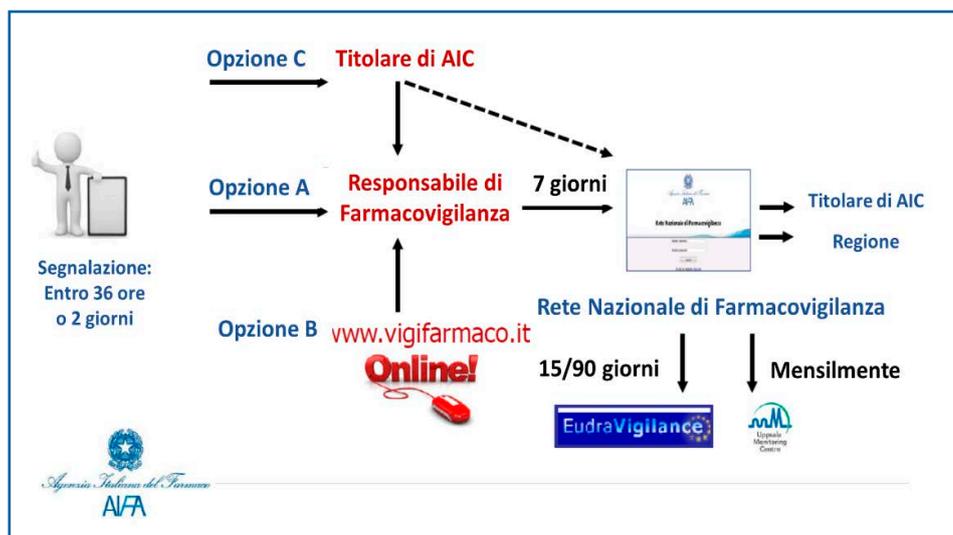
Le segnalazioni iniziali di sospetta reazione avversa potrebbero risultare incomplete; in tal caso, queste dovranno essere seguite in modo da ottenere le informazioni significative aggiuntive per la valutazione scientifica del caso, come previsto dal Modulo VI delle GVP. Questo aspetto è particolarmente rilevante per gli eventi di speciale interesse, quali le segnalazioni provenienti dalle pazienti gestanti (VI.B.6.1. *Use of a medicinal product during pregnancy or breastfeeding*), i casi che notificano la morte di un paziente o quelli che segnalano dei nuovi rischi o delle variazioni nei rischi noti. Qualsiasi tentativo di acquisizione delle informazioni di follow-up (VI.B.2. *for ICSRs validation*) viene documentato; i metodi di follow-up sono stati adattati per ottimizzare la raccolta delle informazioni mancanti. Questo dovrebbe essere fatto in modo da incoraggiare la fonte primaria a presentare delle nuove informazioni pertinenti per la valutazione scientifica di un particolare problema di sicurezza. Quando le informazioni sono ricevute direttamente da un consumatore, suggerendoci che potrebbe essersi verificata una reazione avversa e questa si presenta incompleta, dovrebbero essere fatti dei tentativi di follow-up con il consumatore al fine di ottenere il consenso per contattare il professionista sanitario e acquisire le informazioni aggiuntive. Quando il caso viene confermato totalmente o parzialmente da un operatore sanitario, la conferma medica deve essere rilevata nell'ICSR in linea con ICH-E2B (VI.A.1.4 per la definizione dei professionisti del settore sanitario e VI.A.1.5 per la conferma medica dell'ICSR). Un caso valido di sospetta reazione avversa inizialmente notificato da un paziente non può essere declassato a segnalazione di evento avverso non correlato se un operatore sanitario (identificato dal paziente per

le informazioni di follow-up), successivamente non concorda con il sospetto di relazione tra l'evento e il farmaco (VI.A.1.1 per la definizione di causalità). In questa situazione, entrambe le opinioni del paziente e dell'operatore sanitario dovrebbero essere inserite nella sezione narrativa dell'ICSR. Lo stesso principio si applica per il criterio di serietà dell'ICSR, che non deve essere declassato da serio a non serio se il destinatario che notifica non concorda con la gravità dell'evento segnalata dalla fonte primaria [5].

Per i casi italiani, l'autorità di riferimento è rappresentata dall'AIFA o dalla RNF e qualsiasi richiesta di follow-up, con relativa giustificazione, deve essere inoltrata ai responsabili della farmacovigilanza locale che hanno inserito il caso nella RNF. Questa è una delle ragioni principali che hanno indotto a lasciare una visibilità (parziale) delle informazioni contenute nella RNF. Gli Stati Membri devono coinvolgere i pazienti e gli operatori sanitari in modo appropriato nelle attività di follow-up di ogni segnalazione ricevuta, allo scopo di essere ottemperanti all'articolo 102(c) ed (e) della Direttiva 2001/83/EC [DIR Art 107a(1)].

Inoltre, per le segnalazioni sottomesse attraverso i titolari di AIC, gli stati membri, sul cui territorio è avvenuta la reazione avversa, potrebbero coinvolgere i titolari di AIC nel follow-up delle segnalazioni [DIR Art 107a(2)]. I titolari di AIC potrebbero essere coinvolti quando è necessaria un'importante informazione aggiuntiva per la valutazione o la riconciliazione del caso, quando sono necessari chiarimenti in merito ai dati che risultano incoerenti all'interno delle ICSR, quando è necessario ottenere ulteriori informazioni nel contesto della validazione di un segnale, della valutazione di un problema di sicurezza, della valutazione di uno PSUR (*Periodic Safety Update Report*) o per la conferma di un problema di sicurezza nel Piano di Gestione del Rischio. I titolari di AIC non ricevono più le notifiche dalla RNF e in seguito all'adeguamento alle politiche di accesso a EV e alle nuove regole aziendali vedono meno informazioni all'interno della RNF, ad esempio le informazioni contenute nelle sezioni "test di laboratorio", "rilevante storia clinica del paziente e condizioni concomitanti/predisponenti", "riepilogo del caso" e i documenti allegati non sono più visibili al titolare di AIC. I titolari di AIC hanno l'obbligo legale di monitorare le informazioni disponibili in EV e informare l'EMA o l'ANC in caso dell'identificazione di ogni segnale relativo alla sicurezza. L'EMA deve garantire ai titolari di AIC l'accesso a EVDAS (*EudraVigilance Data Warehouse and Analysis System*) per utilizzare le funzioni di rilevamento del segnale, di analisi e di segnalazione nella misura necessaria per adempiere ai propri obblighi. Dopo il passaggio alla segnalazione semplificata, l'EMA, piuttosto che l'ANC, deve sottoporre l'ICSR tramite EV al Centro di monitoraggio di Uppsala dell'OMS [5] (**Figura 1**).

Figura 1 Il nuovo sistema italiano per la segnalazione degli eventi avversi.



Sistema di Qualità Aziendale

Le autorità regolatorie hanno elaborato delle direttive e delle linee guida che le parti coinvolte, le aziende farmaceutiche e le autorità sanitarie dovranno seguire con lo scopo di definire degli standard e delle procedure operative di alta qualità.

A tale riguardo, la direttiva 2010/84 stabilisce che ciascun titolare di AIC deve sviluppare e mantenere un sistema di qualità di farmacovigilanza in grado di rilevare e monitorare qualsiasi criticità che possa influenzare il profilo rischio-beneficio dei medicinali autorizzati [8]. Il concetto di Qualità è stato introdotto come requisito, per le aziende farmaceutiche e per i Paesi membri, inizialmente dall'ICH e successivamente dalla normativa europea [9]. In particolare, in base all'articolo 9 della *Commission for the Implementation of Regulation* n. 520/2012, il titolare di AIC deve stabilire e seguire un sistema qualità di farmacovigilanza che:

1. sia adeguato ed efficace per svolgere le attività di farmacovigilanza;
2. definisca le strutture organizzative, le responsabilità, le procedure, i processi, le risorse, la gestione appropriata delle risorse, la conformità e la documentazione;
3. si basi sulla pianificazione, il controllo, l'assicurazione e il miglioramento della qualità;
4. sia documentato in modo sistematico e ordinato in termini di politiche e di procedure scritte [10].

I requisiti minimi, di un sistema di qualità di farmacovigilanza, dovrebbero garantire che il titolare di AIC adotti un sistema di qualità che fornisca un monitoraggio efficace della conformità e una documentazione corretta e accurata di tutte le misure adottate. L'utilizzo di un sistema di qualità dovrebbe garantire che tutte le attività di farmacovigilanza siano svolte in modo da ottenere i risultati desiderati e prevedere degli obiettivi di qualità che soddisfino i compiti della farmacovigilanza [2].

ISO 9001

Il modulo I delle GVP - Sistemi di farmacovigilanza e relativi sistemi di qualità specifica, che i sistemi di qualità devono essere conformi ai principi generali delle norme ISO 9000, in particolare alla ISO 9001-2008 sulla gestione dei sistemi di qualità e che i titolari di AIC debbano monitorare il loro rendimento e la loro efficacia usando degli indicatori [11]. Gli standard ISO definiscono e regolano le organizzazioni imprenditoriali e le loro attività e forniscono un modello organizzativo per il raggiungimento della qualità dei loro prodotti o dei loro servizi [12].

Dal 1987 sono state pubblicate diverse edizioni delle norme ISO, l'ultima, la ISO 9001/2015, riguardante i requisiti dei Sistemi di Gestione della Qualità (SGQ), il 23 settembre 2015. La ISO 9001 promuove l'adozione di un metodo di processo nello sviluppo, nell'implementazione e nel miglioramento dell'efficacia di un SGQ. Questo criterio permette all'organizzazione di controllare le relazioni e le dipendenze entro il sistema dei processi in modo che il suo rendimento generale possa essere aumentato. L'applicazione del metodo per processi in un SGQ consente:

- a) la comprensione e la coerenza del raggiungimento dei requisiti;
- b) la considerazione dei processi in termini di valore aggiunto;
- c) il raggiungimento di un rendimento efficace dei processi;
- d) il miglioramento dei processi basato sulla valutazione dei dati e delle informazioni [13].

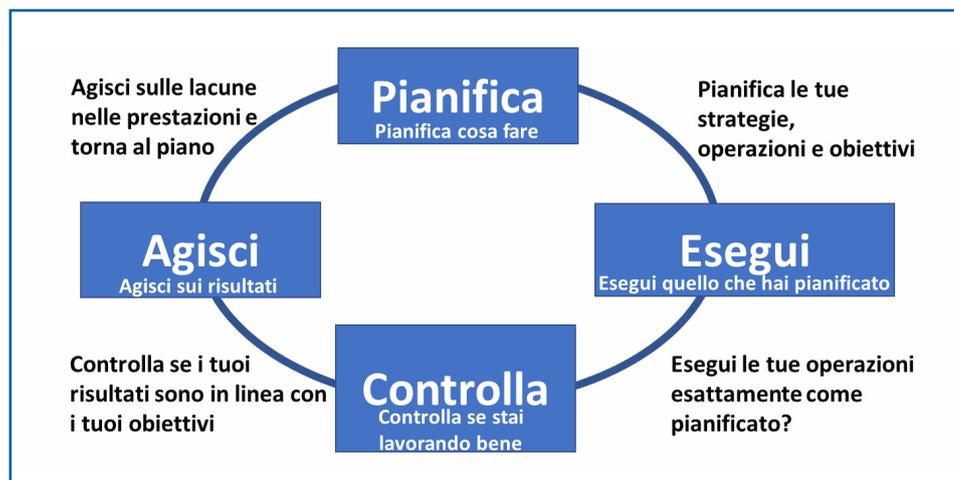
In ottemperanza agli standard ISO, i dipartimenti di farmacovigilanza dovrebbero includere un SGQ per i processi di segnalazione che riguardano le informazioni sulla sicurezza, per la revisione dei dati e per la documentazione. Lo scopo di un SGQ è quello di garantire che tutte le attività di farmacovigilanza siano condotte con i più elevati standard etici e in conformità ai requisiti normativi e agli obblighi contrattuali di ciascun partner commerciale. Secondo l'ottavo principio della ISO 9001, il SGQ è parte di un processo di miglioramento continuo basato sul ciclo Deming, o PDCA (*Plan-Do-Check-Act*), che rappresenta un principio fondamentale e centrale di molti SGQ [14].

- *Plan* (Pianificare): stabilire gli obiettivi del sistema, i suoi processi e le risorse necessarie per raggiungere i risultati in conformità ai requisiti di qualità e alle politiche aziendali per identificare e indirizzare i rischi e le opportunità;
- *Do* (Fare): implementare ciò che è stato pianificato;

- **Check** (Controllare): verificare e misurare i processi e i risultati ottenuti confrontandoli con le politiche, gli obiettivi, i risultati e le attività pianificati in precedenza. All'interno della Società Affiliata, la riunione di revisione della direzione assicura che la gestione sia conforme alle GVP a livello territoriale;
- **Act** (Agire): agire, se necessario, migliorando le prestazioni [13].

Annualmente, la Società Affiliata organizza una riunione di revisione per analizzare i progressi annuali e l'andamento della conformità. Il risultato deve essere un piano formale di miglioramento della conformità alle GVP (*Compliance Improvement Plan*, CIP) per l'anno successivo. Il piano documenta le attività per il miglioramento del SGQ identificate durante la riunione. Gli elementi chiave del SGQ comprendono una politica sulla qualità, una serie di procedure SOP (*Standard Operating Procedures*) documentate e approvate, procedure per il controllo della qualità, indicatori chiave di rendimento (*Key Performance Indicators*, KPI), descrizioni dei ruoli lavorativi e piani di formazione del lavoro [14] (**Figura 2**).

Figura 2 Miglioramento Continuo - Plan, Do, Check, Act.



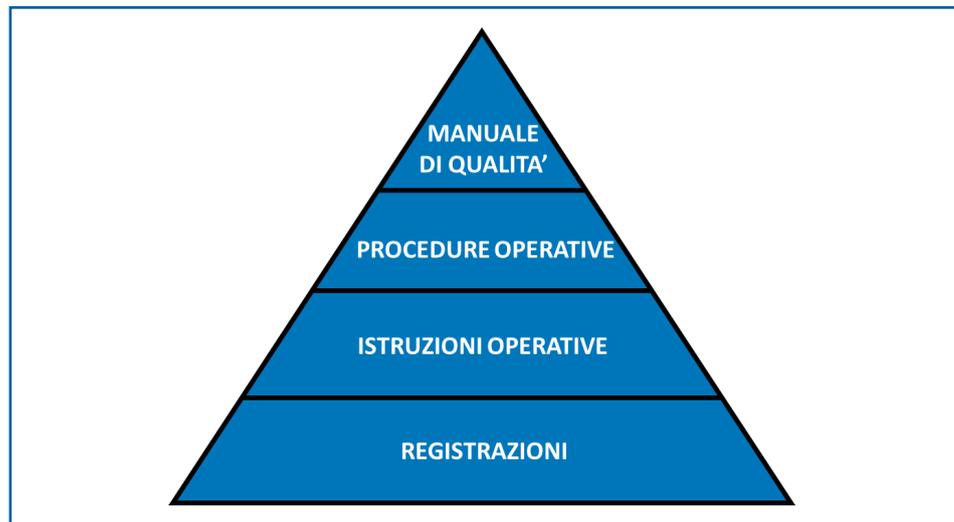
Manuale di Qualità di Farmacovigilanza

Tutti gli elementi, i requisiti e le disposizioni adottati nel sistema di qualità devono essere documentati in modo sistematico e ordinato in termini di politiche e di procedure scritte [11]. In un'azienda la documentazione del SGQ può essere vista come un modello gerarchico a quattro livelli, a partire dal Manuale di Qualità proseguendo con le procedure, le istruzioni operative e le registrazioni [15].

1. **Manuale di qualità** (MQ): il MQ è il documento principale che descrive i processi seguiti per ottenere, coerentemente, i requisiti di qualità e conformità e garantisce il miglioramento continuo dei processi del sistema. Inoltre, il MQ dovrebbe definire i livelli minimi accettabili per ciascuna azione e la frequenza dei controlli da effettuare [16].
2. **Procedure**: questi documenti rappresentano la base per l'addestramento e delle attività del personale di farmacovigilanza. Questi descrivono lo scopo, le modalità, i tempi e le responsabilità per la gestione degli ICSR (sottomissione a casa madre o a terze parti) [16]. Secondo gli standard ISO, il SGQ richiede delle procedure di qualità per i seguenti compiti: controllo dei documenti, controllo dei rapporti, audit interno, ispezione del prodotto non conforme, azioni correttive e preventive (CAPA: *Corrective Actions and Preventive Actions*).
3. **Istruzioni operative**: descrivono come eseguire una parte specifica di una funzione o di un'attività. Queste sono simili a una procedura, ma sono caratterizzati da un'attenzione maggiore e più dettagliata in merito a determinati compiti. L'istruzione operativa è obbligatoria e deve essere dipendente dalla procedura.
4. **Registrazioni**: queste sono necessarie per documentare che le politiche, le procedure e le istruzioni operative siano state seguite. Le registrazioni possono consistere in moduli da compilare, essere timbri di approvazione del prodotto o firme e date su un documento, ad esempio di un comunicato stampa. Queste vengono utilizzate

per fornire tracciabilità delle azioni eseguite, su un prodotto specifico o su un lotto di prodotti, forniscono informazioni e dati per le azioni correttive e se necessario un modo per il richiamo dei prodotti farmaceutici [15] (**Figura 3**).

Figura 3 La gerarchia a quattro livelli è stata stabilita come *best practice* per il proprio sistema di documentazione della qualità al fine di garantire una qualità adeguata a cascata attraverso l'organizzazione.



Lo scopo di questo lavoro è stato l'implementazione e la semplificazione dei nuovi flussi operativi per la gestione delle informazioni sulla sicurezza dei medicinali per uso umano, autorizzati nell'UE (*post-marketing*), generati con l'entrata in vigore delle buone pratiche di farmacovigilanza (GVP), Modulo VI, Revisione 2, 22 novembre 2017 in una Società Affiliata Italiana che ha la sede centrale a Cambridge, nel Regno Unito.

Metodi

Per raggiungere il nostro obiettivo di gestione delle informazioni sulla sicurezza dei farmaci durante un periodo critico, come quello dell'entrata in vigore delle GVP, Modulo VI, Revisione 2, 22 novembre 2017, ci siamo serviti di strumenti normativi di farmacovigilanza, come la legislazione europea e nazionale, la procedura operativa locale e globale, le comunicazioni e le istruzioni dell'EMA e dell'AIFA e infine il manuale di qualità GxP della Società Affiliata. Questo ci ha permesso di lavorare in completa conformità normativa e aziendale, gestendo al meglio le deviazioni dei flussi operativi generati in seguito all'implementazione del nuovo sistema EV. Di seguito sono elencati tutti gli strumenti utilizzati per il raggiungimento del nostro obiettivo:

- *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modulo VI, Revisione 2. Le linee guida si applicano ai medicinali per uso umano autorizzati nell'UE, ai medicinali omeopatici o a quelli a base di erbe, ad eccezione dei medicinali omeopatici autorizzati secondo la procedura speciale di registrazione semplificata che è dettagliata all'articolo 14, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 / CE [DIR Art. 16 (3) e Art 16g] e ai medicinali forniti nel contesto di un uso compassionevole come definito nell'articolo 83 (2) del Regolamento (CE) n. 726/2004, soggetti e senza pregiudizio, alle leggi nazionali applicabili degli Stati Membri dell'UE. A seconda dei casi, queste linee guida possono applicarsi anche al *named patient use* come definito dall'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 / CE. Lo scopo del Modulo VI delle GVP è quello di garantire che venga effettuato un monitoraggio continuo della sicurezza di un medicinale una volta che esso è stato introdotto sul mercato e che siano attuate tutte le azioni necessarie al fine di ridurre i rischi e aumentarne i benefici. Questo include la raccolta e la descrizione delle reazioni avverse ai farmaci durante tutto il ciclo di vita del medicinale, la segnalazione di ogni ADR alle autorità regolatorie e il successivo aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)/foglio illustrativo (FI) tramite rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR). I pazienti devono essere incoraggiati a segnalare le reazioni avverse ai loro medici o direttamente al titolare di AIC [5].

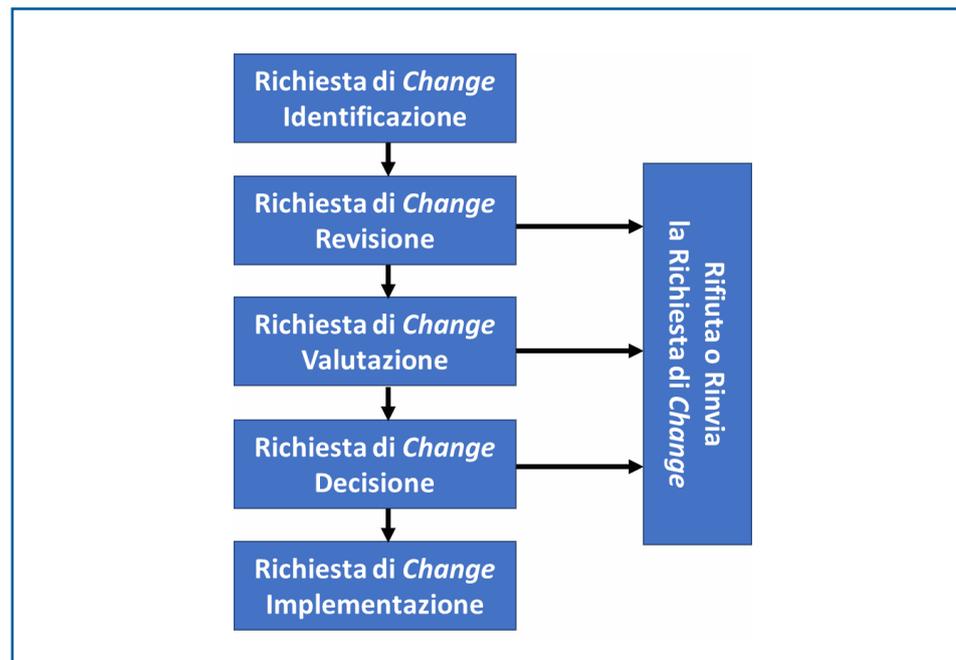
- Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015, articoli 22 e 23.
- EudraVigilance Go-Live Plan (comunicazione dell'EMA, 3 ottobre 2017: EMA/399493/2017).
- Comunicazioni dell'AIFA pubblicate sul sito il 18 ottobre 2017, il 13 novembre 2017 e il 22 novembre 2017.
- Procedure Operative Standard Locali e Globali della Società Affiliata.
- Manuale di Qualità GxP della Società Affiliata, il cui scopo è quello di documentare il Sistema di Gestione della Qualità utilizzato dalla Società Affiliata in modo da soddisfare i requisiti di qualità e di conformità e di assicurare una continua idoneità del prodotto e delle capacità dei processi *Good x Practices* (GxP). GxP è un'abbreviazione per le buone pratiche generiche, che si riferiscono alla serie di leggi, regolamenti e linee guida che governano varie aree della ricerca, dello sviluppo, dei test, della produzione e della distribuzione dei farmaci. Esempi di GxP includono: GLP - *Good Laboratory Practice*: Buone pratiche di Laboratorio; GCP - *Good Clinical Practice*: Buone pratiche cliniche; GMP - *Good Manufacturing Practice*: Buone pratiche di produzione; GDP - *Good Distribution Practice*: Buone pratiche di distribuzione; GVP - *Good Pharmacovigilance Practices*: Buone pratiche di farmacovigilanza. Le regole e le linee guida GxP assicurano che tutti gli aspetti del processo di sviluppo dei farmaci siano condotti secondo i migliori metodi, in modo tale da garantire sicurezza, efficacia e qualità dei prodotti farmaceutici.

Change Control

Il *Change Control*, come definito nel Manuale della Qualità della Società Affiliata, è in grado di supportare i cambiamenti come quelli che nascono da situazioni critiche, ad esempio una modifica nella normativa. Il *Change Control* è una delle principali attività di gestione della qualità. Le autorità regolatorie hanno molte aspettative e la documentazione dei cambiamenti è una di queste. La sfida è quella di sviluppare un sistema efficace per la gestione dei cambiamenti, ciò significa fare una valutazione e una pianificazione dell'impatto che la variazione potrà avere sui processi dell'azienda. Un *Change Control*, all'interno dei sistemi di Gestione della Qualità e dell'IT, è un termine generico che descrive il processo di gestione delle modifiche introdotte in un sistema controllato. Il *Change Control* dimostra alle autorità regolatorie che i sistemi validati rimangono sotto controllo durante e dopo le modifiche al sistema. I sistemi di *Change Control* sono gli obiettivi preferiti dalle ispezioni regolatorie poiché dimostrano chiaramente la capacità di un'organizzazione di saper controllare i propri sistemi. Le organizzazioni devono definire esplicitamente i loro processi per valutare le modifiche ai sistemi validati, dovrebbe esserci infatti un approccio ben definito e multidisciplinare per considerare gli effetti delle modifiche proposte. Alcune modifiche, ad esempio l'aggiunta di un campo dati a un modulo o a un report, potrebbero essere considerate modifiche minori; altre variazioni, come quella di cambiare il modo in cui un programma memorizza e organizza i dati, potrebbero comportare delle modifiche piuttosto estese. Prima di implementare i cambiamenti, le organizzazioni devono documentare i risultati attesi di queste modifiche, avere un piano di attuazione stabilito, testare la modifica e aggiornare qualsiasi documentazione di validazione esistente. Parte della definizione del processo di valutazione del *Change Control* dovrebbe includere i requisiti per l'implementazione di modifiche minori, maggiori e critiche. Ciò consente all'organizzazione di concentrare le risorse di validazione che devono essere proporzionate allo sforzo del cambiamento. Uno strumento utile per definire l'entità della rivalutazione è la valutazione del rischio. Il processo di valutazione del rischio può aiutare a determinare quali siano le sezioni del sistema che necessiteranno di ripetere i controlli esaminando i requisiti iniziali di validazione e valutando i nuovi rischi introdotti con le modifiche al sistema. Se la valutazione del rischio rileva solo una modifica minore o che non influenza i requisiti del sistema, sarà necessario solo eseguire dei test minimi sull'oggetto del sistema interessato per dimostrare che questo abbia mantenuto il suo stato validato. I cambiamenti più rilevanti potrebbero innescare delle modifiche critiche e quindi richiedere delle ulteriori rivalutazioni e l'intera riconvalida di un sistema. I passaggi tipici di un *Change Control* sono:

1. La *Richiesta*: la parte interessata che richiede formalmente una modifica deve fornire le informazioni rilevanti sulla natura della modifica. La richiesta viene inserita in un registro modifiche che raccoglie tutte le richieste e il loro stato (ad esempio: in attesa, approvato, rifiutato o differito).
2. La *Revisione*: la richiesta di modifica viene riesaminata per determinarne il suo impatto. Se necessario, possono essere richiesti ulteriori chiarimenti prima di decidere se è utile eseguire una valutazione dettagliata. La modifica proposta può essere rifiutata senza un'ulteriore valutazione e in questo caso verranno registrati i motivi del rifiuto e il soggetto interessato verrà informato.
3. La *Valutazione*: tutte le opzioni relative alla modifica vengono acquisite e valutate. L'impatto, dettagliato sui piani e sulla programmazione, viene stimato e una raccomandazione viene avanzata per approvare, respingere, rinviare o richiedere ulteriori informazioni.
4. La *Decisione*: la decisione viene comunicata al gruppo e alle parti interessate come indicato nel piano di gestione della comunicazione e nel piano di gestione della configurazione.
5. L'*Implementazione*: se una modifica è approvata prima che questa venga apportata ai prodotti esistenti o alle specifiche dei prodotti futuri, i piani e i programmi rilevanti verranno aggiornati (**Figura 4**) [17].

Figura 4 | passaggi principali di una procedura di *Change Control*.



Risultati e discussione

Nel nostro contesto, in seguito all'implementazione della nuova normativa, in accordo al Modulo VI delle GVP, Revisione 2, entrato in vigore il 22 novembre 2017, le segnalazioni di ADR relative alle segnalazioni non sollecitate o sollecitate che non rientrano nell'ambito della Direttiva 2001/20 / CE degli studi clinici, dovrebbero essere sottomesse elettronicamente all'*EudraVigilance Post-Authorisation Module* (EVP) dalle autorità competenti degli Stati membri e dai titolari di AIC. Pertanto, la Società Affiliata locale non è più tenuta a inviare le segnalazioni di ADR alle ANC o a inserirli nella RNF. La raccolta delle reazioni avverse è centralizzata verso EV che per i titolari di AIC rappresenta l'unico destinatario e l'archivio centrale per il rispetto degli obblighi regolatori in Europa. Nel nostro caso, come funzione di farmacovigilanza, abbiamo richiesto il *Change Control*, come un *Major Change*; si verifica quando una modifica potrebbe avere un potenziale impatto sulla Società, in questo caso la variazione necessita di una completa valutazione e documentazione. I documenti rilevanti da includere sono: la documentazione relativa al cambiamento, l'analisi del rischio del cambiamen-

to, la valutazione del cambiamento, l'approvazione della modifica, il monitoraggio del suo completamento/della sua attuazione, la chiusura del cambiamento e la valutazione del cambiamento attuato.

Abbiamo eseguito diverse azioni per adempiere ai requisiti di legge del Modulo VI delle GVP, Revisione 2, alle disposizioni alternative specificate nella Comunicazione dell'EMA del 3 ottobre 2017 [18], alle istruzioni fornite dall'AIFA, pubblicate sul sito web il 18 ottobre 2017 [19] e a quelle provenienti da Casa Madre. Il nostro *Change Control* ha previsto:

- a) il confronto tra il team di farmacovigilanza e Casa Madre;
- b) l'adeguamento del team di farmacovigilanza ai nuovi requisiti di conformità;
- c) la formazione di tutto il personale di farmacovigilanza in merito al *Change Control*;
- d) l'aggiornamento della procedura operativa standard (SOP) locale di farmacovigilanza sulla gestione delle segnalazioni spontanee ICSR e di quelle dei prodotti aziendali in fase di studio;
- e) l'aggiornamento delle procedure operative locali relative alla gestione dell'archivio (cartaceo o informatico), alla riconciliazione e al controllo di qualità delle attività di farmacovigilanza;
- f) l'aggiornamento degli accordi di scambio dei dati di farmacovigilanza locale con i partner commerciali e/o emendamenti per rispondere alla variazione dei requisiti regolatori legati alla segnalazione.

Tutte le azioni sopra elencate sono state il risultato di un lavoro tra le diverse funzioni locali e globali dell'azienda. Il *Change Control*, in merito alla gestione degli ICSR, ha previsto una deviazione dalla SOP. Infatti alcuni processi, presenti nella procedura standard per la gestione di ICSR della Società Affiliata, hanno subito un cambiamento con l'implementazione delle nuove funzionalità di EV, previste per il 22 novembre 2017. Con il *Change Control* abbiamo previsto una deviazione dai processi della SOP come qui di seguito descritto:

1. per le segnalazioni degli Eventi Avversi ricevuti dalla RNF non viene più richiesto di eseguire lo scarico giornaliero delle segnalazioni dalla RNF;
2. per le segnalazioni degli Eventi Avversi ricevuti dai Partner commerciali, sono stati definiti dei nuovi flussi per lo scambio delle segnalazioni di farmacovigilanza in accordo alle nuove funzioni;
3. per gli *Expedited Reporting* verso l'autorità regolatoria, il cambiamento nel processo prevede che non sia più necessario inviare le notifiche di ADR al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria del segnalatore o di inserirle nella RNF.

La trasmissione delle ADR gravi e non gravi viene effettuata a livello globale tramite E2B nel database EV come specificato nel DM 30 aprile 2015 (articolo 23) e nel Modulo VI delle GVP - Raccolta, gestione e invio delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse ai medicinali (Revisione 2). Per questo motivo, lo scarico giornaliero dei moduli CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) attraverso il database aziendale, come previsto dalla SOP riguardante la gestione degli ICSR, non viene più eseguito. La stessa procedura è applicabile a tutte le segnalazioni *post-marketing*, comprese quelle che derivano dal controllo della letteratura scientifica. Inoltre, il 22 novembre 2017, AIFA ha comunicato tramite il proprio sito web che la nuova versione di EV era attiva e ha pubblicato delle indicazioni per i titolari di AIC sul "*simplified electronic reporting*", a seguito del quale la Società Affiliata ha implementato delle modifiche delle azioni. A causa della particolare realtà italiana, nella quale non tutte le informazioni sulla sicurezza dei prodotti farmaceutici, inserite nel database della RNF, venivano inviate nel database di EV, abbiamo attuato delle "misure transitorie". Le "misure transitorie" hanno formalizzato le azioni intraprese dalla Società Affiliata per adempiere ai requisiti normativi locali. Per un periodo temporaneo, in virtù del processo di adattamento della RNF al formato ICH E2B (R3), alcune informazioni contenute nella RNF, come:

- Paziente: origine etnica, stato di gravidanza (Si/No), età gestazionale al momento della reazione e Identificativo scheda genitore;
- Reazione avversa: data esito (ad esclusione dei casi di decesso per i quali la data è trasmessa a EudraVigilance);

- Farmaco sospetto: data di scadenza, luogo della vaccinazione, numero dose/riciamo, ora somministrazione, la reazione avversa è stato il risultato di uno dei seguenti casi (Farmaci interagenti, Abuso/Usò improprio, Off label, Esposizione professionale, Overdose, Errore terapeutico);
- Errore Terapeutico: intera sezione;
- Altre sostanze usate: intera sezione;
- Valutazione nesso di causalità;

non venivano trasmesse a EV e i titolari di AIC potevano accedervi direttamente dalla RNF [19]. Come detto in precedenza, non tutte le informazioni inserite nella RNF venivano inviate e inserite in EV e per perseguire l'obiettivo della sorveglianza abbiamo deciso di monitorare la RNF acquisendo e inserendo queste informazioni nel database aziendale, in modo da raggiungere la completezza del caso. Successivamente le regole sono cambiate: il 15 maggio 2018 l'AIFA ha comunicato delle nuove modifiche alla RNF. In fase di inserimento o aggiornamento di una scheda di segnalazione, le informazioni:

- Paziente: origine etnica, stato di gravidanza (Si/No);
- Farmaco sospetto: data di scadenza, luogo della vaccinazione, altro luogo, ora somministrazione, Numero dose/riciamo;
- Errore terapeutico: Intera sezione;
- Altre sostanze usate: Intera sezione;

non sono più gestibili in forma strutturata nella RNF ma devono essere inserite (ove disponibili) in formato testo nel campo "Descrizione del caso"; in questo modo l'informazione è disponibile in EV e non è più necessario per i titolari AIC recuperare il caso dalla RNF. Inoltre le aziende farmaceutiche hanno accesso all'applicazione limitatamente alle seguenti funzioni:

- Visualizzazione: Singola Scheda - Elenco Schede;
- Utilità: Rubrica - Modifica dati personali;
- Gestione profili: Richiesta nuovo profilo.

Le funzioni di "Visualizzazione Scheda singola ed Elenco Schede" consentono all'Azienda Farmaceutica di ricercare qualsiasi scheda inserita in RNF (valida e non cancellata) e di visualizzare le seguenti informazioni:

- Codice RNF;
- Codice EV (WWID);
- Sender: Regione, Azienda Sanitaria;
- Receiver: Tipologia Denominazione, Indirizzo;
- Responsabile: Nome, Cognome.

In conseguenza delle variazioni apportate alla RNF a partire dal 15 maggio 2018, i titolari di AIC hanno la visibilità delle segnalazioni inserite nella RNF esclusivamente attraverso EudraVigilance [20]. Inoltre, per i casi che richiedono la notifica all'autorità regolatoria, che devono quindi essere inviati a EV, noi come Società Affiliata, comunichiamo al *Data Entry Site* (DES) della sede centrale la regione alla quale appartiene la fonte primaria indicando il numero del "codice della regione" o della "denominazione esatta della Regione"; questo è necessario poiché richiesto dalla nuova normativa che prevede che all'interno del database di EV ci sia un campo "Stato" da compilare con l'indicazione della regione (C.2.r.2.5 Stato o provincia del segnalatore - R3). Il DES può anche richiederci delle traduzioni in lingua inglese per le segnalazioni individuate in EV in lingua italiana, in questo caso noi inviamo e comunichiamo al DES le informazioni tradotte secondo le istruzioni che ci sono state fornite dalla sede centrale.

Per tutte le ragioni sopra esposte, l'implementazione della nuova legislazione ha prodotto diverse criticità locali che hanno reso impossibile avere pronta per il 23 novembre 2017 una nuova SOP aggiornata per la gestione degli ICSR. Terminata la fase transitoria di EV, implementata la normativa europea a livello nazionale, con la definizione delle nuove regole da seguire, siamo in grado di definire in modo preciso e completo nuovi processi e flussi operativi generati dal cambiamento e finalmente elaborare delle nuove procedure operative per la gestione delle informazioni sulla sicurezza.

Conclusioni

In conclusione, in questo lavoro abbiamo dimostrato come la presenza di un sistema di qualità di farmacovigilanza ci abbia consentito, nella Società Affiliata locale, di lavorare in ottemperanza alla normativa anche in presenza di una situazione critica e delicata, come quella di un cambio normativo, che ha prodotto una variazione significativa nei flussi operativi. Lo scopo ultimo del *Change Control* è quello di definire i nuovi flussi di lavoro, generati a seguito dell'implementazione della nuova legislazione e di produrre una nuova procedura per la gestione degli ICSR, nella quale le variazioni finali sono state considerate e incluse. In aggiunta, possiamo affermare che lavorare seguendo un sistema di qualità garantisce una migliore gestione degli ICSR, permette di lavorare in conformità, normativa e aziendale, assicurando dei migliori risultati nel rispetto delle tempistiche operative fondamentali soprattutto in presenza di situazioni critiche, nel nostro caso, un cambio normativo rivoluzionario a livello Europeo che ha avuto delle importanti ripercussioni a livello di farmacovigilanza locale e quindi aziendale.

Acronimi

ADR: *Adverse Drug Reaction*
 AIC: Autorizzazione all'Immissione in Commercio
 AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco
 ANC: Autorità Nazionale Competente
 CAPA: *Corrective Actions and Preventive Actions*
 DES: *Data Entry Site*
 EMA: Agenzia Europea per i Medicinali
 EV: EudraVigilance
 GVP: *Good Pharmacovigilance Practices*
 ICSR: *Individual Case Safety Report*
 IT: *Information Technology*
 RNF: Rete Nazionale di Farmacovigilanza
 SEE: Spazio Economico Europeo
 SGQ: Sistemi di Gestione della Qualità
 SOP: Standard Operating Procedures
 SQ: Sistema di Qualità

Bibliografia

- [1] Mammi M, et al. Pharmacovigilance in pharmaceutical companies: An overview. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013; 4 (Suppl. 1):S 33-S37.
- [2] European Medicines Agency, Pharmacovigilance, EudraVigilance: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp Ultimo Accesso 22 gennaio 2018.
- [3] QPPV Update, Published by the European Medicines Agency, Issue 3, pag 2, dicembre 2017
- [4] EMA, EMA/873138/2011 Rev2*, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VI - Collection, management and submission of reports of suspect adverse reactions to medicinal product (Rev2). Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/08/WC500232767.pdf. Ultimo accesso 22 gennaio 2018.
- [5] Decreto 30 aprile 2015: Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilita' 2013). (15A04666) (GU Serie Generale n.143 del 23-06-2015, articolo 23).
- [6] Decreto 30 aprile 2015: Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilita' 2013). (15A04666) (GU Serie Generale n.143 del 23-06-2015), articolo 22.
- [7] De Carli G. Quality Assurance e Farmacovigilanza. PARTE II. Quality Assurance in Pharmacovigilance (ii). *GIFF* 2015; 7(1): 27-35.
- [8] Directive 2001/83/EC, 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal L* - 311, 28/11/2004, p. 67-128.
- [9] Commission Implementing Regulation (EU) N. 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. Disponibile al sito: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2012_520/reg_2012_520_en.pdf. Ultimo Accesso 22 gennaio 2018.
- [10] EMA, EMA/541760/2011, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module I - Pharmacovigilance systems and their quality systems. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129132.pdf Ultimo accesso 22 gennaio 2018.
- [11] Lanati A. Qualità in biotech e pharma - gestione manageriale dei processi dalla ricerca ai suoi prodotti. Ed. Springer 2009.
- [12] ISO-9001/2015. Disponibile al sito: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:en>. Ultimo Accesso 22 gennaio 2018.
- [13] Continuous Improvement - Plan, Do, Check, Act. Disponibile al sito: <http://www.qualityandproducts.com/2009/04/24/continuous-improvement-plan-do-check-act/>. Ultimo Accesso 22 gennaio 2018.

-
- [14] 9001 Quality Management System Documentation Structure. Disponibile al sito: <https://systemdocuments.wordpress.com/2014/11/19/9001-quality-management-system-documentation-structure/> Ultimo accesso 22 gennaio 2018.
- [15] De Carli G. Quality Assurance e Farmacovigilanza. PARTE I. Quality Assurance in Pharmacovigilance (i). GIFF 2014; 6(4): 5-16.
- [16] Change control. Disponibile al sito: <https://www.apm.org.uk/body-of-knowledge/delivery/scope-management/change-control/> Ultimo accesso 22 gennaio 2018.
- [17] EMA, EudraVigilance Go-Live Plan. EMA/399493/2017, Revision 1, 13 october 2017. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/09/WC500235774.pdf. Ultimo Accesso 22 Gennaio 2018.
- [18] AIFA, "Novità europee e italiane in tema di farmacovigilanza: Il New Eudravigilance System e il conseguente impatto a livello nazionale", 18 ottobre 2017. Disponibile al sito: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/2017-10-24_NewEV.pdf Ultimo Accesso 22 gennaio 2018.
- [19] AIFA, "Precisioni AIFA alle aziende titolari di AIC sul "simplified electronic reporting", 22 novembre 2017.
- [20] AIFA, "Comunicazione agli utenti sul rilascio di nuove modifiche apportate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza", 15 maggio 2018.



GVP MODULO VI REVISIONE 2 E GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI SPONTANEE: ANALISI DELL'IMPATTO E DELL'IMPLEMENTAZIONE DELLE NUOVE LINEE-GUIDA PRESSO LA LOCAL SAFETY UNIT DI ROCHE

GVP module VI revision 2 and management of spontaneous reports: analysis of the impact and implementation of the new guidelines at Roche Local Safety Unit

Giulia Chiara Gazzoli, Claudia Villa¹, Lisa Stagi¹

Progetto di stage svolto presso ¹ Roche S.p.A., Monza (MB)

Keywords

GVP module VI revision 2
EudraVigilance database
AIFA
Affiliate
ICSRs management

Abstract

Background On 22nd November, the delivery of GVP module VI revision 2 and of the new version with full functionality of the EudraVigilance database determined a substantial change in reporting rules in the European Countries. Major changes concern Individual Case Safety Reports (ICSRs) submission rules, follow-up management, duplicate identification, and definition of different access levels for stakeholders. Concerning Marketing Authorization Holders, the consequence is a need to change procedures, considering the specific national reporting process and national implementation of the guidelines, but also company processing rules.

Aim This work describes and analyses the impact of the new version of GVP module VI on everyday work at the Italian Local Safety Unit of Roche Pharmaceutical, focusing on post-marketing reports. The main purpose is to describe how an Affiliate can comply with the new guidelines, AIFA reporting rules, and with company's Headquarter requirements.

Methods and Results The transitory updates made up to local supporting reference documents in the period of adjustment and their effectiveness are described with the aim to develop and implement a final version of them.

Discussion In the first month after the implementation of the new guidelines, we analysed the consequence of the implementation of the new guidelines at a national level and we performed an impact assessment. We defined new processes to keep an oversight on the reports submitted by the National Health Authority and to define when and how to request follow up information. The issues and findings noticed have been shared with Headquarter.

Introduzione

Il 22 maggio 2017 il Management Board dell'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicines Agency*, EMA) ha annunciato che il database di EudraVigilance (EV) aveva raggiunto la piena funzionalità e che il sistema rispettava le specifiche

Corrispondenza: Giulia Chiara Gazzoli. E-mail: giuliachiara.gazzoli@studenti.unimi.it

previste dall'articolo 24(2), primo sottoparagrafo del Regolamento EC n.726/2004. Di conseguenza, entro sei mesi le disposizioni transitorie sarebbero state sostituite dal sistema elettronico semplificato di sottomissione [1]. Allo stesso tempo, la gestione e la sottomissione delle segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci (*Individual Case Safety Reports*, ICSR) è cambiata, come evidenziato nella revisione 2 del modulo VI delle *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) [2], entrata in vigore il 22 novembre 2017.

Il modulo VI delle GVP, considerando le nuove funzionalità di EudraVigilance, prevede aggiornamenti non solo nelle regole di sottomissione e nelle modalità elettroniche di sottomissione, bensì fornisce anche nuove linee guida nella gestione delle richieste di follow-up e nella ricerca dei duplicati. Pubblicato la prima volta nel 2012 [3], il modulo VI del GVP si rifà alle specifiche legali della Direttiva 2001/83/EC e del Regolamento (EC) n.726/2004. Si organizza in tre sezioni e sette appendici:

VI.A. Introduzione

VI.B. Strutture e processi

VI.C. Operazioni del network europeo

VI. Appendice 1 Processi per le richieste di follow-up delle segnalazioni (ICSR)

VI. Appendice 2 Guida dettagliata al monitoraggio della letteratura medica

VI. Appendice 3 Modalità di sottomissione degli ICSR in Europa

VI. Appendice 4 Sottomissione degli ICSR all'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)

VI. Appendice 5 Nullificazione dei casi

VI. Appendice 6 Monitoraggio della qualità degli ICSR trasmessi per via elettronica

VI. Appendice 7 Rilevazione dei duplicati e gestione degli ICSR

Comprende, inoltre, un addendum: Linee-guida per le *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) - Modulo VI Addendum I - Gestione dei duplicati delle segnalazioni di sospetta reazione avversa.

La normativa si basa sulle linee-guida della farmacovigilanza E2A, E2B e E2D dell'*International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) e riguarda la "raccolta, registrazione e sottomissione delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse associate a prodotti medicinali per uso umano" [2]. La gestione delle segnalazioni spontanee che non richiedono la sottomissione come ICSR (per esempio report che riguardano casi di overdose, abuso, misuse o errori medici che non hanno provocato eventi avversi e che devono essere raccolti solo per il *Periodic Safety Update Report* - PSUR) non è incluso nel modulo VI.

Con l'introduzione della Revisione 2 del modulo VI e della nuova versione di EudraVigilance è stato necessario per i titolari di AIC e per le Autorità Nazionali Competenti modificare le procedure per la raccolta e gestione delle segnalazioni spontanee.

Di seguito sono evidenziati i cambiamenti più rilevanti che hanno un impatto nella gestione delle segnalazioni spontanee riguardanti i prodotti con AIC in merito alla sottomissione degli ICSR, rilevazione e gestione dei duplicati, richieste di follow-up, *policy* di accesso a EudraVigilance.

Sottomissione degli ICSR

A partire dal 22 novembre, i titolari di AIC e le Autorità Nazionali Competenti devono sottomettere tutti i casi validi, sia i gravi che i non gravi (esclusi i casi non gravi da Paesi al di fuori dell'Area Economica Europea, EEA) direttamente a EV: i report saranno validati e rivisti per qualità e integrità, e, se necessario, potranno essere apportate delle correzioni da parte di chi ha inviato il caso stesso. È importante notare che il *gateway* di EV accetta ora anche le segnalazioni sottomesse nel nuovo formato ISO ICH E2B(R3) così come i report in formato ICH E2B(R2) fino a una data non ancora precisata, e tutti i report in ICH E2B migreranno nel nuovo formato.

Per i Paesi europei, i titolari di AIC non dovranno più sottomettere le segnalazioni alle Autorità Nazionali Competenti (ANC) ma solo a EudraVigilance. Le ANC verranno informate in merito alle sospette reazioni avverse ricevute dai titolari di AIC nello stesso Paese mediante un messaggio di *re-routing* da EV, in accordo alla

Guida di Implementazione degli ICSR (EMA/51938/2013). Inoltre, i titolari di AIC non riceveranno più notifica dalle ANC riguardo gli ICSR riportati direttamente dal segnalatore all'Autorità stessa, ma potranno reperire le informazioni da EV mediante la nuova funzionalità implementata di download. La funzione di download permette ai titolari di AIC di rispettare gli obblighi legali di monitorare i dati disponibili in EV e di informare EMA o l'ANC dei segnali di sicurezza identificati (EMA/759287/2009).

Un aspetto importante è che non tutti i dati della segnalazione sono accessibili ai titolari di AIC, in accordo alla *policy* di Accesso a EudraVigilance per i Medicinali a Uso Umano (*EudraVigilance Access Policy for Medicines for Human Use* [4]).

La trasmissione delle segnalazioni al database dell'Organizzazione Mondiale della Sanità non è più di competenza delle ANC, ma di EMA stessa: una volta a settimana tutti i report già validati che riguardano sospette reazioni avverse avvenute nei Paesi EEA vengono estratti (in accordo a EMA/759287/2009) e sono trasmessi elettronicamente al WHO nel formato ICH-E2B(R3). Questo rafforzerà la collaborazione tra le due organizzazioni. In seguito ad una validazione da parte del WHO, viene generato un codice di stato per ogni ICSR che indica se ci sono aspetti tecnici da risolvere.

Alla fine del processo, le segnalazioni sono raccolte nel database del Centro di Collaborazione del WHO e sono disponibili per l'analisi del segnale.

Identificazione e gestione dei duplicati

Quando si sottometta una segnalazione c'è sempre la possibilità che venga generato un duplicato: nell'Appendice 7 della revisione 2 del modulo VI delle GVP sono presentati diversi scenari per illustrare in quali fasi può essere rilevato un duplicato e come può essere gestito.

1. Duplicati sottomessi dallo stesso mittente (titolare di AIC o ANC) e identificati da EMA (**Figura 1.A**).
2. Duplicati sottomessi dallo stesso mittente e identificati dal mittente stesso (**Figura 1.B**).
3. Duplicati sottomessi da diversi mittenti (titolare di AIC e/o ANC) e identificati da EMA (**Figura 1.C**).
4. Duplicati sottomessi da diversi mittenti e identificati da uno dei mittenti (**Figura 1.D**).

Non rientra negli obiettivi di questo progetto la rilevazione di duplicati durante la gestione del segnale (GVP modulo VI.App.7.5), in quanto quest'ultima non è un'attività di competenza delle Affiliate.

Quando identificati e confermati, i duplicati saranno uniti da EMA con la creazione di un Master case o verranno nullificati dal mittente.

Richiesta di follow-up

Per permettere una buona analisi clinica del caso, è importante avere una segnalazione completa di tutte le informazioni significative. Come previsto dal modulo VI delle GVP, il personale sanitario e i pazienti possono venir contattati per adempire all'Articolo 102(c) e (e) della Direttiva 2001/83/EC [DIR Art 107a(1)] [2].

Nella nuova versione del modulo VI viene data una maggiore importanza alla specificazione dell'età del paziente/classe d'età, informazione che può permettere di stratificare i dati e definire un profilo rischio/beneficio per età. Viene affermato che questa è un'informazione da richiedere nel caso in cui non sia stata fornita inizialmente (*"Devono essere fatti tentativi ragionevoli di follow-up per ICSR in cui l'informazione sull'età del paziente o fascia d'età non è fornita inizialmente dalla fonte primaria"* [2]). Come in precedenza, le informazioni di follow-up significative devono essere sottomesse secondo le tempistiche appropriate.

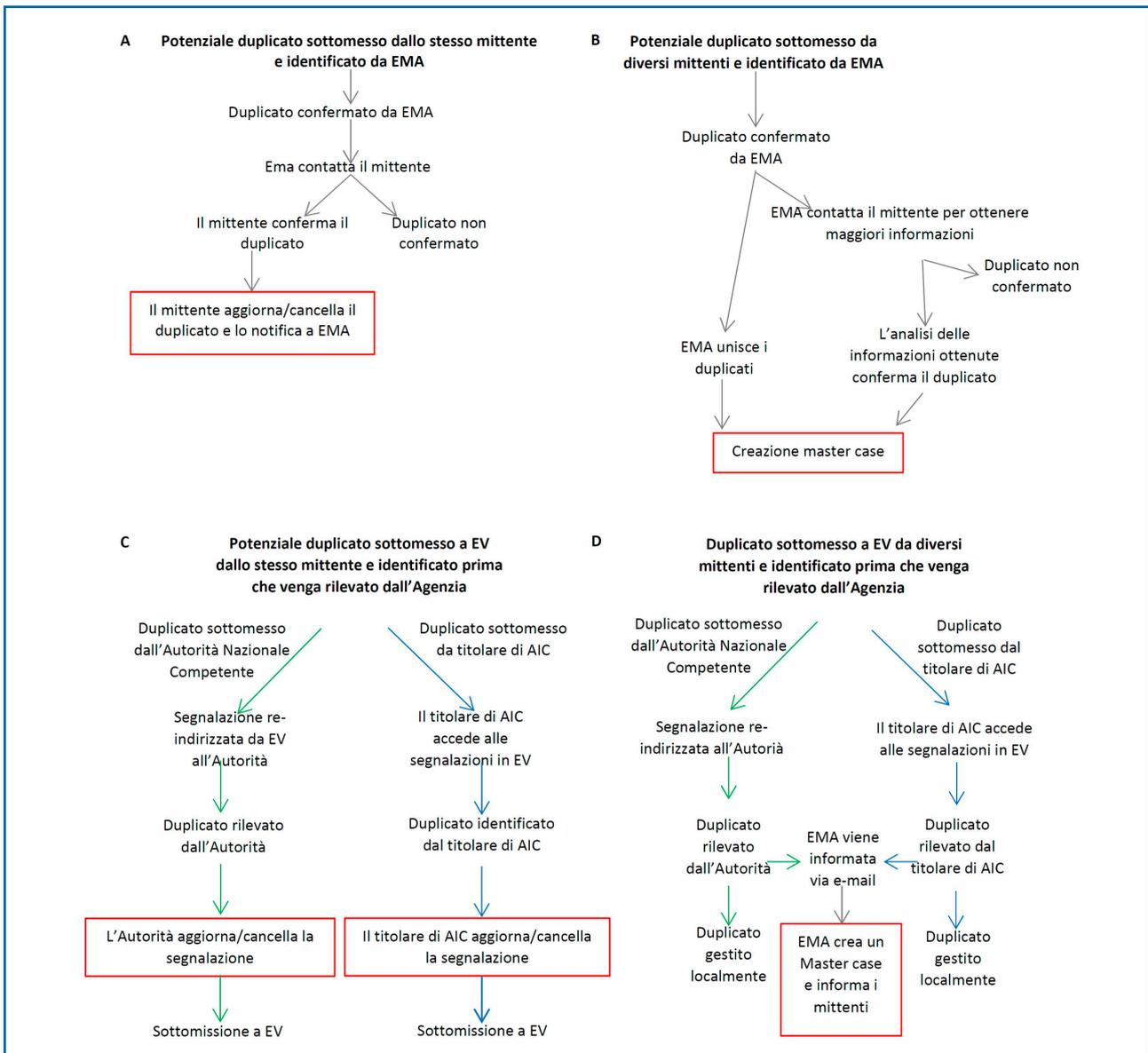


Figura 1 Flusso delle azioni in seguito alla rilevazione di un duplicato. **A e B:** duplicato rilevato dall'Agenzia; **C e D:** duplicato rilevato dal/dai mittente/mittenti.

In merito alle segnalazioni sottomesse dai titolari di AIC e re-indirizzate alle ANC, l'Autorità può sollevare richieste di follow-up ai titolari di AIC [DIR Art 107a(2)], come era già previsto, se:

- sono necessarie informazioni addizionali importanti per la valutazione del caso o per la riconciliazione;
- nell'ICSR sono presenti dati inconsistenti e sono necessarie maggiori informazioni;
- sono necessarie maggiori informazioni per la validazione del segnale, la valutazione di aspetti di sicurezza, la valutazione di uno PSUR o la conferma di un problema di sicurezza per un piano di gestione del rischio.

Il principale cambiamento introdotto dalla revisione 2 riguarda la gestione dei follow-up da parte dei titolari di AIC: per le segnalazioni rese accessibili mediante EV, è possibile richiedere informazioni addizionali solo se necessario, in specifiche situazioni e fornendo una giustificazione. Come riportato chiaramente, “non è prevista una richiesta di follow-up di routine per i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio” [2].

Policy di Accesso a EudraVigilance

Il 22 novembre 2017 è diventata effettiva anche la *Policy* di Accesso a EudraVigilance revisionata [4]. Questa soddisfa la Legislazione Europea di Protezione dei Dati Personali (Regolamento (EC) n. 45/2001 e Direttiva 95/46/EC). Tale *policy* specifica i dati delle segnalazioni accessibili, definendo sei gruppi di parti interessate e tre livelli di accesso. Ogni gruppo è assegnato a un livello di accesso, il quale a sua volta determina il numero di campi della segnalazione visibili (**Tabella 2**). È importante notare che l'accesso dipende anche dal tipo di segnalazione: Segnalazione spontanea, Segnalazione da studio, Altro, Non disponibile al mittente.

Le parti interessate sono:

- *Gruppo I*: Autorità Regolatorie dei Medicinali nei Paesi membri dell'EEA, Commissione Europea e EMA;
- *Gruppo II*: Personale sanitario e il Pubblico;
- *Gruppo III*: Titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio;
- *Gruppo IV*: Accademie;
- *Gruppo V*: WHO-Centro di Monitoraggio di Uppsala;
- *Gruppo VI*: Autorità Regolatorie dei Farmaci in Paesi terzi.

I livelli di accesso sono descritti nella **Tabella 1**.

Tabella 1 Livelli di accesso. Modificato da *European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use*, EMA/759287/2009 Rev2.

Livello di accesso	Descrizione
Livello 1	Sottoinsieme pubblico di elementi degli ICSR con principale attenzione a: • Gruppi delle parti interessate II, III, IV, V e VI.
Livello 2A	Sottoinsieme esteso di elementi degli ICSR con principale attenzione a: • Gruppo delle parti interessate III per portare a compimento gli obblighi in ambito di farmacovigilanza; • Gruppo delle parti interessate IV per promuovere direttamente la salute pubblica e il lavoro, con l'obiettivo di migliorare le procedure per la protezione della salute pubblica.
Livello 2B	Sottoinsieme esteso di elementi degli ICSR include le narrative dei casi con principale attenzione a: • Gruppo delle parti interessate III per validare il segnale.
Livello 2C	Sottoinsieme esteso di elementi degli ICSR con principale attenzione a: • Gruppi delle parti interessate V e VI così da incoraggiare la protezione della salute pubblica fuori dall' Area Economica Europea.
Livello 3	Tutti gli elementi degli ICSR senza restrizioni con principale attenzione a: • Gruppo delle parti interessate I considerando i loro ruoli e le responsabilità per la protezione della salute pubblica; • Gruppo delle parti interessate III per adempire ai loro obblighi in farmacovigilanza sulla base degli ICSR che il titolare di AIC ha inviato a EudraVigilance o degli ICSR riscontrati nelle attività di monitoraggio della letteratura scientifica eseguita dall'Agenzia in accordo all'articolo 27 del Regolamento (EC) n. 726/2004.

Tabella 2 Numero di dati degli ICSR del formato ICH E2B(R3) accessibili ai portatori di interesse. Da *European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use* EMA/759287/2009 Rev2.

Sezioni ICSR Guida di implementazione ICSR ICH E2B (R3)	Totale	Gruppo I	Gruppo II-VI	Gruppo III & IV	Gruppo III	Gruppo III	Gruppo V e VI
		Livello 3	Livello 1	Livello 2A	Livello 2B	Livello 3*	Livello 2C
C.1 Identificazione della segnalazione	20	20	3	18	18	20	16
C.2.r Fonte primaria dell'informazione	15	15	4	4	4	15	4
C.3 Informazioni sul mittente del caso	16	16	3	3	3	16	3
C.4.r Riferimento(i) di letteratura	2	2	1	1	1	2	1
C.5 Identificazione dello studio	6	6	4	5	5	6	5
D. Caratteristiche del paziente	96	96	4	87	87	96	16
E.i Reazione(i)/Evento(i)	21	21	11	21	21	21	18
F.r Risultati dei test e delle procedure rilevanti per le analisi del paziente	13	13	0	13	13	13	0
G.k Informazioni sul(i) farmaco(i)	76	76	23	72	72	76	71
H. Sintesi della narrativa del caso e ulteriori informazioni	7	7	0	4	7	7	0
Totale finale	272	272	53	228	230	272	134

* ICSRs che il titolare di AIC ha inviato a EudraVigilance o ICSR che derivano dal monitoraggio della letteratura medica eseguito dall'Agenzia ai sensi dell'Articolo 27 del Regolamento (EC) n. 726/2004.

In accordo a questa *policy*, i titolari di AIC non hanno accesso ai campi a testo libero, come la descrizione della(e) reazione(i) e la narrativa. Questo può rappresentare un limite per l'analisi della segnalazione stessa, considerando che spesso informazioni aggiuntive sono riportate in questi campi.

Considerando l'Italia e le segnalazioni sottomesse al database dell'Autorità Italiana del Farmaco (*Rete Nazionale di Farmacovigilanza*, RNF), è presente un ulteriore livello di complessità. Per garantire la possibilità di avanzare richieste di follow-up, i titolari di AIC hanno accesso alle schede di segnalazione della RNF [5] ma solo ai seguenti campi:

- Sezione “*Informazioni sul Paziente*”: sesso, età, data dell'evento avverso, origine etnica, stato di gravidanza, stato della gravidanza al momento dell'evento avverso.
- Sezione “*Evento Avverso*”: evento avverso con la codifica MedDRA, serietà, esito;
- Sezione “*Prodotto Sospetto*”: principio attivo/specialità medicinale sospetta, data di scadenza, sito di vaccinazione, dechallenge, azioni intraprese in risposta all'evento avverso, l'evento avverso è la conseguenza di (abuso, off label, overdose, ecc.), ri-somministrazione del prodotto, rechallenge;
- Sezione “*Medication Error*”;
- Sezione “*Prodotti Concomitanti*”: solo il prodotto concomitante;
- Sezione “*Altri prodotti*”;
- Sezione “*Reporter*”: fonte, ASL con regione e specifica dell'autorità sanitaria, destinatario, mittente.

Il titolare di AIC non ha accesso alle seguenti informazioni: Esami di laboratorio, Storia medica e Condizioni concomitanti; Sintesi del caso; Allegati [5].

Lo scopo di questo progetto è stato di descrivere le azioni intraprese presso la *Local Safety Unit* Italiana di Roche Pharmaceutical nel primo mese dopo il 22 novembre, focalizzandosi sui report post-marketing: verranno descritti i processi messi in atto nel periodo di transizione per rispettare le richieste di EMA, AIFA e di Casa Madre, e verranno discusse le principali questioni emerse. L'analisi dell'efficacia dei provvedimenti transitori adottati verrà usata come punto di partenza per sviluppare una versione finale dei documenti di riferimento.

Metodi e risultati

Per evidenziare l'impatto delle nuove linee guida e del sistema del *simplified electronic reporting* sul lavoro giornaliero presso la *Local Safety Unit* italiana di Roche Pharmaceuticals, verranno descritte le attività svolte prima del 22 novembre e i cambiamenti apportati dopo il 22 novembre in linea con le richieste di AIFA e di Casa Madre. Prima del 22 novembre 2017, si eseguiva l'accesso ogni giorno nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza per scaricare i report inerenti i nostri prodotti, sottomesse dal reporter al Responsabile Locale di Farmacovigilanza e quindi inseriti in RNF. Per quelle segnalazioni riguardanti i prodotti inseriti in Rete con il loro nome commerciale, ricevevamo notifica via e-mail nella casella di posta certificata. Ricercavamo quindi i casi, sia gli iniziali che gli aggiornamenti, in RNF e li scaricavamo. Per quegli ICSR riguardanti prodotti inseriti solo per principio attivo non ricevevamo alcun tipo di avviso e quindi due volte al giorno accedevamo alla lista dei casi inseriti in Rete per principio attivo e scaricavamo le segnalazioni. Tutti i report venivano quindi processati nel database aziendale (ARISg).

In merito alle richieste di follow-up, per tutte le segnalazioni si valutava se fosse necessario richiedere informazioni aggiuntive al reporter. I dati da richiedere erano specificati in una Procedura Operativa Standard (*Standard Operating Procedure*, SOP) Globale e in una Locale (che teneva in considerazione le particolarità nazionali), dove venivano presentati anche il numero di solleciti da inviare in base alla serietà e prevedibilità degli eventi avversi. Le informazioni generalmente richieste riguardavano il numero di lotto dei farmaci biologici, i dosaggi dei prodotti sospetti, la forma farmaceutica, le date di terapia, la data di inizio e di risoluzione degli eventi avversi. Nei casi di STIAMP (*Sospetta Trasmissione di Agente Infettivo tramite Prodotto Medicinale*, *Suspected transmission of Infectious Agent via Medicinal Product*), di specifiche coppie farmaco-evento avverso o di eventi avversi non farmaco-specifici per i quali Roche ha in atto Misure di Minimizzazione del Rischio (per esempio PML, malignità) si inviava l'appropriato questionario guidato strutturato da Casa Madre per ottenere infor-

mazioni. Casa Madre stessa identificava i casi di questo genere e creava una lista che ogni affiliata scaricava. Con le risposte ottenute, i casi venivano aggiornati in database. Per tutte le segnalazioni, sia quelle scaricate dalla RNF sia quelle ricevute direttamente da Roche, si generava un CIOMS che, dopo valutazione e se necessario, veniva sottomesso al Responsabile Locale di Farmacovigilanza per aggiornare il report in RNF. Se l'affiliazione del reporter non era nota, la segnalazione veniva sottomessa nel database della RNF da Roche stessa. Queste procedure erano in accordo al Decreto Ministeriale 30 aprile 2015 [6].

Durante il periodo di transizione definito da EMA dall'8 novembre al 21 novembre non è stato necessario adottare particolari misure in merito alla processazione dei casi, le richieste di follow-up e le sottomissioni di CIOMS.

Il 22 novembre 2017 è diventata effettiva una nuova SOP per la gestione degli ICSR: i report ricevuti tramite RNF sono esclusi dal campo di applicazione di questo documento in quanto, con l'entrata in vigore della nuova linea-guida e del *simplified electronic reporting*, i report sottomessi dalle ANC sono ricevuti tramite EV e gestiti dal Team Globale. Abbiamo adottato delle misure transitorie per adeguarci ai nuovi obblighi mentre venivano valutate le implicazioni pratiche e l'implementazione a livello nazionale del *simplified electronic reporting*. A partire dal 22 novembre ogni giorno Casa Madre effettua lo scarico da EVWEB (l'applicazione web di EV per la sottomissione elettronica e la gestione degli ICSR) di tutte le segnalazioni sottomesse nei Paesi europei dalle ANC che riguardano prodotti e principi attivi Roche e i report sono processati in database dal Team Globale. È possibile accedere al listato di segnalazioni di pertinenza dell'Affiliata per mezzo di un'applicazione del nostro database. Possiamo anche monitorare le segnalazioni italiane che sono state sottomesse da Roche per mezzo di un elenco generato mediante una funzione del database.

Per quanto riguarda la Rete Nazionale, AIFA ha annunciato che i titolari di AIC 'possono' accedere al database [7]: questo significa che non c'è alcun tipo di obbligo legale. Le segnalazioni riguardanti principi attivi e prodotti medicinali Roche sono ancora visualizzabili in Rete ma, in quanto titolari di AIC, non possiamo caricare nella Rete dei casi e aggiungere osservazioni alle segnalazioni già presenti in RNF. Inoltre, i titolari di AIC non hanno accesso alle osservazioni e all'elenco delle modifiche apportate ai casi. Tuttavia, fino al 31 dicembre è stato possibile aggiornare e nullificare le segnalazioni sottomesse prima del 21 novembre.

Tutti i giorni scarichiamo il listato dei casi dalla RNF e quindi verificiamo se tutte le segnalazioni sottomesse dall'Autorità Regolatoria sono state processate nel nostro database. Per svolgere questa attività, effettuiamo una ricerca per *World Wide Unique Case Identification Number-WWID*. Si noti che le segnalazioni sono inviate a EV in formato E2B (R3) che non può migrare in modo diretto al nostro database.

Stiamo svolgendo questa attività di riconciliazione per dovuta diligenza e per monitorare possibili problemi nel flusso delle informazioni tra titolari di AIC, RNF e EV.

È importante sottolineare che non tutti i campi della scheda della RNF migrano a EV. Infatti, AIFA il 22 novembre 2017 ha annunciato che, a causa del processo di migrazione dal formato ICH E2B(R3), le seguenti informazioni non saranno inviate a EudraVigilance, probabilmente fino alla fine del 2018 [7]:

- *Paziente*: origine etnica, stato di gravidanza, età gestazionale al momento della reazione e identificativo scheda reazione;
- *Reazione avversa*: data dell'esito (trasmessa solo per i casi di decesso);
- *Farmaco sospetto*: data di scadenza, luogo della vaccinazione, numero dose/ricambio, ora di somministrazione, la reazione avversa è stata la conseguenza di (farmaci interagenti, abuso/uso improprio, off label, esposizione professionale, overdose, errore terapeutico);
- Intero campo *Errore terapeutico*;
- *Altre sostanze usate*;
- *Valutazione nesso di causalità*.

AIFA ha inoltre comunicato che i *master case* creati da EMA non saranno ricevuti/gestiti e che gli allegati, come le cartelle cliniche, non saranno inviate a EV.

Inoltre, riguardo le segnalazioni della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, nelle prime settimane dopo l'implementazione del sistema del *simplified electronic reporting*, ab-

biamo notato che la sezione a testo libero *Riassunto del caso* era visibile scaricando i follow-up delle schede di Rete il cui caso iniziale era stato sottomesso prima del 22 novembre. Questa è un'informazione che i titolari di AIC non potrebbero visualizzare scaricando le segnalazioni da EV, in accordo alla *policy* di accesso.

Per supervisionare le schede scaricate da RNF e da EV, abbiamo impostato una tabella di monitoraggio nella quale evidenziamo i seguenti dati:

- Numero della scheda RNF
- WWID
- Tipo di report
- Data di insorgenza della reazione
- Età
- Sesso
- Serietà
- Esito
- Reazione avversa
- Principio attivo
- La segnalazione riguarda (prodotto medicinale/principio attivo)
- Altri prodotti medicinali/principi attivi
- Fonte
- Data
- Data di aggiornamento
- Informazioni non migrate a EV
- Codice identificativo della segnalazione nel database (Numero di Riferimento Locale, *Local Reference Number* - LRN)
- Persona della *Local Safety Unit* responsabile dell'attività
- Commenti

Viene qui presentato un esempio dell'attività riferendosi ad un caso sottomesso dall'Autorità Italiana del farmaco il 29 Novembre. Il giorno stesso si accede alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza e viene scaricato l'elenco delle segnalazioni sottomesse dalla RNF in quella data, sia i casi iniziali (**Figura 2A**) che gli aggiornamenti (**Figura 2B**). Si visualizzano le singole segnalazioni e si verifica se i campi che non migrano in EV sono stati compilati nella scheda di Rete (**Figura 3**). In questo caso, sono state inserite informazioni circa l'esito dell'evento avverso e la data di scadenza del farmaco.

The image displays two screenshots of a web application interface titled "Ricerca Segnalazioni per P.A.". Both screenshots show the same search criteria: "Elabora schede relative a reazioni insorte (gg/mm/aaaa): da: [] / [] / [] a: [] / [] / []", "Elabora schede inserite (gg/mm/aaaa): da: 29 / 11 / 2017 a: 29 / 11 / 2017", and "Elabora schede aggiornate (gg/mm/aaaa): da: [] / [] / [] a: [] / [] / []". The "Elaborazione Schede:" section has radio buttons for "Tutte" (selected), "Solo Letteratura", and "Escluso Letteratura". Below this is a search bar for "Principi Attivi:" with a search icon and a close icon. At the bottom, there are two buttons: "visualizza" and "pulisci schermo".

A

B

Figura 2 Interfaccia per la ricerca dei casi iniziali (**A**) e dei follow up (**B**) per data.

Figura 3 Esempio di scheda di Rete sottomessa a EV dalla RNF il 29 novembre 2017. In evidenza le informazioni che non migrano in EV.

ANTEPRIMA	
Codice RNF	440 [REDACTED]
Codice EV (WWID)	IT-MINISAL02 [REDACTED]
Tipo Segnalazione	Spontanea
Inserita il	29/11/2017
Utenza	[REDACTED]
Data Ultimo Aggiornamento	NON DISPONIBILE
Utenza Ultimo Aggiornamento	NON DISPONIBILE
Dati del Paziente	
Sesso	F
Età	
Data Insorgenza Reazione	29/09/2017
Origine Etnica	
Stato di Gravidanza	
Età Gestazionale al Momento della Reazione	
Reazione Avversa	
Reazioni Avverse:	
10003988 - Dolore alla schiena - p.term: Dolore dorsale	
Gravità della Reazione	NON GRAVE
Esito	RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL 29/09/2017
S.M./P.A. Sospetti	
Specialità medicinale	A
Data di Scadenza	31/01/2021
Sede della Vaccinazione	
Azioni Intraprese	
Miglioramento dopo le Azioni Intraprese	
Le Reazioni Avverse Sono il Risultato di	
Ripresa del Farmaco	
Ricomparsa dei Sintomi Dopo la Risomministrazione	
Informazioni sul Segnalatore	
Fonte	ALTRO OPERATORE SANITARIO
ASL:	
Regione	[REDACTED]
Azienda Sanitaria	[REDACTED]
Receiver:	
Tipologia	Responsabile Farmacovigilanza
Denominazione	[REDACTED]
Indirizzo	[REDACTED]
Responsabile:	
Nome	[REDACTED]
Cognome	[REDACTED]

Viene quindi completata la tabella di monitoraggio con tutte le informazioni richieste, come mostrato nella **Tabella 3**.

Riguardo le richieste di follow-up, richiediamo informazioni aggiuntive come si faceva in precedenza solo per quelle segnalazioni che riceviamo direttamente come titolari di AIC attraverso *consumer, field force*, pazienti e altre fonti. Per le segnalazioni sottomesse dall'Autorità Regolatoria, come previsto dal modulo VI rev.2 delle GVP, vengono inviate richieste solo per situazioni specifiche e fornendo una giustificazione [2] (vedi anche EMA/679654/2017 [8]). AIFA ha sottolineato che le richieste di informazioni aggiuntive, con la giustificazione, devono essere inviate al Responsabile Locale di Farmacovigilanza di pertinenza [5].

Tabella 3 Tabella di monitoraggio compilata con le informazioni riguardanti i casi sottomessi a EV da AIFA il 29 Novembre.

N° RNF	WWID	Tipo segnalazione	Data insorgenza	Età	Sesso	Serietà	Esito	ADR	Prodotto sospetto
440xxx	IT-MINISAL02xxxxx	Spontanea	29/9/17	-	F	Non serio	Risolto	Dolore alla schiena	A
PM/ PA	Altri	Fonte	Data	FU	Informazioni non migrate a EV		LRN	Responsabile	Commenti
PM	-	xxx	29/11/17	-	Data esito, data scadenza		LRNxxxxx	GG	-

N° RNF= numero assegnato alla segnalazione nella RNF. WWID= *World Wide Unique Case Identification Number*, numero assegnato alla segnalazione in EV. PM/PA=Prodotto medicinale/principio attivo. FU= Follow up. LRN= *Local Reference Number*, numero assegnato alla segnalazione nel database aziendale.

In accordo con Casa Madre, si è stabilito di richiedere maggiori dettagli solo in caso di STIAMP e per le coppie prodotto-reazione avversa o eventi avversi non prodotto-specifici per i quali Roche ha in atto delle Misure di Minimizzazione del Rischio. Per svolgere questa attività ogni giorno scarichiamo l'elenco dei casi particolarmente seri/ di interesse identificati dal Team Globale e inviamo al reporter il questionario guidato specifico (tradotto in italiano e pre-compilato con le informazioni disponibili) con una giustificazione, spiegando il motivo per cui è particolarmente importante per Roche ricevere ulteriori informazioni.

Nel caso in cui venga ricevuta comunicazione di un duplicato, come veniva fatto anche in precedenza, si inserisce l'informazione in database e il Team Globale elimina la segnalazione da EV, se il duplicato era stato creato da Roche.

Discussione

Dal 22 novembre fino alla fine di dicembre siamo stati in un periodo di aggiustamento durante il quale è stato necessario testare diversi processi per identificare il più efficace, rispettando le richieste di Casa Madre. In questa fase si sono anche verificati dei problemi tecnici, che hanno determinato un rallentamento nello sviluppo e nella successiva implementazione di documenti di riferimento locali aggiornati. Inoltre, il metodo di trasmissione e il flusso delle informazioni delle segnalazioni è stato discusso da AIFA in prossimità della data di inattività del database europeo per cui non è stato possibile verificare la funzionalità del sistema a livello nazionale, coinvolgendo sia AIFA che i titolari di AIC, prima del 22 novembre. Anche questo aspetto ha rappresentato una complessità che ha influenzato il ritardo nello sviluppo dei nuovi processi. Ovviamente Casa Madre ha stabilito delle istruzioni generali per tutte le affiliate, in linea con le informazioni fornite da EMA anche attraverso i documenti di Domande&Risposte. Successivamente però si è reso necessario sviluppare procedure *ad hoc* per ogni affiliata e per questo motivo il Team Globale ha organizzato riunioni con le affiliate per analizzare le specificità di ogni Paese in modo tale da garantire una supervisione sulle decisioni prese e i processi adottati dalle Autorità Regolatorie Nazionali e per consentire quindi la definizione di procedure specifiche.

La complicata implementazione nelle nuove linee guida in Italia ha spinto i titolari di AIC ad una stretta collaborazione tra i membri delle associazioni farmaceutiche quali Farindustria: si è aperta una discussione costruttiva e ad ampio spettro per mezzo della quale i titolari di AIC hanno condiviso le principali questioni emerse e hanno confrontato i processi in corso di definizione.

Nel primo periodo i titolari di AIC italiani hanno adottato differenti soluzioni: alcune aziende hanno continuato a processare le schede di Rete nei loro database come veniva fatto prima dell'entrata in vigore del *simplified electronic reporting*, creando così dei duplicati che EMA dovrebbe identificare; altre hanno deciso di aggiungere in database quelle informazioni che non migrano a EV ma reperibili dalle schede scaricate da AIFA e altre ancora, come Roche, stanno analizzando la situazione per valutare l'effettivo impatto con l'obiettivo di definire nuove specifiche procedure che prendano in considerazione tutte le problematiche emerse.

È sicuramente necessario adottare una linea comune tra le aziende, considerando la specificità nazionale: per questo la collaborazione tra l'Autorità Nazionale Competente e le associazioni farmaceutiche rappresenta uno strumento utile per identificare, tra le diverse unità di farmacovigilanza italiane, un approccio efficiente e simile e per ottimizzare l'implementazione di EV.

Bibliografia

- [1] Announcement of the EMA Management Board EMA/215105/2017.
- [2] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev. 2).
- [3] EMA/873138/2011 Revision 1 - Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev. 1), 8 September 2014.
- [4] EMA/759287/2009 Revision 3-European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use (EudraVigilance Access Policy), 16 December 2016.
- [5] AIFA: secondo incontro con gli operatori della farmacovigilanza sulle novità della RNF e di EudraVigilance (13/11/2017).
- [6] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n° 143 del 23 Giugno 2015, Decreto 30 Aprile 2015.
- [7] Precisazioni AIFA alle aziende titolari di AIC sul "simplified electronic reporting", 22 11 2017.
- [8] EMA/679654/2017 - The launch of the new EudraVigilance System - Questions and Answers (Q&A) from stakeholders. Version 1.3, 12 October 2017.