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 4 • Dicembre 2018

RASSEGNE

Profilo di sicurezza degli inibitori di pompa protonica

**Medicinali per uso umano:
le aree di interazione sulla sicurezza dei pazienti nelle GxP**

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

Periodicità Trimestrale - Poste Italiane SpA - Spedizione in abbonamento Postale

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL
EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

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

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL
EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

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

Direttore responsabile
Paolo E. Zoncada

Segreteria di Redazione
Manuela Casula
Elena Loggia

Via Balzaretti, 9
20133 Milano
E-mail: segreteria@sefap.it
Tel 02 5031 8259

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

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

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

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

Pubblicazione trimestrale Volume 10 • Numero 4 • Dicembre 2018

Sommario

RASSEGNE

Profilo di sicurezza degli inibitori di pompa protonica 5
Riccardo Scoglio, Alessandra Belvedere

Medicinali per uso umano: le aree di interazione sulla sicurezza dei pazienti nelle GxP 16
Davide Susini, Maria Terni, Raffaele Di Marzo

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

- **Ruolo delle statine nella terapia del cancro al seno**
- **Linee guida NICE per il trattamento del paziente anziano con multimorbilità: applicabilità e implicazioni per la deprescrizione**
- **Incidenza, gravità e durata degli effetti della sindrome da sospensione degli antidepressivi** 27
  Elena Tragni, Manuela Casula

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA 32

Editor in Chief
Alberico L. CATAPANO
Dip. di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Board editoriale
Vincenzo ATELLA
Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Claudio BORGHI
Dipartimento di Medicina Clinica
e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci"
Università degli Studi di Bologna
Ovidio BRIGNOLI
Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
Achille CAPUTI
Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina
e Farmacologia
Università degli Studi di Messina
Francesco CIPOLLONE
Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara
Giovanni CORRAO
Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca
Romano DANESI
Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa
Gianfranco DE CARLI
GDC - Pharmaservices
Renato FELLIN
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara
Ettore NOVELLINO
Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Università degli Studi di Napoli Federico II
Francesco ROSSI
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli
Elena TRAGNI
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano
Mauro VENEGONI
Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

EDITORIALE

Cari colleghi,

il quarto numero del GIFF 2018 vi propone due rassegne di grande interesse.

Nella prima, Scoglio et al. analizzano il profilo di sicurezza degli inibitori di pompa protonica, una classe di farmaci di ampio utilizzo e per i quali la letteratura recente ha messo in evidenza diverse problematiche di safety correlate al loro utilizzo a lungo termine.

Nella seconda rassegna, Susini et al. ripercorrono le diverse linee guida EMA per la Buona Pratica in tutti gli ambiti dello sviluppo e della gestione del farmaco (GxP), evidenziando le aree che riguardano gli aspetti relativi alla sicurezza del paziente e valutandone sovrapposizioni e differenze.

Nell'angolo dedicato al Master in Farmacovigilanza, vengono presentati tre degli elaborati conclusivi del corso post-laurea 2016-2017.
Nel primo, relativo a un progetto condotto presso la Fondazione Italiana Linfomi (FIL) Onlus di Alessandria, viene descritta l'attività di farmacovigilanza di uno studio clinico di fase III e valutata l'efficacia della piattaforma elettronica interattiva FIL Drugvigilance, che permette di concentrare in un unico strumento la segnalazione, la valutazione, il monitoraggio e le analisi di tutti gli eventi avversi emersi negli studi clinici promossi e coordinati dalla FIL, nonché la sua compatibilità con la piattaforma europea Eudravigilance.
Il secondo, relativo a un progetto condotto presso Asgenia S.r.l. di Roma, ha analizzato l'impatto del nuovo sistema di EudraVigilance per la segnalazione di sospette reazioni avverse in Europa sul sistema italiano di Farmacovigilanza e le conseguenti ripercussioni sulla gestione dei casi nelle Aziende titolari di AIC, in particolare sulle attività lavorative quotidiane di Asgenia.
Nel terzo, relativo a un progetto condotto presso il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Lombardia, è stata condotta un'analisi delle sospette reazioni avverse da errore terapeutico segnalate in Regione, ai fini di verificare se le informazioni contenute nelle schede di segnalazione siano adeguate per l'identificazione e valutazione delle reazioni prevenibili e di individuare specifici profili di rischio attraverso la caratterizzazione delle stesse mediante un metodo standardizzato.

Buona Lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

RASSEGNA

PROFILO DI SICUREZZA DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA

Safety of proton pump inhibitors

Riccardo Scoglio, Alessandra Belvedere

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), Messina, Italy

Keywords
Proton pump inhibitors
Safety
Adverse events
GERD
Long-term risk

Abstract
Proton pump inhibitors (PPIs) are first choice drugs for the treatment of acid-related disorders, such as gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer disease, due to their ability to effectively inhibit gastric acid secretion. They are among the most widely prescribed drugs in the world and their use is continuously increasing, especially for long-term treatment, mainly due to their effectiveness combined with a good safety profile. However, consolidated evidence of the efficacy of these drugs on symptoms control and their safety profile, which has ensured their good tolerability in the short term, have led to their extensive use even for unregistered indications or cases offline with the NHS prescription criteria.
Overuse and inappropriate use are important critical issues for these drugs, as in these cases the patient is exposed to potential risks related to secondary effects without receiving the benefits of the primary effect.
In recent years, considerable attention has been paid to the possible association of long-term PPIs treatment with a wide range of negative effects, even severe ones. The numerous available systematic reviews that have evaluated the problem of PPIs safety, however, tend to highlight the presence of significant confounding factors and to confirm a substantial safety profile of these drugs when used according to appropriateness criteria based on available evidence, in particular with times and doses reduced to the minimum necessary.
Based on existing evidence, the benefits of PPIs treatment seem to prevail over potential risks in the vast majority of patients. Concern for complications must primarily be aimed at elderly, malnourished or individuals with considerable co-morbidities. In this population, an increased risk of enteric infections, fractures and nutritional deficiencies could have clinical consequences and should lead to a careful evaluation of the need for chronic PPIs treatment.

Introduzione

Gli inibitori della pompa protonica sono in assoluto tra i farmaci più prescritti in Italia e nel mondo. Sebbene questi farmaci siano in generale considerati sicuri e ne sia stato approvato l'utilizzo a lungo termine, sono stati sollevati alcuni dubbi sulla loro sicurezza.

Gli inibitori della pompa protonica (IPP) sono farmaci di prima scelta per il trattamento dei disturbi acido correlati, come la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e l'ulcera peptica, grazie alla loro capacità di inibire efficacemente la secrezione acida gastrica. Sono tra i farmaci più ampiamente prescritti in tutto il mondo e il loro uso è in continuo aumento, in particolare per il trattamento a lungo termine, grazie alla loro efficacia combinata con un buon profilo di sicurezza.
In Italia la rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è regolamentata dalla Nota AIFA 1, per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei e nei pazienti in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi, e dalla Nota 48, per il trattamento delle malattie acido correlate (**Tabella 1**).
Tuttavia, l'evidenza consolidata dell'efficacia di tali farmaci sul controllo dei sintomi e il loro profilo di sicurezza, che ne ha garantito la buona tollerabilità nel breve termine, hanno portato ad un ampio utilizzo degli IPP anche per indicazioni non registrate o non in linea con i criteri di prescrivibilità del SSN. La prescrizione di tali farmaci è pertanto risultata superiore a quanto stimabile in base alla frequenza delle patologie per le quali essi sono indicati [1].

Corrispondenza: Riccardo Scoglio, via Comunale 31B Bordonaro, 98145 - Messina.
E-mail: riccardoscoglio@virgilio.it

Al fine di definire un uso corretto degli IPP sono state recentemente prodotte diverse revisioni con l'obiettivo di fornire indicazioni pratiche sull'utilizzo appropriato degli IPP attraverso un'analisi critica e condivisa delle migliori evidenze disponibili e delle attuali regolamentazioni prescrittive [2]. Il sovra-utilizzo o l'utilizzo inappropriato rappresenta infatti una criticità importante per questi farmaci, poiché espone il paziente a potenziali rischi connessi ad effetti secondari senza ricevere i benefici dell'effetto primario.

Tabella 1 Sintesi dell'uso appropriato degli IPP (adattato e modificato da Savarino et al. [3]).

Condizione Clinica	Dosaggio e durata raccomandati
MRGE • Diagnosi clinica (no EGD) • Esofagite erosiva (grado A/B) • Esofagite erosiva (grado C/D) • Non erosiva (NERD) • MRGE extra esofagea • Lungo termine	 • Dose standard per 4-8 settimane • Dose standard per 8-12 settimane • Dose doppia* per 8-12 settimane • Dose standard per 4-8 settimane • Dose standard o doppia* per almeno 12 settimane • Dose standard o ridotta (continua, intermittente o on-demand)
Esofagite eosinofila	Dose standard o doppia* per 8-12 settimane
Esofago di Barrett	Terapia a lungo termine secondo indicazione clinica
S. Zollinger-Ellison	Alta dose (anche 2 volte al dì) a lungo termine
Ulcera peptica H Pylori negativa e da FANS	Dose standard per 4-8 settimane
Eradicazione da H pylori	Dose standard 2 volte al dì per 7-14 giorni (in associazione con antimicrobici)
Prevenzione della gastropatia da FANS Uso cronico di FANS/ASA in paziente a rischio** o in concomitante terapia con anticoagulanti orali o cortisonici Uso acuto di FANS/ASA in paziente a rischio (non a carico SSN) Uso cronico di FANS associato ad ASA (non a carico di SSN in paziente non a rischio**)	Dose standard o ridotta

**Non previsto in scheda tecnica, **Paziente a rischio (di danno del tratto digestivo superiore): età avanzata (>65-70 anni), pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica.*
EGD: Esofagogastroduodenoscopia; MRGE: Malattia da reflusso gastroesofageo; NERD: Non Erosive Reflux Disease; FANS: Farmaci antinfiammatori non steroidei; ASA: acido acetilsalicilico; SSN: Servizio Sanitario Nazionale.

Sebbene gli IPP siano in generale considerati sicuri e ne sia stato approvato l'utilizzo cronico, le indicazioni cliniche dovrebbero sempre essere valutate per verificare se il trattamento è appropriato evitando utilizzi impropri (**Tabella 2**).

Tabella 2 Sintesi dell'utilizzo non appropriato degli IPP (adattato e modificato da Savarino et al. [3]).

Uso acuto o cronico di FANS o ASA in paziente non a rischio*
Uso di COXIB in paziente non a rischio*
Terapia cortisonica (senza uso cronico di FANS/ASA)
TAO in paziente non a rischio*
Terapia o profilassi eparinica senza uso cronico di ASA/FANS
Terapia antiaggregante non ASA (ticlopidina, clopidogrel) in paziente non a rischio*
Uso di bifosfonati, SSRI, antibiotici o chemioterapici
Paziente cronico con gastropatia ipertensiva senza patologia acido-correlata grave
Paziente con gastrite atrofica multifocale
Paziente con gastrectomia totale o subtotale
Dispepsia non investigata o funzionale tipo *"postprandial distress syndrome"*

**Paziente a rischio (di danno del tratto digestivo superiore): età avanzata (>65-70 anni), pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica.*
FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; ASA: acido acetilsalicilico; TAO: terapia anticoagulante orale; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; COXIB: inibitori selettivi della ciclossigenasi-2.

In caso di terapia a breve termine, il profilo di sicurezza è buono. Le segnalazioni di reazioni allergiche sono rare. La somministrazione a breve termine può portare a disturbi prevalentemente reversibili, come nausea, mal di testa, diarrea, dolore addominale, stitichezza, flatulenza, rash, vertigini e, molto raramente, reazioni anafilattiche.

La sicurezza rappresenta un capitolo importante nell'uso a lungo termine in quanto la profonda riduzione dell'acidità gastrica potrebbe determinare modificazioni a livello della mucosa gastrica, interferenze sull'assorbimento di sostanze e sul comportamento del microbiota.
Diversi studi osservazionali hanno documentato un probabile nesso causale fra utilizzo di IPP e reazioni avverse anche gravi (**Figura 1**).

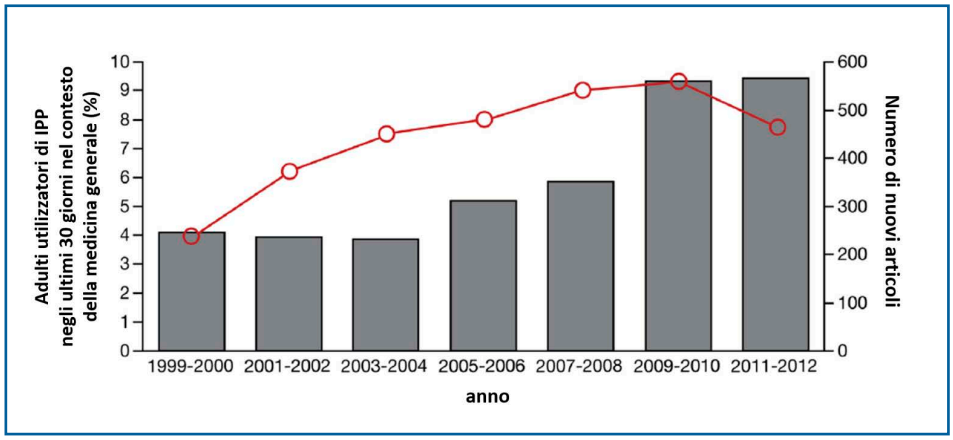


Figura 1 Uso degli IPP e articoli che descrivono i loro potenziali rischi, identificati tramite ricerca Pubmed (modificato da Freedberg et al. [4]).

I potenziali effetti collaterali negativi sono stati investigati principalmente mediante studi caso-controllo e di coorte e diversi meccanismi sono stati proposti come causa di complicanze croniche nell'utilizzo a lungo termine degli IPP (**Tabella 3**).

Tabella 3 Meccanismi proposti delle complicanze croniche della terapia con IPP (modificato da Vaezi et al. [5]).

Reni	Nefrite interstiziale ricorrente L'ipomagnesemia potrebbe favorire l'insorgenza di danno renale
Cervello	La ridotta acidità gastrica può ridurre l'assorbimento di calcio e vitamina B12 Deposito di beta amiloide nel cervello
Ossa	La ridotta acidità gastrica riduce l'assorbimento del calcio e della vitamina B12 L'ipergastrinemia determina iperparatiroidismo
Cuore	Inibizione dell'attivazione del clopidogrel (Citocromo CYP2C19) L'aumento di dimetilarginina determina riduzione dell'ossido nitrico endoteliale e trombosi
Intestino	La ridotta acidità gastrica altera la normale flora batterica intestinale
Sangue	La ridotta acidità gastrica comporta carenza di ferro e vitamina B12
Stomaco	La soppressione acida induce iperplasia delle cellule parietali gastriche

Le segnalazioni a tale riguardo hanno contribuito a creare allarmismo e incertezze tra i pazienti e gli operatori sanitari e pertanto appare opportuno analizzare sistematicamente i dati riportati valutandone affidabilità e coerenza per limitare scelte inopportune.
Recentemente sono state pubblicate diverse raccomandazioni riguardanti queste problematiche [6]. In particolare nel Marzo 2017 la Società Americana di Gastroenterologia (AGA) ha pubblicato una rassegna sui rischi e i benefici dell'assunzione a lungo termine di IPP, ponendo l'accento sulle conseguenze negative dell'uso di questi farmaci segnalate in letteratura e formulando delle raccomandazioni di buona pratica clinica [4].
Obiettivo di questa revisione è quello di analizzare criticamente le evidenze disponibili in letteratura sui potenziali rischi correlati all'utilizzo cronico degli IPP, allo scopo di proporre una lettura oggettiva e sistematica dello stato dell'arte sulla safety di questa classe di farmaci.

Profilo di sicurezza degli IPP

Fratture ossee

Nei pazienti più anziani va valutata l'opportunità della terapia a lungo termine con IPP per un potenziale aumentato rischio di fratture in caso di trattamento ad alte dosi e per lunghi periodi.

I riassunti delle caratteristiche del prodotto di tutti gli IPP includono un avvertimento su un aumentato rischio di fratture in caso di uso a lungo termine [7].

Studi clinici - Sono stati pubblicati diversi studi osservazionali che riportano il rapporto tra rischio di fratture e dose cumulativa, dose giornaliera e durata della terapia [8]. Una metanalisi di 18 studi per un totale di 244.109 casi di fratture ha evidenziato che l'uso di IPP era associato a un modesto aumento del rischio di frattura di anca (rischio relativo [RR] 1,26), colonna vertebrale (RR 1,58) e fratture di qualsiasi sito (RR 1,33), con un rischio simile a breve termine e per un uso più prolungato [9]. Uno studio prospettico di coorte che ha riguardato 9423 pazienti seguiti per 10 anni, dopo aver controllato per molteplici fattori di rischio, ha riscontrato che l'uso di IPP era associato con un tempo più breve a una prima frattura non traumatica (hazard ratio [HR] 1,75) [10]. Tuttavia, uno studio prospettico di coorte comprendente 79.899 donne in post-menopausa dalle infermiere del *Nurses Health Study*, dopo aggiustamento per diverse variabili confondenti, non ha riscontrato alcuna significativa associazione tra l'uso di IPP e rischio di frattura [11].

In base a tali evidenze nel 2011 l'FDA ha emanato un *warning* in merito all'aumento del rischio di fratture ad anca, polso e colonna vertebrale associato all'uso degli IPP ad alte dosi e/o per una durata di trattamento maggiore a 1 anno. L'FDA riporta altresì che il rischio di fratture in corso di terapia con IPP è improbabile a bassi dosaggi e se somministrati per un breve periodo.

Considerazioni - Gli studi osservazionali esistenti devono essere interpretati con cautela in quanto hanno limiti importanti dovuti alla loro progettazione principalmente retrospettiva e la conseguente esistenza di fattori confondenti che possono essere adeguatamente controllati e ridotti al minimo in studi prospettici randomizzati e con analisi per sottogruppi. Occorre riconoscere comunque l'esistenza di tale rischio e valutare attentamente l'adeguatezza della terapia con IPP, in particolare nei pazienti più anziani. Attualmente non ci sono dati che supportano l'uso routinario del monitoraggio della densità minerale ossea tra gli utilizzatori di IPP [12].

Deficienze nutrizionali

Le modifiche dell'acidità gastrica indotte dagli IPP possono interferire nel lungo termine con l'assorbimento di diverse vitamine e minerali, suggerendo la necessità di controlli periodici nei pazienti anziani e fragili.

Carenza di vitamina B12

Un ridotto assorbimento e una conseguente deficienza di vitamina B12 può verificarsi con l'uso cronico di IPP, particolarmente con alte dosi e nei pazienti anziani [13].

Studi clinici - L'ipocloridria indotta da IPP è in grado di indurre il malassorbimento di B12, come mostrato nella maggior parte degli studi [14, 15] a breve termine. Tuttavia, studi che hanno esaminato l'associazione tra l'uso di IPP a lungo termine e la carenza di vitamina B12 hanno prodotto risultati contrastanti. Uno studio caso-controllo ha valutato l'effetto degli IPP in 25.956 pazienti con carenza di vitamina B12 e 184.199 controlli. I pazienti che hanno ricevuto per un periodo superiore a 2 anni un trattamento con IPP presentavano un aumento del rischio di carenza di vitamina B12. Il rischio sembrava essere più elevato nelle donne e nei pazienti più giovani e diminuiva dopo sospensione del trattamento [16]. Al contrario, un recente studio trasversale non è riuscito a dimostrare una differenza significativa tra i livelli sierici di vitamina B12 in una coorte di consumatori a lungo termine di IPP rispetto ai loro partner non trattati [17].

Considerazioni - I dati che mostrano un'associazione tra l'uso di IPP e il deficit di B12 sembrano essere incoerenti e, di conseguenza, questo fenomeno si verifica raramente nella pratica clinica, probabilmente perché la secrezione acida non è completamente inibita anche con questi potenti farmaci antisecretori. Pertanto, le misurazioni di routine di vitamina B12 sono giustificate solo negli anziani fragili che assumono terapia con IPP a lungo termine [3].

Carenza di ferro

L'assorbimento duodenale del ferro alimentare sembra essere facilitato dall'acido gastrico. Poiché gli IPP abbassano i livelli di acido gastrico, è teoricamente possibile che possano causare carenza di ferro, ma ci sono pochissimi dati a sostegno dell'associazione tra l'uso di questi farmaci e l'anemia da carenza di ferro clinicamente significativa [18].

Studi clinici - Un recente studio caso-controllo su 77.046 pazienti con carenza di ferro di nuova diagnosi e su 383,314 controlli ha rilevato che coloro che assumevano IPP per un periodo superiore a 2 anni avevano un rischio aumentato di deficit di ferro: il rischio era più alto in coloro che assumevano un dosaggio maggiore a 1,5 unità di IPP al giorno per almeno 10 anni [19].

Considerazioni - Nonostante questi dati, l'evidenza di una correlazione tra l'assunzione di IPP e lo sviluppo dell'anemia da deficit di ferro rimane scarsa e si basa principalmente su segnalazioni di casi o piccoli studi osservazionali.

Ipomagnesemia

Negli ultimi dieci anni diversi casi di ipomagnesemia sono stati associati al trattamento prolungato con IPP [20]. Sono stati pubblicati principalmente serie di casi, ma l'esistenza della relazione di questa alterazione biochimica con l'uso di IPP è stata sovradimensionata a causa della gravità dei sintomi correlati, come tetania, convulsioni e aritmia cardiaca. Sono stati segnalati prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta (TdP) associati a induzione di ipomagnesemia da IPP [21-23].

Studi clinici - Una metanalisi di 9 studi osservazionali, per un totale di 109.798 pazienti, ha evidenziato che i pazienti che assumevano IPP avevano un rischio più elevato (RR 1,43) di sviluppare ipomagnesiemia rispetto a chi non li assumeva [24]. Non venivano forniti tuttavia dettagli riguardo alla dose e alla durata del trattamento.

Nel 2011, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha rilasciato un avvertimento sul rischio di ipomagnesemia nei pazienti che utilizzano IPP per più di un anno [25], suggerendo di monitorare i livelli di creatinina sierica e di magnesio, vista l'associazione con l'insorgenza di malattie renali e bassi livelli di magnesio.

Considerazioni - I risultati sull'associazione tra l'uso di PPI e l'ipomagnesemia sono contrastanti, ma è opportuno essere consapevoli di questo potenziale disturbo elettrolitico, particolarmente nelle popolazioni a rischio. Il monitoraggio periodico delle concentrazioni sieriche di magnesio negli utilizzatori di PPI a lungo termine può essere suggerito, principalmente in coloro che lamentano sintomi potenzialmente correlati a bassi livelli di magnesio e sono trattati con farmaci che inducono ipomagnesemia (gentamicina, inibitori della calcineurina, diuretici di tipo furosemide e tiazidici) [18].

Sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue (SIBO)

La modifica del microbiota intestinale indotto dagli IPP può predisporre alla SIBO, aumentandone moderatamente il rischio di comparsa.

L'uso di IPP è associato a una diminuzione della ricchezza batterica e a profondi cambiamenti nel microbioma intestinale che potrebbero predisporre allo sviluppo di sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue (SIBO), condizione clinica associata a una serie di sintomi clinici, tra cui gonfiore, dolore addominale, diarrea, malassorbimento di nutrienti e perdita di peso [26, 27]. Questa associazione è controversa a causa di risultati contrastanti degli studi condotti fino ad oggi.

Studi clinici - Diversi studi di coorte e caso-controllo di alta qualità sono stati recentemente pubblicati nel tentativo di chiarire il rischio di SIBO associato all'uso di IPP [28-30]. In una recente metanalisi in cui sono stati revisionati 19 studi e riportati i dati relativi a 7055 soggetti, l'*odds ratio* (OR) aggregato ha mostrato un'associazione statisticamente significativa tra aumento del rischio di SIBO e utilizzo di IPP (OR 1,71), suggerendo pertanto che l'uso di IPP aumenti moderatamente il rischio di SIBO [31].

Insufficienza renale acuta e cronica

Nei soggetti anziani in trattamento con IPP è opportuno monitorare periodicamente la funzionalità renale, specie in presenza di altri fattori di rischio per patologia renale.

La nefrite interstiziale acuta (AIN) è il danno renale acuto più frequentemente osservato negli utilizzatori di IPP [32]. Negli ultimi anni, 3 ampi studi basati sulla popolazione, condotti in Canada, Stati Uniti e Nuova Zelanda, hanno segnalato un rischio più elevato di AIN e danno renale acuto in pazienti trattati con IPP [33-35]. Inoltre, dati recenti hanno anche evidenziato la possibile associazione tra il trattamento a lungo termine con IPP e la malattia renale cronica indotta (CKD).

Studi clinici - Un recente studio prospettico di coorte condotto su 10.482 pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) nella norma, che sono stati seguiti per circa 14 anni, ha evidenziato che il rischio di CKD era più alto (HR 1,45) in coloro che assumevano un IPP rispetto a coloro che non lo assumevano [36]. Inoltre, gli autori riportano un effetto dose-risposta che mostra un rischio più elevato tra i pazienti che assumono IPP due volte al giorno rispetto a una volta sola (HR 1,46 e 1,15 rispettivamente).

Considerazioni - Gli IPP possono essere responsabili di un numero limitato di AIN come risultato principalmente di una reazione idiosincrasica, ma la loro relazione con la CKD non è chiara a causa dell'elevato numero di malattie e farmaci concomitanti che possono indurre insufficienza renale cronica di per sé. Alla luce dei dati di letteratura gli IPP sembrerebbero accelerare il deteriorarsi della funzionalità renale, in parte fisiologico con l'avanzare dell'età. Pertanto, si deve usare cautela quando si prescrivono IPP a soggetti anziani, specialmente se presentano altri fattori di rischio per la patologia renale, suggerendo di monitorare la funzione renale in questi pazienti durante il trattamento a lungo termine.

Infezioni

La ridotta secrezione acida indotta dagli IPP potrebbe alterare la composizione della flora batterica gastrointestinale inducendo una maggiore suscettibilità alle infezioni gastrointestinali.

La secrezione acido gastrica svolge un ruolo fondamentale nel processo digestivo anche come parte del sistema difensivo locale contro i patogeni ingeriti per via orale. In questo contesto, gli IPP potrebbero facilitare la colonizzazione ascendente batterica dai tratti intestinali distali a quelli prossimali, inducendo una maggiore suscettibilità alle infezioni gastrointestinali [20].

Infezione da *C. difficile* (CDI)

È stato descritto un aumento tra gli utilizzatori di IPP delle infezioni pericolose per la vita sostenute da *C. difficile*, anche in assenza di fattori di rischio tradizionali, come l'esposizione ad antibiotici o una maggiore severità della malattia di base [37].

Studi clinici - Nel 2012 diverse metanalisi hanno valutato l'associazione tra uso di IPP e CDI [38,39]. Kwok et al. hanno analizzato i dati da 39 studi che hanno mostrato un'associazione significativa tra l'uso di IPP e il rischio di CDI, con un OR di 1,74 rispetto a non utilizzatori di IPP. Gli Autori hanno rilevato che il rischio di CDI è ancora più alto in caso di uso concomitante di antibiotici. Una recente metanalisi di 50 studi osservazionali ha mostrato una significativa associazione tra l'uso degli IPP e il rischio di sviluppare infezioni da *C. difficile* [40].

A seguito delle segnalazioni riportate, l'FDA nel 2012 ha pubblicato un avviso sul rischio di infezione da *C. difficile* con IPP, consigliando l'uso delle dosi minori e per il minor tempo possibile [41].

Considerazioni - Il rischio di infezione enterica, sebbene non comune, può rappresentare una minaccia possibile soprattutto nei pazienti anziani e fragili esposti per lungo tempo a trattamento con IPP.

Polmonite acquisita in comunità (CAP)

L'uso di IPP è stato associato a un piccolo aumento del rischio di CAP, ma i risultati degli studi sono contrastanti.

Studi clinici - Diversi studi hanno esaminato il potenziale rischio di CAP tra i pazienti trattati con IPP, riportando una relazione inversa tra comparsa di CAP e durata dell'esposizione a IPP, con un'associazione più debole tra coloro che ricevevano il farmaco per un periodo più lungo [42, 43] Il rischio di polmonite era pertanto più elevato nei pazienti che avevano appena avviato trattamento con IPP mentre non vi era alcuna differenza nel rischio tra gli utilizzatori cronici. Una metanalisi di 6 studi osservazionali [44] ha riportato un aumento del rischio di CAP associata all'uso di IPP (OR 1,36,

IC 95% 1,12-1,65), ma la significativa eterogeneità di dati precludeva una corretta e univoca interpretazione dei risultati. Uno studio caso-controllo di 80.066 pazienti e 79.881 controlli non ha riscontrato, dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti, alcuna associazione significativa tra l'uso di IPP e un aumentato rischio di CAP [45].
Considerazioni - Le osservazioni riportate sono influenzate da vari pregiudizi e fattori di confondimento. Pertanto, al momento, le prove epidemiologiche sull'associazione tra uso di IPP e CAP sono ancora controverse e ulteriori studi dovrebbero affrontare specificamente questo problema.

Demenza

Non è stata confermata una relazione causale tra utilizzo a lungo termine degli IPP e demenza.

L'uso degli IPP è stato associato a declino cognitivo, ma non è stata stabilita una relazione causale e le prove fino ad oggi sono limitate in quanto il rischio osservato in alcuni studi esplorativi non è stato confermato in successive valutazioni.
Studi clinici - Uno studio prospettico di coorte pubblicato su JAMA nel 2016 ha evidenziato un rischio aumentato di sviluppare demenza in chi utilizza IPP: gli autori hanno esaminato una popolazione di oltre 73.000 anziani con età media di 84 anni e hanno osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di demenza in coloro che facevano uso di tali farmaci (HR 1,44) [46]. Tuttavia, la mancata valutazione di importanti fattori di rischio per la demenza, compreso l'uso di alcool, la storia familiare per demenza e l'ipertensione, potrebbe giustificare il rischio evidenziato. Un'analisi pubblicata di recente su dati raccolti prospetticamente da 13.684 donne nel *Nurses Health Study* non ha evidenziato un'associazione tra uso di IPP e declino cognitivo [47].
Considerazioni - Sono necessari ulteriori approfondimenti e in particolare studi clinici randomizzati per confermare questa associazione ed eventualmente se la riduzione dell'uso di IPP negli anziani possa prevenire lo sviluppo di demenza.-

Rischio cardiovascolare

Gli IPP non sembrerebbero aumentare il rischio cardiovascolare e ulteriori indagini prospettiche devono essere eseguite prima che possano essere effettuate valutazioni conclusive a proposito.

Dati recenti suggeriscono che gli IPP potrebbero essere collegati a eventi cardiaci avversi, sebbene una relazione causale non sia stata dimostrata. Nel 2007, i risultati di due studi sull'efficacia di omeprazolo ed esomeprazolo rispetto al trattamento chirurgico in pazienti affetti da GERD [48,49] hanno suggerito che i pazienti che utilizzavano IPP potrebbero aver avuto più attacchi cardiaci o morti improvvise. Tuttavia, molti dei pazienti che sviluppavano eventi cardiovascolari presentavano fattori di rischio prima dell'inizio del trattamento e numerosi problemi metodologici limitavano il valore degli studi, al punto che la FDA ha concluso che i dati non erano convincenti e non suggerivano un aumento del rischio cardiovascolare [50]. Successivamente, gli IPP sono stati coinvolti in un aumentato rischio di sindrome coronarica acuta come risultato della riduzione dell'efficacia di clopidogrel, un agente antiaggregante piastrinico utilizzato per la profilassi secondaria degli eventi ischemici cardiaci [51]. In questi casi, tuttavia, un meccanismo preciso giustificava l'insorgenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori in quanto l'uso concomitante di IPP compete e inibisce l'isoenzima epatico clopidogrel attivante, CYP2C19, interferendo così con la capacità del clopidogrel di prevenire la formazione di coaguli in soggetti a rischio di trombosi coronarica e infarto del miocardio [52]. Questi risultati sono stati osservati più frequentemente con omeprazolo ed esomeprazolo e hanno indotto l'FDA e successivamente l'EMA a emettere un avvertimento contro l'uso specifico di questi due IPP in pazienti che assumono terapia antiaggregante piastrinica con clopidogrel [53].
Recentemente alcuni studi hanno associato l'uso di IPP ad eventi avversi cardiaci in popolazioni ad alto rischio cardiovascolare [54]. In particolare, Shah et al. [55] hanno riscontrato nei soggetti con GERD trattati con IPP un'associazione aumentata di 1,16 volte con infarto miocardico. Tali risultati sono stati contraddetti da un altro studio eseguito utilizzando lo stesso metodo di *data mining* su un campione molto più ampio di individui nella popolazione generale [56]. Gli autori hanno concluso che il rischio di eventi cardiovascolari è diminuito dagli IPP nei pazienti con GERD e l'associazione tra questi e l'incidenza di cardiopatia ischemica sembra essere attribuibile principalmente alla concomitante terapia con clopidogrel piuttosto che all'IPP stesso.
I risultati opposti ottenuti nelle due indagini su larga scala mettono in dubbio l'af-

fidabilità di questi studi retrospettivi. Pertanto qualsiasi conclusione circa il rischio cardiovascolare indotto dagli IPP è prematura e ulteriori indagini prospettiche devono essere eseguite prima che possano essere effettuate valutazioni conclusive a proposito.

Neoplasie gastrointestinali

Non vi è alcuna chiara evidenza che gli IPP aumentino il rischio di cancro gastrico, né quello del colon. La poliposi gastrica indotta dall'ipergastrinemia degli IPP raramente evolve verso la displasia.

Recentemente, sono stati sollevati importanti preoccupazioni circa l'uso a lungo termine degli IPP e lo sviluppo di tumori gastrointestinali, in particolare, cancro gastrico e del colon [57].

Polipi gastrici. La presenza di polipi gastrici è stata frequentemente riportata in pazienti trattati per lunghi periodi con IPP. Tali alterazioni morfologiche, conseguenti ad una risposta cistica della mucosa gastrica all'ipergastrinemia persistente indotta dal farmaco, sono prive di qualsiasi potenziale per lo sviluppo del cancro. Nel loro ampio studio caso-controllo, Jalving et al. hanno osservato che l'uso di IPP a lungo termine era significativamente associato a un aumento doppio del rischio di polipi delle ghiandole fundiche (FGP) in caso di utilizzo da 1 a 5 anni di IPP e quadruplo per trattamenti di durata superiore a 5 anni [58]. Il trattamento con IPP è uno dei più forti fattori di rischio per lo sviluppo di FGP, ma non sono state osservate evidenze di displasia o cancro sporadico [59]. Pertanto, l'evoluzione delle FGP nei confronti della displasia sembra essere un evento estremamente raro e la sorveglianza endoscopica o la rimozione non è attualmente suggerita.

Tumore gastrico. Recenti studi hanno cercato di definire una correlazione tra l'uso cronico di IPP e lo sviluppo del cancro gastrico (CG). Un ampio studio osservazionale ha analizzato un database olandese relativo a più di 30.000 utilizzatori di IPP mostrando un significativo aumento del rischio di CG tra i soggetti in trattamento con IPP; gli autori non escludevano tuttavia un eventuale bias di selezione, poiché una lesione cancerosa poteva essere già presente prima della prescrizione di IPP [60]. Al contrario, una revisione sistematica Cochrane eseguita da Song et al. ha mostrato una differenza non significativa tra utilizzatori e non utilizzatori di IPP per la presenza di lesioni preneoplastiche gastriche, come l'atrofia del corpo o la metaplasia intestinale [61].
Non vi è alcuna chiara evidenza che gli IPP aumentino il rischio di cancro gastrico. Tuttavia, in presenza di gastrite e atrofia del corpo in soggetti infetti da *H. pylori*, secondo le linee guida di Maastricht, è raccomandato un trattamento di eradicazione prima di iniziare la terapia a lungo termine con IPP per prevenire la progressione verso la gastrite atrofica [62].

Carcinoidi gastrici. Esistono dati discordanti sul rischio e sulle implicazioni cliniche dell'iperplasia delle cellule enterocromaffini (ECL) nei pazienti trattati a lungo termine con IPP. Lo sviluppo del tumore neuroendocrino in pazienti che utilizzano un trattamento a lungo termine con IPP è comunque un evento poco chiaro e raro in quanto è stato documentato solo da pochi casi clinici e, pertanto, questi risultati potrebbero essere coincidenti. Nei pazienti trattati per molti anni con IPP è stata osservata ipergastrinemia associato a iperplasia ECL, ma non è stata dimostrata capacità di indurre modificazioni neoplastiche [63].

Cancro al colon. L'ipergastrinemia indotta dagli IPP potrebbe portare allo sviluppo dell'adenoma del colon e del cancro del colon-retto (CRC) [64]. Sono stati condotti diversi ampi studi caso-controllo per valutare questa associazione, e nessuno ha dimostrato che la terapia a lungo termine con IPP a una dose regolare è associata a un rischio significativamente aumentato di CRC [65-67].

Conclusioni

Gli inibitori della pompa protonica sono tra i farmaci più sicuri ed efficaci. Tuttavia, negli ultimi anni, una considerevole attenzione è stata rivolta alla possibile associazione del trattamento a lungo termine con IPP con una vasta gamma di effetti negativi, anche severi. Gli studi di associazione tra uso a lungo termine di IPP e vari risultati

hanno effettivamente portato a una consapevolezza non precedentemente apprezzata e, come tale, hanno appropriatamente messo in dubbio il sovrautilizzo degli IPP per le indicazioni non approvate.
Nella **tabella 4** vengono fornite le stime del rischio assoluto e relativo per gli eventi avversi descritti e associati a uso a lungo termine di IPP e basate su studi clinici randomizzati, metanalisi o ampi studi osservazionali. Lo scopo è quello di consentire un facile confronto tra rischio assoluto e relativo, fornendo la migliore sintesi delle evidenze di potenziali effetti avversi associati agli IPP.
Tutte le indagini osservazionali di cui sopra hanno il merito di darci un riflesso di ciò che accade nel mondo reale, al di fuori delle regole rigide di studi randomizzati controllati, ma è necessario sottolineare che sono utili solo per generare ipotesi e non permettono di stabilire una certa relazione causa-effetto tra le diverse variabili che sono l'oggetto della presunta associazione. Per la maggior parte degli effetti negativi descritti, un meccanismo biologico sottostante chiaro è plausibile; tuttavia, l'evidenza clinica dell'effetto avverso è spesso debole e non può essere chiaramente associata all'uso di IPP.

Tabella 4 Rischio Assoluto e Rischio Relativo per Eventi Avversi associati a uso a lungo termine di IPP (modificato da Vaezi et al. [5]).

Potenziali Eventi Avversi	Rischio Relativo	Referenze per Rischio Stimato	Referenze per Incidenza stimata	Rischio Assoluto
Malattia Renale cronica	Aumentato dal 10% al 20%	Lazarus et al.	Lazarus et.al.	Da 0,1% a 0,3% per pz/anno
Demenza	Aumentato dal 4% al 80%	Haenisch et al.	Haenisch et al.	Da 0,7% a 1,5% per pz/anno
Fratture Ossee	Aumentato dal 30% a x4	Yang et al.	Yang et al.	Da 0,1% a 0,5% per pz/anno
Infarto del miocardio	No associazione in RCT	-	-	-
SIBO	Aumento da x2 a x8	Lo et al.	Non disponibile	Non calcolabile
Infezione da C. difficile	Aumentato da No rischio a x3	Furuya et al.	Lessa et al.	Da 0% a 0,9% per pz/anno
Polmonite	No associazione in RCT	-	-	-
Deficit di micronutrienti	Aumentato dal 60% al 70%	Lam et al.	Bailey et al.	Da 0,3% a 0,4% per pz/anno
Neoplasie gastrointestinali	No associazione in RCT	-	-	-

Le numerose revisioni sistematiche disponibili che hanno valutato il problema della sicurezza degli IPP concordemente tendono ad evidenziare la presenza di rilevanti fattori confondenti e a confermare un sostanziale profilo di sicurezza di questi farmaci quando utilizzati secondo criteri di appropriatezza basati sulle evidenze disponibili, in particolare con tempistiche e dosaggi ridotti al minimo necessario.
Viene sottolineato che gli studi che hanno evidenziato possibili rischi clinici in soggetti in trattamento cronico con IPP difficilmente prendono in considerazione l'insieme dei numerosi fattori confondenti, essendo spesso gli IPP utilizzati in popolazioni "fragili" ad alto rischio di progressione di patologie.
Quando le indicazioni sono chiaramente riconosciute dalla letteratura internazionale, il loro uso nel lungo termine non deve essere pertanto inficiato dal timore di reazioni avverse. Sulla base delle prove esistenti i benefici del trattamento con IPP sembrano prevalere sui rischi potenziali nella grande maggioranza dei pazienti, soprattutto se l'uso di IPP si basa su una indicazione rilevante. La preoccupazione per le complicanze deve essere principalmente rivolta a persone anziane, malnutriti e con notevole comorbilità. In questa popolazione un aumentato rischio di infezioni enteriche, fratture e carenze nutrizionali potrebbe avere conseguenze cliniche e dovrebbe indurre a una attenta valutazione della necessità di un trattamento cronico con IPP [19].

Bibliografia

[1] Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, et al. Overutilization of proton pump inhibitors: what the clinician needs to know. The Adv Gastroenterol. 2012; 5: 219-32.
[2] Tosetti C, Ubaldi E, Grattagliano I, et al. La prescrizione degli inibitori di pompa protonica, un decalogo per la Medicina Generale. Rivista Società Italiana di Medicina Generale. n. 3 vol. 25, 2018.
[3] Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous?. Digestive and Liver Disease.2016; 48: 851-859.
[4] Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017; 152: 706.
[5] Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complication of proton pump inhibitor therapy Gastroenterol. 2017; 153: 35-48.
[6] Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence based clinical practice guideline. Can Fam Physician. 2017; 63: 354.
[7] PPIs and fracture risk. Med Lett Drugs Ther. 2013; 55: 15.

[8] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA. 2006; 296: 2947-53.
[9] Zhou B, Huang Y, Li H, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporos Int. 2016; 27:339.
[10] Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, et al. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 012 Aug 12 (epub).
[11] Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. BMJ. 2012; 344: e372.
[12] Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017; 152: 706-15.
[13] Linder L, Tamboue C, Clements JN, et al. Drug-induced vitamin B12 deficiency: a focus on proton pump inhibitors and histamine-2 antagonists. J Pharm Pract. 2016 Aug 12 (epub).
[14] Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, et al. Effect of hypochlorydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. Journal of the American College of Nutrition. 1994; 13: 584-91.
[15] Schenk BE, Festen HP, Kuipers EJ, et al. Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 1996; 10: 541-5.
[16] Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA. 2013; 310: 2435-42.
[17] den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. Aliment. Pharmacol. Ther. 2008; 27: 491.
[18] Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. 2013; 27: 443-54.
[19] Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and iron deficiency. Gastroenterology. 2017; 152: 821.
[20] PPIs and hypomagnesemia. Med Lett Drugs. Ther 2011; 53: 25.
[21] Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. Am J Kidney Dis. 2010; 56: 112.
[22] Hansen BA and Bruserud Ø. Hypomagnesemia as a potentially life-threatening adverse effect of omeprazole. Oxf Med Case Reports. 2016; 2016: 147.
[23] PPIs and torsades de pointes. Med Lett Drugs Ther. 2016; 58: 153.
[24] Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational
[25] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Low Magnesium Levels Can Be Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitor Drugs (PPIs). Silver Spring, MD: Available at: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htmUS Food and Drug Administration. 2011.
[26] Posserud I, Stotzer PO, Bjornsson ES, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. Gut. 2007; 56: 802-8.
[27] King T. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome. JAMA. 2004; 292: 2213 (author reply 2213-4).
[28] Giamarellos-Bourboulis EJ, Pyleris E, Barbatzas C, et al. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with irritable bowel syndrome and is independent of proton pump inhibitor usage. BMC Gastroenterol. 2016; 16: 67-73.
[29] Franco DL, Disbrow MB, Kahn A, et al. Duodenal aspirates for small intestine bacterial overgrowth: yield, PPIs, and outcomes after treatment at a Tertiary Academic Medical Center. Gastroenterol Res Pract. 2015; 971582.
[30] Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, et al. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37: 1103-11.
[31] Su T, Lai S, Lee A, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. J Gastroenterol. 2018; 53: 27-36
[32] Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. J Neprhol. 2016.
[33] Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. CMAJ Open. 2015; 3: E166-E171.
[34] Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. BMC Nephrol. 2013; 14: 150.
[35] Blank ML, Parkin L, Paul C, et al. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. Kidney Int. 2014; 86: 837-44.
[36] Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. JAMA Intern Med. 2016; 176: 238.
[37] Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. Digestive Diseases and Sciences. 2011; 56: 931-50.
[38] 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: 1011-9.
[39] Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012; 7: e50836.
[40] Cao F, Chen C, Wang M, et al. An updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection. J Hosp Infect. 2017; pii: S0195-6701: 30461-9.
[41] FDA Drug Safety Communication. Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). www.fda.gov/ Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm (Page Last Updated: 05/09/2017. Accessed on: 02/10/2017).
[42] Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. Arch Int Med. 2007; 167: 950-5.
[43] Laheij RI, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and useof gastric acid-suppressive drugs. JAMA. 2004; 292: 1955-60.
[44] Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2010; 31: 1165-77.
[45] Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. Ann Intern Med. 2008; 149: 391.
[46] Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. JAMA Neurol. 2016; 73: 410-6.
[47] Lochhead P, Hagan K Joshi AD, Khalili H et al. Association between proton pump inhibitor use and cognitive function in women. Gastroenterol. 2017 July 18 (epub).

[48] Lundell L, Miettine P, Myrvold HE, et al. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton pump inhibition with surgical therapy for reflux esophagitis. British Journal of Surgery. 2007; 94: 198-203.
[49] Lundell L, Attwood S, Ell C, et al. Comparing laparoscopic anti-reflux surgery to esomeprazole in the management of patients with chronic gastro esophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. Gut. 2008; 57: 1207-13.
[50] Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitor in GORD: an overview of their pharmacology, efficacy and safety. Pharmacological Research. 2009; 59: 135-53.
[51] Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. Digestive Diseases and Sciences. 2011; 56: 931-50.
[52] Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA. 2009; 301: 937-44.
[53] Alkhatib AA, Elkhatib FA, Khatib OF. Gastric acid-reducing medications and clopidogrel: what are the latest FDA recommendations? American Journal of Gastroenterol. 2010; 105: 1211.
[54] Charlot M, Alhehoff O, Norgaard ML, et al. Proton pump inhibitors are asso-ciated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: anationwide cohort study. Ann Int Med. 2010; 153: 378-86.
[55] Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. Plos One. 2015; 10: e124653.
[56] Syed AR, Wolfe MR, Wolfe MM. A retrospective analysis of the effect of long-term proton pump inhibitor (PPI) use on the prevalence of ischemic heart disease (IHD). Gastroenterol. 2016; 150: S216.
[57] Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DA. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2016; 43: 73-82.
[58] Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24: 1341-8.
[59] Zelter A, Fernandez JL, Bilder C, et al. Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1,780 endoscopies Dig Dis Sci. 2011; 56: 1743-8.
[60] Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. Gut. 2006; 55: 1217-21.
[61] Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 12: CD010623.
[62] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection. —the Maastricht IV/ Florence consensus report Gut. 2012; 61: 646-64.
[63] Lundell L, Vieth M, Gibson F, et sl. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42: 649-63.
[64] Watson SA, Durrant LG, Crosbie JD, Morris DL. The in vitro growth response of primary human colorectal and gastric cancer cells to gastrin. Int J Cancer. 1989; 43: 692-6.
[65] Yang YX, Hennessy S, Propert K, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. Gastroenterol. 2007; 133: 748-54.
[66] Robertson DJ, Larsson H, Friis S, et al. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study Gastroenterol. 2007; 133: 755-60.
[67] van Soest EM, van Rossum LG, Dieleman JP, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 966-73.

RASSEGNA

MEDICINALI PER USO UMANO: LE AREE DI INTERAZIONE SULLA SICUREZZA DEI PAZIENTI NELLE GXP

Medicines for human use: aspects on patient safety in GxP Guidelines

Davide Susini, Maria Terni, Raffaele Di Marzo

Group Pharmacovigilance, Kedrion S.p.A.

Keywords
Patient Safety
GxP
GVP

Abstract
Modern Pharmacovigilance started being mentioned in the 1960s. Since then, for about 50 years, this science has progressed without clear guidelines related to its processes. The Good Pharmacovigilance Practices were born from the need to deepen and regulate Pharmacovigilance. These guidelines however have only recently been published in the pharmaceutical world. The other GxPs have been in place for many years and have overcome the trial period with regards to their applicability. This article highlights how the GxPs deal, directly and indirectly, with the topic "patient safety" and where the GxP principles can be found in the GVP modules.

Introduzione

In accordo con la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la Farmacovigilanza è la disciplina e l'insieme di attività volte all'individuazione, valutazione e prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all'utilizzo dei farmaci. Monitorare la sicurezza di un farmaco attraverso la Farmacovigilanza, dunque, vuol dire anche promuoverne un uso razionale e garantirne l'appropriatezza prescrittiva, contribuendo alla protezione dei pazienti e alla salute pubblica.

La parola "sicurezza" associata al mondo farmaceutico e all'*healthcare* in generale sta diventando un argomento sempre più oggetto di attenzione da parte di tutti gli *stakeholder*; inoltre, negli ultimi tempi, è stato registrato un incremento dell'interesse anche da parte del consumatore stesso. Quando si parla di sicurezza, la Farmacovigilanza è senza dubbio una delle attività maggiormente coinvolte: dagli anni '60, dal caso Talidomide, questa scienza si è evoluta in maniera profonda, ma molti processi legati alla Farmacovigilanza presentavano ancora agli inizi degli anni Duemila lacune soprattutto in relazione agli obiettivi e ai metodi utilizzati [1]. La mancanza di una regolamentazione chiara si faceva sentire ed è con l'implementazione della Direttiva 2010/84/UE, resa effettiva nel 2012, che sono stati fatti sensibili passi avanti in materia. In questo modo anche la Farmacovigilanza ha ottenuto le sue "buone pratiche": *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP). Queste linee guida si sono rivelate una svolta epocale per quanto riguarda la *safety* dei prodotti medicinali: un processo come la *signal detection* è diventato ancora più centrale rispetto al passato e ha permesso di fornire una soluzione efficace e immediata al processo di raccolta e valutazione delle segnalazioni; con l'introduzione e l'espansione del concetto di Sistema di Qualità applicato alla Farmacovigilanza si è ottenuto una maggiore strutturazione dei dipartimenti interessati all'interno di aziende farmaceutiche, enti no profit e autorità regolatorie (l'esempio più illuminante è la creazione del *Pharmacovigilance Risk Assessment Commitee*, PRAC, presso l'Agenzia Europea dei Medicinali, EMA). La regolamentazione della Farmacovigilanza si può definire quindi molto giovane, a differenza delle linee guida che regolano gli altri processi del *lifecycle* dei prodotti medicinali: le altre buone pratiche in campo farmaceutico, GxP, sono effettive già da alcuni decenni ed è proprio da qui che nasce il bisogno di analizzarle per individuare quale spazio forniscono alla *safety* dei pazienti e in che modo si intersecano con le GVP.

Corrispondenza: Davide Susini, Group Pharmacovigilance, Kedrion S.p.A.
Località Pierangeli, Castelvecchio Pascoli, 55051 - Barga (LU). E-mail: d.susini@kedrion.com

GxP

Con il termine GxP ci si riferisce a un gruppo di linee guida riguardanti la qualità che sono focalizzate sul prodotto medicinale per ciò che concerne la sua sicurezza e destinazione d'uso. Le GxP prese in considerazione sono: GLP (Buone Pratiche di Laboratorio), GMP (Buone Pratiche di Produzione), GCP (Buone Pratiche Cliniche), GDP (Buone Pratiche di Distribuzione) e GVP (Buone Pratiche di Farmacovigilanza).

Con il termine GxP ci si riferisce a un gruppo di linee guida riguardanti la qualità che sono focalizzate sul prodotto medicinale per ciò che concerne la sua sicurezza e destinazione d'uso. L'acronimo GxP venne introdotto per la prima volta all'interno delle regolamentazioni federali pubblicate dalla *Food and Drug Administration (Code of Federal Regulations, CFR)*. Due sono gli aspetti centrali delle GxP: *traceability*, l'abilità di ricostruire la storia dello sviluppo di un farmaco e *accountability*, la capacità di risalire a chi ha contribuito a cosa e quando durante lo sviluppo di un farmaco.
La struttura di tutte le GxP è analoga e può essere riassunta attraverso le 5 "P":

- *People*: definire ruoli, responsabilità e modalità di training per le attività che devono essere svolte;
- *Procedures*: creare documentazione che vada a coprire tutti i processi e che consenta di investigare e riportare eventuali deviazioni;
- *Products*: definire specifiche per principi attivi, eccipienti, intermedi e prodotti finiti;
- *Premises and equipment*: avere a disposizione strumenti e locali idonei a svolgere le attività;
- *Processes*: definire gli step critici, gestire i cambiamenti attraverso adeguate procedure di *change control* [2].

Le GxP che intendiamo comparare sono: GLP (Buone Pratiche di Laboratorio), GMP (Buone Pratiche di Produzione), GCP (Buone Pratiche Cliniche), GDP (Buone Pratiche di Distribuzione) e GVP (Buone Pratiche di Farmacovigilanza).

Good Laboratory Practice

Definizione

Le Buone Pratiche di Laboratorio (*Good Laboratory Practice, GLP*) sono un sistema di qualità relativo alle condizioni in cui sono pianificati, eseguiti, monitorati, registrati, archiviati e comunicati gli studi preclinici sulla salute e la sicurezza ambientale [3].

Caratteristiche principali

Lo studio preclinico sulla salute e la sicurezza ambientale è un esperimento o una serie di esperimenti in cui un elemento di test viene esaminato in condizioni di laboratorio o nell'ambiente per ottenere dati sulle sue proprietà e/o sulla sua sicurezza, allo scopo di sottomettere tali dati alle appropriate Autorità Regolatorie.
Queste linee guida sono applicate ai test di sicurezza preclinici riguardanti i componenti di prodotti farmaceutici, prodotti antiparassitari, prodotti cosmetici, farmaci veterinari nonché additivi alimentari, additivi per mangimi e prodotti chimici industriali. Questi componenti sono spesso sostanze chimiche sintetiche, ma possono essere anche di origine naturale o biologica e, in alcune circostanze, organismi viventi.
I principi delle GLP sono stati adottati dall'OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico) per promuovere la qualità e la validità dei dati sperimentali utilizzati per determinare la sicurezza di sostanze e prodotti chimici [4]. Anche al di fuori dell'Unione Europea, Autorità Regolatorie come la *Food and Drug Administration* (FDA) e la *US Environmental Protection Agency* (EPA) richiedono studi da condurre in conformità con le GLP.
Le GLP prevedono l'ispezione e la verifica delle procedure organizzative e delle condizioni per le quali sono programmate, svolte, registrate e comunicate le ricerche di laboratorio. Per gli studi previsti nelle domande di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), le ispezioni GLP sulla sicurezza preclinica, tossicologica e farmacologica possono essere richieste per tutta la durata del periodo di commercializzazione: esistono infatti ispezioni GLP pre-autorizzazione e post-autorizzazione.
L'adozione e l'applicazione dei principi di Buona Pratica di Laboratorio sono importanti perché si propongono di valutare *ex ante* gli effetti che i prodotti chimici possono avere sull'uomo.
I requisiti fondamentali delle GLP sono:

- organizzazione della struttura del test e del personale;
- programmazione dell'assicurazione di qualità;
- strutture;

- apparecchi, materiali e reagenti;
- test ed elementi di riferimento;
- procedure operative standard;
- esecuzione dello studio;
- presentazione dei risultati dello studio;
- archiviazione di documenti e materiali [3].

Sicurezza in GLP

Dalle analisi effettuate secondo GLP si ottengono dati sulle proprietà e/o sulla sicurezza rispetto alla salute umana e/o all'ambiente delle sostanze testate. Per la valutazione della sicurezza, devono essere applicate rigorosamente e in modo approfondito le pratiche scientifiche fondamentali, indipendentemente dallo scopo dello studio e da dove viene condotto.

Lo scopo delle GLP è quello di testare sostanze chimiche, naturali o biologiche per ottenere dati sulle loro proprietà e/o sulla loro sicurezza rispetto alla salute umana e/o all'ambiente. Per la valutazione della sicurezza, devono essere applicate rigorosamente e in modo approfondito le pratiche scientifiche fondamentali, indipendentemente dallo scopo dello studio e da dove viene condotto.
Le indagini devono essere progettate e condotte da esperti; ove possibile, devono essere utilizzati metodi di prova e sistemi di test standardizzati e convalidati; i dispositivi e gli strumenti di prova devono essere adeguatamente calibrati e la loro accuratezza assicurata e, cosa più importante, tutti i dati, comprese le note grezze di laboratorio, dovrebbero essere disponibili per una revisione indipendente. I requisiti delle GLP, basati su questi principi, sono indispensabili per poter fare affidamento sui dati scientifici prodotti negli studi condotti per la determinazione della sicurezza dei prodotti chimici. Per queste ragioni molte Autorità regolatorie nel mondo richiedono *compliance* alle GLP e danno un maggior peso scientifico agli studi GLP rispetto a quelli non-GLP.
La valutazione della sicurezza di qualsiasi sostanza dovrebbe includere anche la revisione sistematica di tutti gli studi pertinenti [5].

Good Manufacturing Practices

Definizione

Le Buone Pratiche di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practices, GMP*) sono costituite da un insieme di regole che descrivono i metodi, i processi, le attrezzature, i mezzi e la gestione della fabbricazione dei medicinali per assicurarne standard di qualità appropriati.

Caratteristiche principali

Lo scopo per il quale tali linee guida sono state create è assicurare che un farmaco sia prodotto, analizzato e rilasciato in un regime di qualità controllata e certificata. In questo modo, è minimizzato il pericolo che vi siano rischi non previsti per il paziente [6].
La produzione o l'importazione di medicinali è soggetta all'autorizzazione di fabbricazione o d'importazione. Il titolare dell'autorizzazione deve rispettare i principi e le linee guida delle GMP e utilizzare sostanze attive prodotte in conformità con esse.
I requisiti fondamentali delle GMP prevedono che:

- tutti i processi di fabbricazione siano chiaramente definiti e si debba poter dimostrare che i medicinali prodotti presentino la qualità richiesta e risultino conformi alle specifiche ad essi applicabili;
- le fasi critiche dei processi di fabbricazione e le modifiche significative a detto processo siano convalidate;
- si disponga di tutte le risorse necessarie all'applicazione delle GMP tra cui:
  a) personale con qualifiche e addestramento adeguati,
  b) locali e spazio adeguati,
  c) servizi ed attrezzature adeguati,
  d) materiali, contenitori ed etichette corretti,
  e) procedure ed istruzioni approvate,
  f) idonee infrastrutture per l'immagazzinamento e il trasporto;
- le istruzioni e le procedure siano scritte in forma esplicativa con un linguaggio chiaro, privo di ambiguità e applicabile alle strutture esistenti;
- gli operatori siano addestrati a eseguire in modo corretto le procedure;
- nel corso della fabbricazione si redigano documenti da cui risulti che tutte le fasi previste nelle procedure e istruzioni operative siano effettivamente svolte e che il

prodotto soddisfi le aspettative in termini tanto di quantità che di qualità; eventuali deviazioni significative andranno registrate integralmente ed esaminate;
- i documenti di fabbricazione, distribuzione compresa, che consentono di tracciare la cronistoria completa di un dato lotto siano archiviati in forma comprensibile e accessibile;
- la distribuzione (all'ingrosso) dei prodotti minimizzi i rischi che potrebbero comprometterne la qualità;
- esista un sistema che consenta di ritirare qualunque lotto di prodotto dalla distribuzione o dalla vendita;
- si riesaminino i reclami relativi ai prodotti commercializzati, si ricerchino le cause dei difetti di qualità e si prendano misure adeguate riguardanti i prodotti difettosi nonché azioni correttive per evitare il ripetersi di tali inconvenienti.

Queste linee guida favoriscono un approccio basato sul rischio per la produzione e il rilascio dei prodotti medicinali e garantiscono che questi siano costantemente prodotti e controllati in base a standard di alta qualità, a vantaggio e per la sicurezza dei pazienti [7]. Anche le GMP prevedono ispezioni per la verifica della *compliance* alle stesse.

Sicurezza in GMP

Le GMP definiscono i requisiti che devono essere soddisfatti durante le fasi di sviluppo, produzione e controllo dei medicinali. Il rispetto di queste linee guida garantisce la qualità farmaceutica dei medicinali che è a sua volta pre-requisito indispensabile perché il medicinale possa essere definito sicuro ed efficace. Pertanto, la sicurezza e l'efficacia, che sono caratteristiche inderogabili di ogni medicinale, possono essere ottenute solo con la stretta osservanza delle GMP durante tutte le fasi del processo produttivo e il successivo controllo analitico.

La produzione di farmaci è un processo complesso e le Autorità Regolatorie richiedono ai produttori di conformarsi ai requisiti delle GMP per garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia del prodotto. Le GMP richiedono che sia progettato un sistema di Assicurazione della Qualità (*quality assurance*, QA) per garantire ogni fase del processo di produzione.

Test, controlli e verifiche devono essere eseguiti a intervalli definiti e richiedono uno stretto rapporto di lavoro tra il personale QA e i team di produzione. I produttori di medicinali devono quindi avere una persona qualificata (*qualified person*, QP) per garantire quanto sopra descritto.

La QA costituisce un concetto di ampia portata che investe tutti gli aspetti che singolarmente o collettivamente influenzano la qualità di un prodotto e indirettamente quindi incide sulla sua sicurezza, una volta che questo è entrato in commercio; essa rappresenta il complesso delle misure prese allo scopo di garantire che i medicinali abbiano la qualità richiesta per l'impiego cui sono destinati.

Attraverso il concetto di QA si assume che l'azienda incorpori sistematicamente i requisiti di sicurezza, qualità ed efficacia dei prodotti all'interno dei processi produttivi, di controllo e di rilascio per la vendita [7].

Good Clinical Practice

Definizione

Le Norme di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice, GCP*) sono uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. L'aderenza agli standard delle GCP garantisce non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki (dichiarazione sviluppata dalla Associazione Medica Mondiale come un insieme di principi etici riguardanti tutta la comunità medica, per ciò che concerne la sperimentazione umana), ma anche la qualità dello studio clinico condotto [8].

Caratteristiche principali

Le GCP si pongono come obiettivo principale la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei pazienti che partecipano agli studi clinici e forniscono altresì assicurazioni circa l'attendibilità e l'accuratezza dei dati relativi agli studi clinici stessi. Infatti, le linee guida specificano come gli studi clinici devono essere condotti e definiscono il ruolo e le responsabilità degli Sponsor, degli Sperimentatori e dei Monitor (anche conosciuti come CRA, *Clinical Research Associate*) [8].

Gli aspetti principali trattati dalle GCP sono:

- responsabilità del Comitato Etico Indipendente: deve salvaguardare i diritti, la sicurezza e il benessere di tutti i soggetti coinvolti in una sperimentazione clinica;
- responsabilità dello Sperimentatore: persona responsabile della conduzione dello studio presso il centro di sperimentazione;
- responsabilità dello Sponsor: individuo o organizzazione che inizia, dirige e/o finanzia uno studio;
- responsabilità del Monitor: persona designata dallo Sponsor, responsabile di assicurare che lo studio sia condotto e documentato in modo appropriato;
- contenuti del Protocollo della sperimentazione clinica: è un documento che descrive gli obiettivi, il disegno, la metodologia, le considerazioni statistiche e gli aspetti relativi all'organizzazione di una sperimentazione clinica;
- contenuti dell'Investigator Brochure: è un documento che raccoglie dati clinici e non clinici sui prodotti in fase di sperimentazione che sono rilevanti per la sperimentazione clinica [9].

L'obiettivo prioritario delle GCP è la necessità di assicurare che i dati relativi agli studi siano attendibili e accurati. Al pari di quanto descritto per le GLP e le GMP, questo avviene attraverso ispezioni da parte delle Autorità Regolatorie.

Sicurezza in GCP

L'aderenza agli standard GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico.

Anche le GCP prevedono ispezioni per la verifica della *compliance* alle stesse. La *compliance,* ovvero la conformità ai requisiti delle GCP, garantisce che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti partecipanti allo studio clinico siano protetti. Garantisce inoltre che la sperimentazione clinica fornisca dati credibili, con la speranza di ottenere un farmaco idoneo alla commercializzazione. Lo sponsor è responsabile della valutazione della sicurezza del farmaco in fase di sperimentazione; inoltre, deve informare gli Sperimentatori, le Autorità Regolatorie e i Comitati Etici sulle questioni che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti. Il mantenimento di informazioni sulla sicurezza e la comunicazione degli eventi avversi sono fondamentali per garantire la tutela del benessere e della sicurezza dei pazienti coinvolti.

Le GCP, insieme alle altre normative di riferimento (Direttiva 2001/20/EC e Direttiva 2001/83/EC), costituiscono la vera e propria "Farmacovigilanza negli studi clinici": al pari delle GVP, all'interno delle GCP si trova il concetto di reazione avversa da farmaco (ADR) definita come reazione nociva e non voluta ad un prodotto medicinale.

In caso di ADR, tutte le funzioni coinvolte in una sperimentazione clinica si devono comportare come segue:

- gli Sperimentatori devono notificare prontamente allo Sponsor tutte le ADR serie e inattese;
- lo Sponsor deve notificare prontamente tutte le ADR serie e inattese a tutti gli sperimentatori interessati, al Comitato Etico Indipendente e, dove richiesto, alle Autorità Regolatorie;
- il Monitor deve verificare che gli eventi avversi siano stati correttamente registrati e riportati da parte dello sperimentatore;

Inoltre le GCP richiedono che anche eventi avversi (ovvero eventi non correlabili direttamente alla somministrazione di un farmaco) e/o anormalità nei test di laboratorio identificate nel protocollo come critiche per la valutazione della sicurezza devono essere riportati allo Sponsor in accordo a tempistiche e modalità specificate nel protocollo stesso.

Lo Sponsor si serve delle ADR e degli eventi avversi registrati e valutati per elaborare i rapporti periodici, che devono essere presentati alle Autorità Regolatorie secondo quanto stabilito dalle disposizioni normative applicabili.

Per ogni sperimentazione clinica verrà individuato un determinato insieme di rischi e saranno effettuate considerazioni riguardanti la sicurezza del paziente. I protocolli degli studi clinici devono essere, quindi, ben progettati per identificare tutti i potenziali rischi per la sicurezza dei pazienti e includere metodi per ridurli al minimo. La conformità al protocollo è essenziale per proteggere i soggetti inclusi nelle sperimentazioni cliniche.

La *compliance* alle linee guida viene misurata controllando documenti e sistemi e valutata tramite ispezioni e audit condotte da terze parti indipendenti dalla sperimentazione clinica.

Good Distribution Practice

Definizione

Le Buone Pratiche di Distribuzione (*Good Distribution Practice; GDP*) riguardano qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali, salvo la fornitura di medicinali direttamente al pubblico. Queste attività coinvolgono produttori, depositi, importatori, distributori all'ingrosso e le persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico nello Stato Membro interessato [10].

Caratteristiche principali

Le GDP descrivono gli standard minimi che un distributore all'ingrosso deve soddisfare per garantire che la qualità e l'integrità dei farmaci siano mantenute lungo tutta la catena di approvvigionamento. Lo scopo delle GDP è garantire che il processo di distribuzione non abbia alcun impatto negativo sul prodotto. Non deve esserci alcuna alterazione della proprietà del medicinale durante la distribuzione a farmacisti o pazienti.
Gli argomenti fondamentali trattati dalle GDP sono:

- gestione della qualità;
- personale coinvolto;
- locali e attrezzature del distributore;
- documentazione;
- operazioni intraprese dai distributori al fine di garantire che l'identità del medicinale non venga persa;
- reclami, restituzioni, sospetti di medicinali falsificati e richiami di medicinali;
- attività esternalizzate;
- auto-ispezioni;
- trasporto;
- disposizioni specifiche per i broker [10].

Sicurezza in GDP

Le GDP hanno l'obiettivo di garantire una corretta distribuzione dei farmaci, infatti una corretta gestione del processo distributivo ha un impatto significativo sull'integrità e la qualità del prodotto e di conseguenza anche sulla sicurezza dei pazienti che ne faranno uso.

Conservare e trasportare i medicinali in modo corretto è essenziale per mantenerne inalterate le caratteristiche per tutto il periodo di validità indicato sulle confezioni e garantirne l'attività farmacologica. Secondo la Farmacopea Italiana (FU), "un medicamento è considerato stabile quando, in un determinato periodo di tempo, le sue proprietà essenziali non cambiano o cambiano entro limiti tollerabili, se conservato in un recipiente adatto, in condizioni definite di temperatura, di umidità e di esposizione alla luce". Questo significa che i principi attivi di un medicinale non devono essere considerati stabili indefinitamente, bensì soggetti nel tempo a variazioni anche significative delle loro proprietà [11].
Come le altre linee guida GxP, anche le GDP riportano i concetti di "Sistema di Qualità" e "Sistema di Gestione dei Rischi".

1) Sistema di Qualità: deve essere implementato un adeguato sistema di qualità a tutto il processo di distribuzione dei prodotti medicinali, includendo in esso struttura organizzativa, procedure, processi e risorse. Il sistema di qualità deve essere completamente documentato e la sua efficacia deve essere monitorata. È necessario redigere un manuale di qualità o una documentazione equivalente.
2) Sistema di Gestione dei Rischi: la gestione dei rischi è un processo sistematico per la valutazione, il controllo, la comunicazione e il riesame dei rischi per la qualità dei medicinali. Esso deve garantire che la valutazione dei rischi connessi alla qualità sia basata su conoscenze scientifiche e abbia come obiettivo principale la protezione della salute del paziente. L'entità dell'impegno, la struttura e la documentazione del processo devono essere commisurati al livello di rischio. Come altre linee guida il sistema di gestione dei rischi applicato alle GDP è basato sui principi descritti nel modulo dell'*International Conference on Harmonization* (ICH) Q9 "*Quality Risk Management*".

Le GDP hanno l'obiettivo di garantire una corretta distribuzione dei farmaci, infatti una corretta gestione del processo distributivo ha un impatto significativo sull'integrità e la qualità del prodotto e di conseguenza anche sulla sicurezza dei pazienti che ne faranno uso.

Un altro possibile problema per la sicurezza dei pazienti consiste nella contraffazione dei farmaci. Con la definizione di medicinale falsificato, conformemente a quanto previsto dall'art 1, comma nn-bis del D.Lgs. 219/2006, si intende un medicinale che comporti una falsa rappresentazione rispetto a:

- identità (l'imballaggio, l'etichettatura, la denominazione, la composizione in relazione a uno qualsiasi dei componenti, compresi gli eccipienti e il relativo dosaggio);
- origine (il fabbricante, il Paese di fabbricazione, il Paese di origine, il titolare dell'AIC);
- tracciabilità (la sua storia, i registri e i documenti relativi ai canali di distribuzione utilizzati).

Il fenomeno della falsificazione coinvolge farmaci di marca e generici, ed in particolare i medicinali salvavita. Un medicinale falsificato può contenere le medesime sostanze di quello originale, sostanze e/o dosaggi diversi, può non contenere alcun principio attivo o addirittura può essere composto da ingredienti contaminati e pericolosi. Le diverse tipologie hanno tutte un comune denominatore nella scarsa qualità e sicurezza in quanto la produzione e la distribuzione non avvengono in conformità agli standard di qualità previsti dalle GMP e dalle GDP [12].

Questo problema viene risolto con il reclamo e il ritiro del prodotto. È opportuno distinguere tra reclami riguardanti la qualità del medicinale e reclami riguardanti la distribuzione. In caso di reclamo a causa della qualità di un medicinale e di un potenziale difetto del prodotto, il fabbricante e/o titolare dell'AIC deve essere informato senza indugio, mentre qualsiasi reclamo riguardante la distribuzione di un prodotto deve essere studiato a fondo per stabilirne l'origine o il motivo.

Anche le GDP prevedono che vi sia un controllo del sistema distributivo attraverso un programma di autoispezioni che devono verificare la corretta applicazione delle linee guida e proporre eventuali azioni correttive necessarie.

Good Pharmacovigilance Practice

Definizione

Le Buone Pratiche di Farmacovigilanza (*Good Pharmacovigilance Practice, GVP*) costituiscono uno standard di qualità per il monitoraggio della sicurezza dei farmaci con l'obiettivo di contribuire a ridurre i rischi e aumentare i benefici dei prodotti medicinali. Garantiscono che le reazioni avverse verificatesi dopo la somministrazione di prodotti medicinali siano individuate, raccolte e valutate allo scopo di prevenirne l'insorgenza.

Caratteristiche principali

Lo scopo delle GVP è quello di garantire che venga effettuato un monitoraggio continuativo del profilo di sicurezza di tutti i medicinali immessi in commercio, con l'obiettivo di intraprendere tutte le azioni appropriate al fine di ridurre i rischi e aumentare i benefici connessi con il suo utilizzo. Ciò include la raccolta e la valutazione delle ADR durante tutto il ciclo di vita del medicinale, la notifica di tali segnalazioni alle Autorità Regolatorie e conseguenti aggiornamenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)/Foglio illustrativo (PIL). Con l'avvento delle GVP, i pazienti sono stati ulteriormente incoraggiati a segnalare le reazioni avverse: i consumatori possono riportare potenziali ADR al proprio medico, direttamente al titolare dell'AIC o tramite le modalità previste da ogni autorità competente (compilazione di moduli cartacei e/o elettronici). Le GVP vengo divise nei seguenti moduli:

- GVP MODULO I: Il sistema di Farmacovigilanza e il suo sistema di qualità
  Il Titolare AIC deve garantire che sia presente un sistema di Farmacovigilanza in azienda e per gestire tale sistema deve nominare, a titolo stabile e continuativo, una Persona Qualificata per la Farmacovigilanza (QPPV). Il Titolare AIC deve assicurare alla QPPV sufficiente autorità per poter influenzare il sistema in accordo ai requisiti delle GVP.
- GVP MODULO II: *Pharmacovigilance System Master File*
  Il Titolare AIC deve mantenere e rendere disponibile su richiesta un documento di riferimento del sistema di Farmacovigilanza (*Pharmacovigilance System Master*

File, PSMF). Il PSMF è un documento che descrive il Sistema di Farmacovigilanza di un Titolare AIC e agisce da strumento di supporto per garantire la conformità ai requisiti delle GVP.

- GVP MODULO III: Ispezioni
  Il Titolare AIC può essere ispezionato dalle Autorità Regolatorie. Le ispezioni valutano la conformità delle aziende farmaceutiche con la normativa locale, la legislazione comunitaria e le GVP in materia di Farmacovigilanza.
- GVP MODULO IV: Audit
  Il Titolare AIC deve condurre regolarmente audit al proprio sistema di Farmacovigilanza: lo scopo di questi audit è di verificare e valutare l'appropriatezza e l'efficacia dei processi inclusi nel sistema di Farmacovigilanza. La pianificazione e la frequenza con cui devono essere organizzati questi audit deve seguire un approccio basato sul rischio.
- GVP MODULO V: Sistema di Gestione del Rischio
  Un medicinale è autorizzato sulla base del fatto che i suoi benefici superano i suoi rischi per la popolazione target. Tuttavia, non tutte le reazioni avverse potenziali o reali sono identificate dal momento in cui viene concessa l'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio. L'obiettivo del sistema di gestione del rischio è quello di monitorare il profilo di sicurezza per tutto il ciclo di vita del medicinale. Le aziende richiedenti l'AIC sono tenute a presentare un documento chiamato *Risk Management Plan* (RMP), che deve includere informazioni sul profilo di sicurezza di un medicinale e piani per l'attività di Farmacovigilanza finalizzati ad acquisire una maggiore conoscenza del prodotto. In questo documento devono anche essere riportate le attività proposte dal Titolare AIC per minimizzare i rischi riscontrati.
- GVP MODULO VI: ADR
  Ogni Titolare AIC deve avere in vigore un sistema per la raccolta e la registrazione di qualsiasi segnalazione di reazione avversa occorsa in UE o in Paesi terzi e ricevuta da qualsiasi fonte (es. consumatori, operatori sanitari, letteratura scientifica, ecc.).
- GVP MODULO VII: Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza
  Il titolare dell'AIC deve preparare e presentare Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e Rapporto di valutazione del beneficio/rischio periodico (PBRER). Sono documenti di Farmacovigilanza destinati a fornire una valutazione completa del rapporto beneficio/rischio di un medicinale in un determinato intervallo di tempo. Questi documenti vengono sottomessi alle Autorità Regolatorie in accordo a quanto previsto dalle GVP.
- GVP MODULO VIII: Studio Post Autorizzativo sulla Sicurezza
  Lo Studio Post Autorizzativo sulla Sicurezza (PASS) è un qualsiasi studio (interventistico o non interventistico, imposto dalle Autorità o effettuato volontariamente) relativo a un medicinale autorizzato condotto allo scopo di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza, o per determinare l'efficacia delle misure di gestione del rischio.
- GVP MODULO IX: Segnali di sicurezza
  Un segnale di sicurezza è un'informazione su un evento avverso nuovo o noto che può essere causato da un medicinale e richiede ulteriori indagini. L'EMA, insieme alle Autorità Regolatorie negli Stati Membri e ai Titolari AIC sono responsabili della rilevazione e della gestione dei segnali di sicurezza. Questi possono essere rilevati da un'ampia gamma di fonti, come segnalazioni spontanee, segnalazioni da studio clinico e letteratura scientifica. La valutazione dei segnali di sicurezza stabilisce se esista o meno una associazione tra un medicinale e un evento avverso segnalato. Questa attività fa parte delle attività di Farmacovigilanza di routine ed è essenziale per garantire che le Autorità Regolatorie dispongano di informazioni aggiornate su benefici e rischi di un medicinale.
- GVP MODULO X: Monitoraggio addizionale
  L'UE ha introdotto un nuovo processo per etichettare il medicinale che viene tenuto sotto stretto monitoraggio di sicurezza da parte di una Autorità Regolatoria. Il farmaco sotto monitoraggio addizionale deve riportare un triangolo nero rovesciato nel PIL e nell'RCP, insieme a una breve frase che ne fornisce il significato. La presenza di questo simbolo significa che il farmaco deve essere monitorato con maggiore

intensità rispetto agli altri prodotti medicinali, in quanto ci sono meno informazioni disponibili su di esso (per esempio perché è un prodotto nuovo sul mercato o perché esistono dati limitati sul suo uso a lungo termine). Questo non significa che il prodotto in questione non sia sicuro.

- GVP MODULO XV: Comunicazioni di sicurezza
  Il presente modulo fornisce orientamenti ai Titolari di AIC, alle Autorità competenti negli Stati Membri e all'EMA su come comunicare e coordinare le informazioni sulla sicurezza relative ai medicinali autorizzati nell'UE. La comunicazione di informazioni sulla sicurezza a pazienti e operatori sanitari è una responsabilità per la salute pubblica ed è essenziale per raggiungere gli obiettivi di Farmacovigilanza in termini di promozione dell'uso razionale, sicuro ed efficace dei farmaci, prevenzione dei danni da reazioni avverse, riduzione dei rischi e contributo alla protezione di pazienti e salute pubblica.
- GVP MODULO XVI: Misure di minimizzazione del rischio
  Questo modulo fornisce una guida sulle misure di minimizzazione del rischio, ossia interventi intesi a prevenire o ridurre l'insorgenza di reazioni avverse associate all'esposizione a un medicinale, e a ridurne la gravità o l'impatto sul paziente. Pianificare e attuare misure di minimizzazione del rischio e valutarne l'efficacia sono elementi chiave della gestione del rischio connesso all'uso di prodotti medicinali [13].

Sicurezza in GVP

I medicinali possono influenzare negativamente la salute dei pazienti in modo non intenzionale e dannoso. Questi effetti, chiamati reazioni avverse, rappresentano i potenziali rischi connessi all'uso di medicinali.
È importante identificare i rischi di un medicinale il più rapidamente possibile e adottare misure per minimizzarli e promuovere un uso sicuro ed efficace di quel prodotto. I dati devono essere trasmessi alle autorità entro determinate scadenze e qualsiasi problema emergente in merito al rapporto rischio/beneficio deve essere immediatamente notificato.

Analisi comparativa

Analizzando le linee guida GxP emerge (**Tabella 1**) in quali aree è trattata la sicurezza, con particolare riferimento al consumatore.

Tabella 1 Riferimenti alla sicurezza nelle GxP.

GxP	Argomento	Fase del *lifecycle* del prodotto	Sicurezza dei pazienti	Riferimenti
GLP [3]	Tossicologia, ricerca impurezze, contaminanti, sostanze potenzialmente pericolose	Sviluppo preclinico	Test su sostanze chimiche, naturali o biologiche per ottenere dati sulla sicurezza riguardo la salute umana	Sezione II
GMP [7]	Qualità	Produzione	Sistema di assicurazione di qualità per ogni fase del processo di produzione dei medicinali	Cap. 1 Cap. 4 Cap. 5 Cap. 8
GCP [9]	Profilo di sicurezza e tollerabilità	Ricerca clinica	Mantenimento delle informazioni sulla sicurezza e comunicazione di eventi avversi occorsi durante una sperimentazione clinica	Cap. 2 Cap. 3 Cap. 4 Cap. 5 Cap. 6 Cap. 7 Cap. 8
GDP [10]	Trasporto, stoccaggio, conservazione prodotto	Distribuzione	Mantenimento dell'integrità del prodotto e prevenzione della falsificazione dei medicinali	Cap. 4 Cap. 5 Cap. 6 Cap. 9 Cap. 10
GVP [13]	Gestione ciclo di vita prodotto e monitoraggio continuo del profilo beneficio/rischio	Commercializzazione		Tutti i moduli delle GVP

Allo stesso modo è utile rilevare come le GVP, di più recente elaborazione, abbiano ripreso concetti e principi dalle altre GxP (**Tabella 2**).

Tabella 2 Interazione dei moduli GVP con le altre GxP.

Modulo GVP	Argomento	Interazione con	Note
Modulo I	Il sistema Farmacovigilanza e il suo sistema di qualità	GMP	Alcuni principi del sistema di qualità per la Farmacovigilanza sono assimilabili ai concetti di qualità GMP
Modulo II	Pharmacovigilance System Master File	GMP	Alcuni principi del sistema di qualità per la Farmacovigilanza sono assimilabili ai concetti di qualità GMP
Modulo III	Ispezioni	GMP, GCP, GLP	Anche gli altri processi GxP sono sottoposti a ispezioni da parte delle Autorità Regolatorie
Modulo IV	Audit	GMP, GCP, GDP	Gli audit come strumento di verifica e controllo della compliance sono presenti anche nelle altre GxP
Modulo V	Sistema di Gestione del Rischio	GMP, GCP, GLP	I piani di gestione del rischio contengono informazioni che possono originare da studi clinici e preclinici e da ambienti produttivi
Modulo VI	Gestione reazioni avverse da farmaco	GMP, GCP, GDP, GLP	Problemi di sicurezza come le ADR possono derivare da una non corretta applicazione delle GxP
Modulo VII	Periodic Safety Update Report	GMP, GCP, GLP	I PSUR contengono informazioni che possono originare da studi clinici e preclinici e da ambienti produttivi
Modulo VIII	Studi post-autorizzativi sulla sicurezza	GCP	Gli studi PASS presentano principi simili (ma strutturalmente diversi) a quelli riportati nelle GCP (per es. redazione di un protocollo dello studio)
Modulo IX	Gestione Segnali di sicurezza	GMP, GCP	I dati che contribuiscono alla validazione di un segnala possono provenire anche da studi clinici o dall'ambiente produttivo (reclami, difetti di qualità)
Modulo X	Monitoraggio addizionale		
Modulo XV	Comunicazioni di sicurezza	GMP, GCP	Problemi di sicurezza che richiedono una particolare comunicazione possono derivare anche da studi clinici o dall'ambiente produttivo (reclami, difetti di qualità)
Modulo XVI	Misure di minimizzazione del rischio	GMP, GCP, GLP	Le misure di minimizzazione del rischio riportate nei piani di gestione del rischio possono derivare da rischi dovuti ad una non corretta applicazione delle GxP

Conclusioni

I requisiti presenti all'interno delle GxP sono ormai da molti anni fondamentali per lo sviluppo dei farmaci con un elevato standard di qualità. Comparando queste linee guida si comprende come la corretta applicazione di tutte le GxP nelle varie "fasi di vita" di un prodotto medicinale abbia un potenziale impatto sul profilo di sicurezza del farmaco e quindi anche sulla salute del paziente. L'avvento recente delle GVP ha evidenziato inoltre come i dati e le informazioni prodotte dalle altre GxP contribuiscono ai processi di Farmacovigilanza.

In sintesi questo articolo consente di evidenziare che ogni tipo di GxP regola processi diversi nella vita di un prodotto medicinale ma la loro corretta applicazione contribuisce in maniera importante all'uso sicuro dei farmaci riducendo notevolmente i rischi per la salute dei pazienti.

Bibliografia

[1] Edwards I R. An agenda for UK clinical pharmacology Pharmacovigilance. Br J Clin Pharmacol. 2012; 73: 979-82.

[2] Good practice (GxP) in the pharmaceutical industry. Disponibile al sito: http://quality.eqms.co.uk/blog/good-practice-in-the-pharmaceutical-industry. Ultimo accesso il 6 settembre 2018.

[3] Principles on Good Laboratory Practice (as revised in 1997). Disponibile al sito: http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm. Ultimo accesso il 6 settembre 2018.

[4] BPL in Italia: Disponibile al sito: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1080&area=buona%20pratica%20laboratorio&menu=vuoto. Ultimo accesso il 6 Settembre 2018.

[5] Richard A. Becker, Erik R. Janus, Russell D. White, Francis H. Kruszewski, Robert E. Brackett, "Good Laboratory Practices and Safety Assessments", Environ Health Perspect. 2009; 117: A482-A483.

[6] Lorini A., Schiavi A. Norme di buona fabbricazione - GMP. In: Qualità in biotech e pharma. 2010; 131-7.

[7] EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. Disponibile al sito: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_it. Ultimo accesso il 6 settembre 2018.

[8] Good-clinical-practice compliance. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000072.jsp&mid=WC0b01ac05800268ad. Ultimo accesso il 6 settembre 2018.
[9] ICH, Guideline for Good Clinical Practice E6(R1), 10 June 1996. Disponibile al sito: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf. Ultimo accesso il 6 settembre 2018.
[10] Linee guida del 7 marzo 2013 sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano, Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea. Disponibile al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_1307_listaFile_itemName_0_file.pdf. Ultimo accesso il 6 settembre 2018
[11] Palozzo A, Trojniac MP. LA CATENA DEL FREDDO: *una sfida alla qualità nell'ambito farmaceutico.* Disponibile al sito: http://www.sifoweb.it/images/pdf/pubblicazioni/altre-edizioni/la-catena-del-freddo/catena_del_freddo_2008.pdf. Ultimo accesso il 6 settembre 2018.
[12] Agenzia Italiana del Farmaco, Contrasto al crimine farmaceutico. Disponibile al sito: http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/contrasto-al-crimine-farmaceutico. Ultimo accesso il 6 settembre 2018.
[13] Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices, EMA. Disponibili al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c. Ultimo accesso il 6 settembre 2018.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Ruolo delle statine nella terapia del cancro al seno

STATINS: A ROLE IN BREAST CANCER THERAPY?
Borgquist S, Bjarnadottir O, Kimbung S, Ahern TP
J Intern Med 2018; 284: 346-357

RIASSUNTO

Cancro al seno

Il tumore al seno è globalmente la neoplasia più comune tra le donne, contribuendo a più del 25% del numero totale di nuovi casi di cancro diagnosticati (www.wcrf.org). Le condizioni di sovrappeso e di obesità sono spesso associate alla sindrome metabolica e all'aumento del rischio di un certo numero di malattie, tra cui ipercolesterolemia e cancro al seno, peggiorando anche la prognosi di quest'ultimo. Non si conosce l'impatto del colesterolo sulla progressione del cancro al seno e sull'efficacia della terapia endocrina coadiuvante.

Basi molecolari per l'uso di statine come agente terapeutico del cancro al seno

Le statine sono abitualmente utilizzate per il trattamento dell'iperlipidemia, ma potrebbero esercitare anche effetti antineoplastici. Il target delle statine, l'HMG CoA Reduttasi (HMCR), è una glicoproteina transmembrana presente nel reticolo endoplasmatico di tutte le cellule. L'attività di HMGCR controlla la via del mevalonato che, oltre al colesterolo, produce ormoni a base di steroidi e isoprenoidi non steroli. L'analisi completa dei cambiamenti indotti dalle statine nei profili lipidici delle cellule tumorali può rivelare le vie dominanti attraverso le quali questi farmaci potrebbero attenuare la promozione tumorale.

Le cellule altamente proliferative (quali le cellule tumorali) devono produrre rapidamente membrane a doppio strato lipidico che richiedono una maggiore biosintesi di colesterolo. Mentre la via biosintetica del colesterolo è strettamente regolata nelle cellule normali, nelle cellule tumorali può essere disregolata. È stato suggerito che l'HMGCR sia un oncogene metabolico e che la disregolazione della via del mevalonato possa promuovere la trasformazione delle cellule. Inoltre, alti livelli dell'mRNA dell'enzima HMGCR e di altri geni della via del mevalonato sono stati associati a una prognosi compromessa nelle pazienti con carcinoma mammario.

La via del mevalonato è quindi un possibile bersaglio terapeutico nei tumori con mutazioni del soppressore tumorale p53, proteina codificata dal gene TP53. La via del mevalonato è sia necessaria che sufficiente perché si esplichino gli effetti fenotipici della p53 mutata sull'architettura del tessuto mammario; la proteina mutata si associa inoltre con i promotori del gene sterolo. Se le statine inibiscono la via del mevalonato nelle cellule tumorali all'interno di un tumore, l'abbassamento del colesterolo intracellulare può portare a una riduzione della produzione di ormoni autocrini intra-tumorali, poiché il colesterolo è fondamentale per la sintesi di tutti gli ormoni steroidei.

Riduzione del rischio di cancro al seno tramite statine

L'evidenza di un'associazione tra colesterolo e incidenza del cancro è contradditoria. Alcuni studi epidemiologici hanno indicato in precedenza una minore incidenza di cancro tra gli utilizzatori di statine, sebbene i risultati siano stati inconsistenti in tutti gli studi. Un recente aggiornamento dell'ampio e prospettico *Nurse's Health Study* (NHS) non ha mostrato alcuna associazione tra l'esposizione a diverse statine e il rischio di carcinoma mammario invasivo, indipendentemente dal tipo istologico. Tuttavia, lo sviluppo di un sottogruppo di tumore al seno - presumibilmente sottotipi altamente dipendenti dal metabolismo funzionale del colesterolo - può essere bloccato dal trattamento con agenti che riducono il colesterolo. Questa ipotesi sottolinea la necessità di un approccio molto più sofisticato alla modellizzazione del rischio di sottotipi molecolari del cancro al seno.

Statine e prognosi del cancro al seno

Sono disponibili evidenze importanti di un effetto protettivo dell'uso di statine contro le recidive tra le donne sopravvissute al carcinoma mammario non metastatico. Uno studio su circa 2000 donne sopravvissute al cancro al seno ha mostrato un'associazione protettiva, ma non statisticamente significativa, tra uso di statine e recidive (HR 0,67; IC 95% 0,39-1,13). Questa associazione è stata misurata con maggiore precisione in una coorte danese di 18.769 donne sopravvissute al cancro mammario, in cui le utilizzatrici di statine hanno mostrato un tasso di recidive ridotto rispetto alle non utilizzatrici (HR 0,73; 0,60-0,89). Dopo la pubblicazione di questi studi, altri 11 hanno misurato l'associazione in un'ampia varietà di popolazioni. Una revisione sistematica e una metanalisi hanno riportato un rischio relativo complessivo pari a 0,64 (0,53-0,79), associando l'uso di statine a recidive di cancro mammario. Un'altra metanalisi ha mostrato che l'uso di statine era associato a una mortalità specifica per carcinoma mammario (statine lipofile) e mortalità per tutte le cause (statine lipofile e idrofile). Una terza metanalisi di studi osservazionali ha evidenziato che l'uso di statine dopo la diagnosi era associato a una mortalità tumore-specifica inferiore per il cancro mammario, e l'uso di statine prima della diagnosi era associato negativamente sia alla mortalità per tutte le cause che a quella specifica per cancro.

Statine e risposta alla terapia endocrina nel cancro al seno
L'ipercolesterolemia è un effetto indesiderato consolidato della terapia con inibitori dell'aromatasi (*aromatase inhibitor*, AI). Date le importanti evidenze relative all'attività estrogenica di 27 idrossicolesterolo (27 HC), metabolita del colesterolo, questo fenomeno può contrastare gli effetti previsti dei AI. I pazienti con carcinoma mammario che sviluppano ipercolesterolemia durante la terapia con AI possono quindi trarre beneficio dal concomitante trattamento ipolipemizzante, riducendo la probabilità di effetti estrogenici guidati dal 27HC. Tamoxifene, d'altra parte, riduce i livelli circolanti di colesterolo. Lo studio su larga scala del *Breast International Group* (BIG) 1-98 ha esaminato l'efficacia clinica sia di tamoxifene che di AI come terapia endocrina coadiuvante. All'interno della popolazione in studio, è stato valutato se l'inizio del trattamento ipolipemizzante (*cholesterol-lowering medication*, CLM) in associazione con la terapia endocrina coadiuvante fosse correlato alla prognosi. L'inizio del CLM ha migliorato la sopravvivenza libera da malattia (HR 0,79; 0,66-0,95), l'intervallo libero da cancro al seno (HR 0,76; 0,60-0,97) e l'intervallo libero da recidive (HR 0,74; 0,56-0,97). Gli effetti benefici della cura ipolipemizzante concomitante erano evidenti per entrambi i gruppi di farmaci endocrini (AI e tamoxifene). È stato pertanto dimostrato che il trattamento ipolipemizzante in associazione con la terapia endocrina coadiuvante sembra avere un impatto favorevole sugli esiti clinici nel carcinoma mammario positivo ai recettori per gli estrogeni.

Conclusioni
I disturbi metabolici associati all'obesità, come l'ipercolesterolemia, possono avere un impatto negativo sulla prognosi nelle pazienti con cancro mammario. Questo potrebbe essere particolarmente importante nel contesto del trattamento endocrino.
Studi futuri dovrebbero valutare l'interazione tra fattori dell'ospite (per esempio obesità/ipercolesterolemia), fattori del trattamento (per esempio terapia con statine) e progressione del cancro al seno. Se tali studi rilevassero un gruppo di pazienti in cui il farmaco endocrino standard scelto abbia minore efficacia clinica di quanto atteso, questo potrebbe influire sulle future linee guida cliniche indirizzate a migliorare l'esito clinico tra le pazienti con cancro mammario. La comprensione avanzata dei meccanismi molecolari che sottendono alla risposta del cancro mammario a farmaci comuni da prescrizione come le statine significa aumentare l'efficacia con cui viene trattato il tumore mammario e sviluppare nuove terapie con azioni specifiche contro i *pathway* molecolari regolati.

Linee guida NICE per il trattamento del paziente anziano con multimorbilità: applicabilità e implicazioni per la deprescrizione

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR OLDER PEOPLE WITH MULTIMORBIDITY AND LIFE-LIMITING ILLNESS: WHAT ARE THE IMPLICATIONS FOR DEPRESCRIBING?
Okeowo D, Patterson A, Boyd C, et al.
Ther Adv Drug Saf 2018; 9:619-630

RIASSUNTO

Contesto
Le linee guida cliniche sono descritte come "raccomandazioni sviluppate in modo sistematico e adeguate alle specifiche circostanze cliniche per sostenere le decisioni/azioni degli operatori sanitari in ambito di assistenza sanitaria". Vengono utilizzate per fornire supporto e consulenza ai professionisti della salute in merito a una vasta gamma di situazioni cliniche, tra cui il monitoraggio dei pazienti, consigli sullo stile di vita, la scelta della terapia attraverso diverse fasi di assistenza e il monitoraggio farmacologico. L'utilizzo delle linee guida nella pratica clinica è diventato quindi un denominatore comune nella medicina moderna.
Quando si considerano le decisioni sul trattamento, il supporto fornito dalle linee guida ha il vantaggio di incrementare la standardizzazione dell'assistenza sanitaria al fine di migliorare gli esiti in termini di salute generale dei pazienti. Malgrado questi benefici siano ormai ben documentati, recentemente è stata messa in discussione l'utilità delle linee guida: alcuni ricercatori infatti affermano che sarebbe auspicabile prendere le distanze da un approccio clinico guidato dalle linee guida e adottare processi decisionali condivisi per assicurare che i pazienti siano assistiti e considerati nella loro individualità.
L'era moderna caratterizzata dall'introduzione delle linee guida per la pratica clinica risale all'inizio degli anni '90, ma oggi il mondo risulta cambiato: le persone vivono più a lungo ed è in aumento il numero di soggetti che presentano più condizioni cliniche croniche coesistenti. In risposta a queste sfide, oltre alle linee guida malattia-specifiche, il NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) inglese ha recentemente sviluppato una linea guida indirizzata specificamente alla gestione della multimorbilità. Il presente studio aveva i seguenti tre obiettivi:
1) applicare le linee guida malattia-specifiche del NICE utilizzate nella pratica clinica a un ipotetico paziente anziano con multimorbilità e malattia invalidante;
2) considerare come le scelte di trattamento possano essere influenzate dalle linee guida NICE sulla gestione della multimorbilità;
3) verificare se le suddette linee guida descrivono come e quando le terapie farmacologiche devono essere riviste ed eventualmente modificate (riduzione del dosaggio o sospensione).

Metodi

"Un'ipotetica paziente anziana, di 80 anni, con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IIIA presenta le seguenti condizioni cliniche coesistenti in cronico: diabete di tipo 2, ipertensione, depressione e artrosi".

Oltre alle linee guida malattia-specifiche, le scelte di trattamento sono state considerate anche sulla base della linea guida del NICE *Lung cancer: diagnosis and management*.

È stato anche valutato come le scelte di trattamento, per questa ipotetica paziente, potrebbero essere influenzate dalla linea guida del NICE *Multimorbidity: clinical assessment and management*. È stato adottato un approccio graduale alla cura della paziente, come indicato dalle linee guida, e ogni linea guida è stata considerata secondo i seguenti modelli di paziente: (1) paziente nuovo (quando il paziente si presenta inizialmente al clinico senza terapia farmacologica in atto); (2) paziente resistente al trattamento (quando la terapia di prima linea non riesce a controllare i sintomi); (3) paziente all'ultima linea (quando si raggiunge l'ultimo passaggio del trattamento, in quanto i precedenti farmaci non sono riusciti a controllare la malattia).

Ogni linea guida è stata applicata alla paziente ipotetica per determinare quale terapia doveva essere iniziata in considerazione delle condizioni cliniche croniche. Per quantificare la complessità di ciascun regime terapeutico, in base ai requisiti di dosaggio durante una giornata tipo, è stato utilizzato il *Medication Regimen Complexity Index*, MRCI).

Risultati

Nel modello di paziente (1), verrebbero prescritti 4 farmaci separati per gestire le quattro condizioni cliniche croniche, nel modello di paziente (2) 7 farmaci separati, fino ad arrivare a 12 farmaci prescritti nel modello (3). La maggior parte dei farmaci viene somministrata per trattare i sintomi associati alla condizione cronica (es. prescrizione di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina per trattare i sintomi della depressione), o per prevenire complicazioni che si possono verificare in futuro (ad esempio prescrivendo amlodipina per ridurre la pressione sanguigna e diminuire così il rischio di infarto miocardico o ictus ischemico).

Omeprazolo è prescritto per ridurre gli effetti avversi gastrointestinali (GI) associati a ibuprofene, intervento considerato necessario, soprattutto in considerazione della somministrazione concomitante di sertralina e del conseguente aumento del rischio di sanguinamento. La terapia gastroprotettiva è specificamente raccomandata nelle linee guida per la depressione e anche da quelle per l'osteoartrite laddove vi è un'indicazione di terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei sistemici (FANS). Per i diversi modelli di paziente, gli indici MRCI aumentavano lungo le diverse fasi della cura, dimostrando che con la progressione delle terapie cresce la complessità del regime farmacologico.

Tutte le linee guida NICE malattia-specifiche utilizzate per la paziente ipotetica (ipertensione, depressione, modificazione lipidica, osteoartrosi e diabete di tipo 2), contengono raccomandazioni terapeutiche per le persone anziane. In particolare, le linee guida riguardanti la modificazione dei lipidi e il diabete di tipo 2 prendono in considerazione nelle raccomandazioni terapeutiche l'aspettativa di vita limitata della paziente, ma non completamente il tempo che intercorre dall'inizio della terapia al raggiungimento dell'effettivo beneficio che ne deriva: per la linea guida sulla modificazione lipidica, questo approccio influenza la decisione di prescrivere o meno una statina, mentre nella linea guida sul diabete di tipo 2, è stata aumentata la soglia per iniziare o aggiungere ulteriori farmaci, definendo target più conservativi dei livelli di HbA1c. La comorbidità è menzionata brevemente nelle linee guida per l'ipertensione e per la modificazione dei lipidi, mentre la multimorbilità è citata all'interno della linea guida per il diabete di tipo 2, ma solo come parte di un approccio di assistenza individualizzato; purtroppo nessuna linea guida malattia-specifica ha previsto la condizione di multimorbilità e ha affrontato il *deprescribing* dei farmaci nelle raccomandazioni terapeutiche.

La linea guida del NICE sulla gestione della multimorbilità si è focalizzata su come ottimizzare l'assistenza alle persone con più condizioni croniche e, in netto contrasto con le linee guida NICE malattia-specifiche, ha delineato solo una raccomandazione farmaco-specifica, correlata all'uso dei bifosfonati. Molti dei principi generali sono pertinenti per le considerazioni sul trattamento della paziente ipotetica. Se le priorità di cura della paziente sono focalizzate sulla gestione dei sintomi acuti, in considerazione dei principi di trattamento dichiarati in queste linee guida e del tempo relativamente lungo trascorso dall'inizio della cura fino all'insorgere del beneficio del trattamento, si potrebbe pensare che i farmaci da usare per trattare l'ipertensione e il diabete non dovrebbero essere prescritti, sebbene la linea guida non lo specifichi in modo chiaro.

Le linee guida NICE sulla multimorbilità non raccomandano specificamente quando o come deprescrivere i farmaci, ma forniscono solo una raccomandazione per discutere con i pazienti se continuare o meno i trattamenti farmacologici. Inoltre, non contengono alcun riferimento alle cinque linee guida NICE malattia-specifiche che sono state utilizzate dalla nostra paziente ipotetica, né vi è alcun riferimento nelle linee guida NICE malattia-specifiche alla linee guida sulla multimorbilità, sebbene i tempi di pubblicazione permettano questi riferimenti incrociati.

Discussione

Sono stati identificati quattro risultati chiave importanti per gli operatori sanitari e i responsabili delle politiche sanitarie:

a) le linee guida malattia-specifiche suggeriscono sempre l'inizio di una terapia per gestire le condizioni croniche nelle persone anziane, con regimi terapeutici sempre più complessi attraverso le diverse fasi dell'assistenza;
b) sebbene nelle linee guida malattia-specifiche siano presenti spesso informazioni riguardanti l'inizio del trattamento nelle persone anziane, mancano racco-

mandazioni terapeutiche per le persone anziane con malattia invalidante e multimorbilità;

c) in contrasto con le linee guida malattia-specifiche, le linee guida per la gestione della multimorbilità contengono principi generali che cercano di ottimizzare l'assistenza, sebbene non siano in grado di fornire raccomandazioni terapeutiche specifiche (di prescrizione o *deprescribing*);
d) le attuali linee guida promuovono l'inizio della terapia per gestire le condizioni croniche, senza considerare quando e come questi farmaci dovrebbero essere riesaminati e sospesi (deprescritti); questo approccio aumenta la probabilità di polifarmacia con conseguente insorgenza di eventi avversi da farmaco e potenziale danno per i pazienti.

È quindi importante che lo sviluppo futuro di linee guida per condizioni specifiche tenga conto olisticamente di tutti gli aspetti relativi all'utilizzo di trattamenti farmacologici, compresi come e quando il profilo terapeutico debba essere riesaminato ed eventualmente modificato, riducendo il dosaggio di uno o più farmaci o sospendendoli.

Incidenza, gravità e durata degli effetti della sindrome da sospensione degli antidepressivi

A SYSTEMATIC REVIEW INTO THE INCIDENCE, SEVERITY AND DURATION OF ANTIDEPRESSANT WITHDRAWAL EFFECTS: ARE GUIDELINES EVIDENCE-BASED?
Davies J, Read J.
Addict Behav, pubblicato on line il 4 settembre 2018

RIASSUNTO

Contesto
Gli antidepressivi (AD) sono una delle classi di farmaci più utilizzate nel Regno Unito e negli Stati Uniti, con prescrizioni e durata d'uso in aumento ogni anno. Ricerche precedenti sull'utilizzo a lungo termine di questi farmaci hanno stimato che un terzo delle persone nel Regno Unito che utilizzano gli AD per più di due anni non hanno indicazioni cliniche basate sull'evidenza per continuare l'assunzione. Come indica una precedente revisione, gli antidepressivi sono stati a lungo noti per indurre sintomi di astinenza in gran parte degli utilizzatori. Mentre in alcuni soggetti tali reazioni possono essere lievi, di breve durata e gestibili, in altri individui i sintomi risultano gravi, di lunga durata, anche con una sospensione graduale, e possono rendere impossibili le normali funzioni quotidiane. I tipici effetti della sindrome da sospensione degli antidepressivi comprendono aumento dell'ansia, sintomi simil-influenzali, insonnia, nausea, squilibrio, disturbi sensoriali e ipereccitazione. Vengono anche riportati sintomi quali vertigini, *zapping* cerebrali (talvolta chiamati anche brividi cerebrali, shock cerebrali, shock alla testa e shock elettrici), diarrea, mal di testa, spasmi muscolari e tremori, agitazione, allucinazioni, confusione, malessere, sudorazione e irritabilità. Sebbene questi effetti fisici siano i più comuni, vi sono anche evidenze che la sospensione degli antidepressivi possa indurre mania e ipomania, smarrimento emotivo e incapacità di piangere, disfunzione sessuale a lungo termine o persino permanente.

Metodi e risultati
È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura per valutare incidenza, gravità e durata degli effetti della sindrome da sospensione degli antidepressivi. Sono stati identificati 24 studi, condotti con diverse metodologie e dimensioni del campione. 17 studi fornivano dati sui tassi di incidenza, 14 dei quali sono stati ritenuti utilizzabili nel calcolo di una media ponderata. Questi 14 studi, diversi per metodologie adottate, hanno prodotto tassi di incidenza compresi tra il 27% e l'86%, con una mediana del 55% e una media ponderata del 56,4%. Tre studi più ampi, tutti indipendenti dall'influenza delle Aziende farmaceutiche, erano basati su sondaggi *online*. Il primo, del *Royal College of Psychiatrists* (RCPsych) condotto nel Regno Unito, ha rilevato che su 817 utilizzatori, 512 (63%) hanno sperimentato vari tipi e gradi di effetti avversi da sospensione degli AD. Questo dato

è simile ai risultati provenienti dal più ampio sondaggio diretto agli utilizzatori di antidepressivi fino ad oggi, condotto in Nuova Zelanda. Dei 1367 utilizzatori neozelandesi di antidepressivi che hanno risposto alla domanda sulla sospensione, il 55% ha indicato di aver riscontrato un certo grado di effetti avversi. Un sondaggio internazionale, che ha utilizzato una metodologia quasi identica a quella dello studio neozelandese, ha rilevato che il 55% (su 953 utilizzatori) degli individui ha riferito effetti avversi da sospensione. Nella coorte neozelandese, la percentuale che riportava sintomi di astinenza saliva al 74% tra coloro che erano stati in terapia per più di tre anni.

La presente revisione ha identificato cinque studi che riportano il grado di severità degli effetti della sindrome da sospensione degli AD. Le percentuali che identificavano il livello più estremo di severità, erano comprese tra il 43 e il 51%, con una media ponderata del 45,7%. L'ampio studio neozelandese ha rilevato che il 46% dei 750 utilizzatori CE, che hanno segnalato effetti avversi da astinenza, ha scelto il campo "grave" e un ulteriore 32% ha spuntato "moderato", su una scala lieve-moderata-grave. Questo era simile al 43% (grave) e al 25% (moderato) dei risultati per i 528 individui che hanno sospeso la terapia nell'ampio campione internazionale, utilizzando la stessa scala. Un recente studio olandese basato su individui coinvolti in un programma di sospensione graduale degli AD ha rilevato che su 671 individui che avevano manifestato effetti da astinenza, 339 (51%) hanno riportato il livello più alto di severità dei sintomi: "molto" (punto 7 su una scala di sette punti di gravità). In un recente sondaggio internazionale, 580 persone che hanno sospeso l'assunzione di AD, hanno risposto alla domanda "quanto gravemente ritieni che la sospensione abbia avuto un impatto sulla tua vita?" su una scala da 0 a 10. La risposta media aveva un punteggio pari a 8,35 (SD 2,05), il che significa che la maggioranza ha avuto reazioni gravi (mediana =9, moda =10), con 249 (43%) individui che hanno indicato il livello più alto di gravità. Per quanto riguarda la durata degli effetti da sospensione, sono stati identificati dieci studi attinenti. La loro analisi tuttavia non ha prodotto una media ponderata, a causa della varietà delle metodologie adottate e dei modi in cui è stata segnalata la durata. Sette studi su dieci contraddicono le linee guida inglesi e americane sulla sospensione degli AD in quanto hanno rilevato che in una percentuale significativa di individui che hanno sperimentato la sindrome da sospensione, questa è durata per un periodo superiore alle due settimane (tempo indicato dalle suddette linee guida). Molti esempi di durate ancora più lunghe, oltre l'anno, sono stati riportati in due recenti indagini condotte nella *real life* su persone che hanno presentato difficoltà con la sospensione degli AD.

Discussione

La ricerca disponibile indica che gli effetti della sindrome da sospensione degli AD sono molto diffusi, con tassi di incidenza compresi tra il 27 e l'86% (media ponderata del 56%), e quasi la metà (46%) di coloro che soffrono di astinenza descrivono queste reazioni come gravi. Inoltre viene messo in luce che le attuali linee guida nel Regno Unito e negli Stati Uniti hanno urgente bisogno di essere aggiornate e modificate per poter essere basate sull'evidenza, poiché gli effetti avversi da astinenza non sono né "lievi" né "auto-limitanti" (ad esempio che si risolvono in 1/2 settimane), ma spesso hanno un'intensità riportata ben oltre ciò che le attuali linee guida indicano. L'aumento della durata di assunzione di tali farmaci ha conseguentemente portato a una maggiore prescrizione, pertanto è necessario indagare i fattori che determinano tale prolungamento di utilizzo. L'evidenza a disposizione suggerisce che l'uso prolungato può essere in parte radicato nella sottovalutazione dell'incidenza, gravità e durata delle reazioni avverse da sospensione, con conseguente diagnosi errata di molti sintomi di astinenza, che porta ad esempio a valutarli come una recidiva del disturbo psichico e quindi al reintegro dei farmaci o come mancata risposta al trattamento, con conseguente assunzione di nuovi farmaci e/o un aumento del dosaggio. Questo problema risulta urgente dato che l'uso a lungo termine di AD è associato a maggiori effetti indesiderati gravi, quali rischio maggiore di aumento del peso corporeo, compromissione dell'autonomia e della resilienza dei pazienti (aumento della loro dipendenza dall'assistenza medica), peggioramento degli esiti per alcuni pazienti, aumento dei tassi di recidiva e di mortalità, sviluppo di malattie neurodegenerative, come la demenza. È un dato molto preoccupante che i farmaci antidepressivi stiano causando nella popolazione generale sintomi da sospensione che sono spesso duraturi e seri e che questo non venga riconosciuto dalle attuali linee guida e di conseguenza dai prescrittori. È altrettanto grave che tale scarso riconoscimento degli effetti avversi da sospensione possa aumentare la durata di utilizzo degli antidepressivi e, quindi, i tassi complessivi di prescrizione di tali farmaci.

MAFV

Master in
FARMACOVIGILANZA
anno accademico 2016-2017

MEREAFAPS - PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA: ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DA LUGLIO 2016 A GIUGNO 2017 IN EMILIA ROMAGNA

MEREaFaPS - Active Pharmacovigilance Project: Analysis of reports from July 2016 to June 2017 in Emilia Romagna

Caterina Cazzorla, Anna Marra[2], Marcello Delfino[1], Daniela Fedele[1], on behalf of Gruppo Progetto MEREaFaPS Regione Emilia-Romagna*

Progetto di stage svolto presso [1]U.O. Farmacia Ospedaliera, Dipartimento di Biotecnologie Trasfusionali e di Laboratorio - Azienda USL di Ferrara
[2]U.O. Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara
*Gruppo Progetto MEREaFaPS Regione Emilia-Romagna: Simonetta Radici, Sara Ferrari (Azienda USL di Piacenza); Antonio Ferretti, Maria Eugenia Sesenna (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma); Greta Borciani, Lidia Fares, Alessandra La Peruta (Azienda Ospedaliero e Azienda USL di Reggio Emilia); Mauro Mancini, Chiara Ajolfi, Federico Ansaloni (Azienda Ospedaliero-Universitaria e Azienda USL di Modena); Marta Morotti, Irene Martens (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna); Elisa Sangiorgi, Federico Manfredi, Giusy Di Sanza (Azienda USL di Bologna); Matilde Palazzi, Silvia Rossi (Azienda USL della Romagna - sede di Ravenna); Alba Plescia, Cristina Molinari (Azienda USL della Romagna - sede di Rimini)

Keywords
Pharmacovigilance
Adverse Drug Reaction
Emergency Department

Abstract
Background Pharmacovigilance is an important tool to constantly monitor and integrate the risk-benefit profile of drugs after the introduction on the market, where the population features are very different from those in the pre-marketing studies. Emilia-Romagna (RER) joined the multi-district pharmacovigilance MEREaFaPS project, which aim was to collect and analyse the admissions to Emergency Department (ED) attributable to ADE (adverse drug event)/ADR (adverse drug event).
Aim The aim of this study was to analyse the reports collected in one year by 12 Health Authorities of RER participating to the project. A secondary aims were to increment the sensibility of the figures working in the Emergency Department in order to have an increase in the reports and to create an observatory on the ADR/ADE.
Methods The reports collected in the MEREAFAPS database in the first 12 months of the project: from 1 July 2016 to 30 June 2017 were analysed. The analysis of reports focused on patient, ADR, and drugs involved The results are reported in aggregate form for all of the 12 Health Authorities of RER participating in the Project, in order to give an overall picture of the regional context. It has been also performed a comparison between the participation of the Health Authorities in 2012, and in 2017.
Results In 2012, 8 Health Authorities in ER joined the project and the reports of ADR collected were 521. In 2017 12 Health Authorities collected 1270 reports of ADR. This shows a sensibility increased in terms of ADR reports. The demographic analyses showed that the majority of the subjects involved in the reports was >65 years old, female, and of European nationality. Regarding ADR, 63% of them were reported as serious and in most of these (38.7%) the type of ADR was defined as "clinically relevant condition". Despite the severity, the resolution was positive in most cases ("complete resolution" in 44.6% of cases and "improvement" in 32.9%). The analysis of drugs showed that drugs active on the nervous system (ATC 'N')) were the most involved (26.8%), followed by the general antimicrobial drugs for systemic use (ATC 'J') and drugs of the blood and of the hematopoietic system (ATC 'B'). The most reported active substances were the combination of amoxicillina trihydrate and potassium clavulanate (9.20%) and warfarin (6.70%).

The same trend was also seen in the severity of the ADR, where these active substances are in first and second in ranking. By grouping the reports according to the SOC (Systemic Organ Class) classification, a higher prevalence of skin and subcutaneous tissue disorders have been observed (23.6%), followed by pathologies of the gastrointestinal system (16.3%) and pathologies of the nervous system (11.1%).
Conclusions The analysis of the first 12 months of the project showed an increase in the sensitivity of healthcare professionals to reporting. The project confirmed that ED could be a privileged observatory for ADR/ADE and Active Pharmacovigilance Projects can enhance this peculiarity.

Introduzione

La farmacovigilanza è la disciplina che raccoglie l'insieme di attività volte a identificare, valutare e prevenire gli effetti avversi o altri problemi legati all'uso di farmaci [1]. La farmacovigilanza risulta uno strumento importante per monitorare costantemente la relazione tra rischio e beneficio di ciascun farmaco e per completare il suo profilo di sicurezza dopo la sua introduzione sul mercato, considerando la diversità esistente tra studi clinici e *real life*. È importante puntare l'attenzione sulla segnalazione usata come strumento utile per riconoscere una sospetta reazione avversa (*adverse drug reaction*, ADR) a farmaci in alcuni ambiti quali il reparto di Pronto Soccorso (PS).
Un'analisi della letteratura fa emergere diverse evidenze a supporto dell'importanza della relazione tra PS e farmacovigilanza. Il 2,9% degli accessi in PS è causato da disturbi correlati ai farmaci (inclusi abuso, tossicità, interazioni farmacologiche) [2]. Gli accessi al PS relativi ai farmaci hanno un'incidenza tra lo 0,86% e il 3,9% [3]. Lo 0,75% degli accessi correlati a farmaci che riguardano la popolazione over 65 anni esita nel 21,6% in un'ospedalizzazione [4]. In uno studio irlandese si è riscontrato che l'incidenza dell'accesso al PS dovuto a farmaci è dell'8,6%, di cui il 57,3% risulta potenzialmente evitabile [5]. In uno studio condotto nei PS di 11 ospedali universitari francesi per 8 settimane, il 9,78% degli accessi al PS era dovuto a un farmaco e di questi l'1% era dovuto a un farmaco di autoprescrizione [6].
In Italia sono stati avviati molti progetti di Farmacovigilanza Attiva per aumentare l'attenzione su questo tema. Uno di questi è il progetto "MEREAFaPS" (Monitoraggio Epidemiologico di Eventi e Reazioni Avverse ai farmaci in Pronto Soccorso), riguardante la raccolta e l'analisi delle segnalazioni di sospette ADR che hanno causato un accesso al Pronto Soccorso. Il PS è un osservatorio privilegiato, in cui è possibile intercettare le reazioni indesiderate da farmaci utilizzati nel territorio. L'importanza della raccolta delle segnalazioni spontanee in questo ambito è legata al crescente uso di farmaci di automedicazione e alle politerapie nella popolazione anziana.
Questo progetto è stato attivato nel 2006 in Lombardia. La sua peculiarità è che le segnalazioni di sospette ADR di tutti i centri attivi in Italia sono incluse in un unico database e ciò consente un'analisi dettagliata dell'impatto delle ADR sulla salute pubblica, nonché un'attenta osservazione per identificare le molecole più segnalate, le caratteristiche delle ADR (severità e prevenibilità), del paziente coinvolto e del farmaco sospetto. Il suo obiettivo principale è di analizzare l'accesso al PS attribuibile ad ADE (*adverse drug event*)/ADR. Obiettivi secondari di questo progetto sono l'incremento della sensibilità negli operatori sanitari del PS (medici ed infermieri) affinché aumentino la segnalazione spontanea di ADE/ADR provenienti da questa area e la creazione un osservatorio sulle ADE/ADR da farmaci che causano il ricorso alle strutture ospedaliere.

Metodi

L'Emilia-Romagna ha aderito a questo progetto multi-distrettuale e sovraregionale nel 2012 con 8 Aziende Sanitarie, diventate 12 nel 2017.
Il Farmacista Facilitatore supporta il segnalatore nella compilazione delle schede MEREAFaPS. Una volta compilata, la scheda viene caricata nel database di MEREAFaPS

Corrispondenza: Caterina Cazzorla. E-mail: caterinacazzorla@yahoo.it

e viene automaticamente trasferita nel database italiano RNF (Rete Nazionale di Farmacovigilanza) dell'AIFA.
È stata effettuata un'analisi descrittiva delle segnalazioni di sospette ADR raccolte nella banca dati MEREAFaPS relative alla Aziende dell'Emilia Romagna. Sono state analizzate le schede inserite nel periodo dall'1 luglio 2016 al 30 giugno 2017. I risultati sono stati riportati in forma aggregata per le Aziende che partecipano al progetto, al fine di fornire un quadro generale della situazione regionale. È stato inoltre effettuato un confronto tra la situazione nel primo anno di adesione al progetto e oggi, in termini di Aziende aderenti al progetto e segnalazioni raccolte.

Risultati e discussione

L'Emilia Romagna ha aderito per la prima volta al progetto nel 2012 con 8 Aziende partecipanti: AUSL Piacenza, Modena, Bologna, Forlì e le Aziende Ospedaliere Universitarie di Parma, Bologna e Reggio Emilia, raccogliendo in 12 mesi 521 segnalazioni. Nel 2017 le Aziende partecipanti al progetto sono diventate 12 e sono state raccolte le segnalazioni nei primi 12 mesi (luglio 2016-giugno 2017).
In **Tabella 1** sono riportati i risultati relativi al tasso ADR/accessi al PS, calcolati per le Aziende partecipanti al Progetto nei 12 mesi di osservazione, con i numeri relativi all'accesso ai PS e ADR per 1000 accessi. Il numero totale delle segnalazioni raccolte nei reparti di PS della Regione Emilia Romagna, inserite nella banca dati MEREAFaPS nel periodo di osservazione è stato di 1270. L'Azienda Ospedaliera di Ferrara ha mostrato il più alto tasso di segnalazione di eventi iatrogeni con accesso al PS, seguita dall'Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna e dall'Autorità Sanitaria Locale di Ferrara.

Tabella 1 Numerosità totale di report di ADR per le rispettive Aziende partecipanti al progetto, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

Azienda Sanitaria	Segnalazioni N	Accessi al PS N	Segnalazioni per 1000 accessi al PS N
AOU Ferrara	157	57.659	2,7
AOU Bologna	202	90.139	2,2
AUSL Ferrara	135	64.313	2,1
AUSL Modena	199	172.830	1,2
AUSL della Romagna (sede Ravenna)	171	168.381	1,0
AUSL Piacenza	78	116.758	0,7
AOU Parma	65	109.546	0,6
AUSL della Romagna (sede Rimini)	66	134.304	0,5
AUSL Bologna	95	194.739	0,5
AO Reggio-Emilia	42	86.976	0,5
AOU Modena	36	86.016	0,4
AUSL Reggio Emilia	24	94.972	0,3
Totale	**1.270**	**1.376.633**	**0,9**

L'analisi dei dati si è focalizzata su tre punti principali: paziente, farmaco e ADR.

Paziente

Le segnalazioni analizzate sono state stratificate in base all'età, l'etnia e il sesso dei pazienti.
La fascia d'età maggiormente coinvolta nelle segnalazioni di ADR era quella degli over 65 anni con 535 segnalazioni (**Figura 1**), seguita dalle classi 41-64 anni con 408 segnalazioni, 19-40 con 232 segnalazioni e 0-18 anni con 95 segnalazioni. La distribuzione in base al sesso delle segnalazioni di sospetta reazione avversa mostra una maggiore prevalenza del sesso femminile (61%, **Figura 2**). Per quanto riguarda l'etnia, la maggior parte delle schede di segnalazione riguarda pazienti di origine europea (73%, **Tabella 2**).

Figura 1 Segnalazioni di ADR distribuite per fascia di età, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

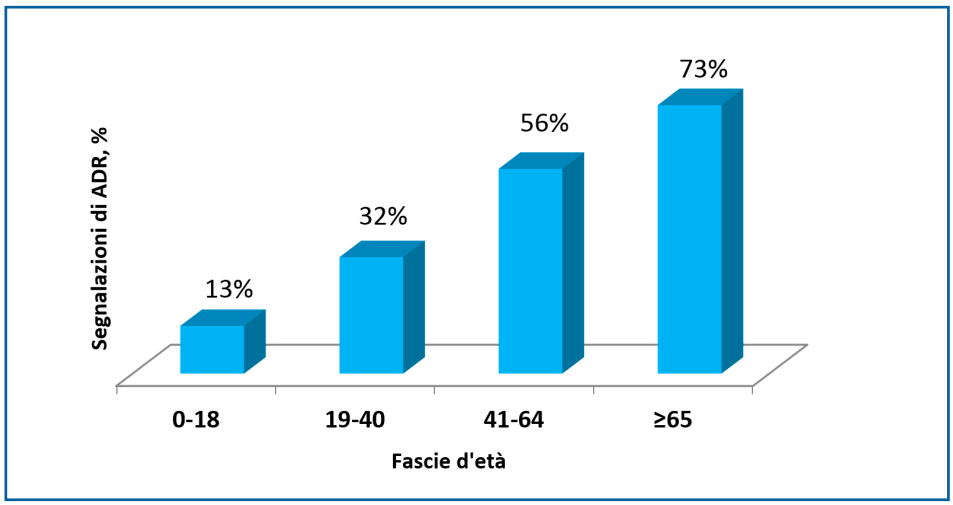


Figura 2 Segnalazioni di ADR distribuite in base al sesso, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

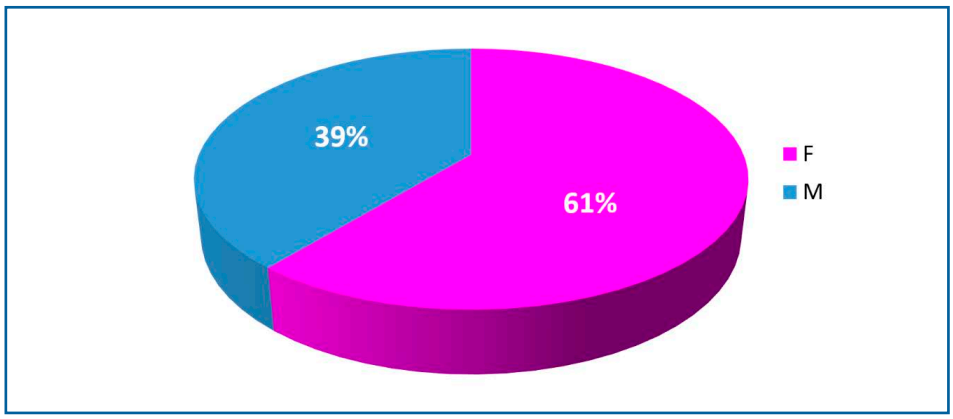


Tabella 2 Segnalazioni di ADR distribuite in base all'etnia, Emilia-Romagna 12 mesi luglio 2016-giugno 2017.

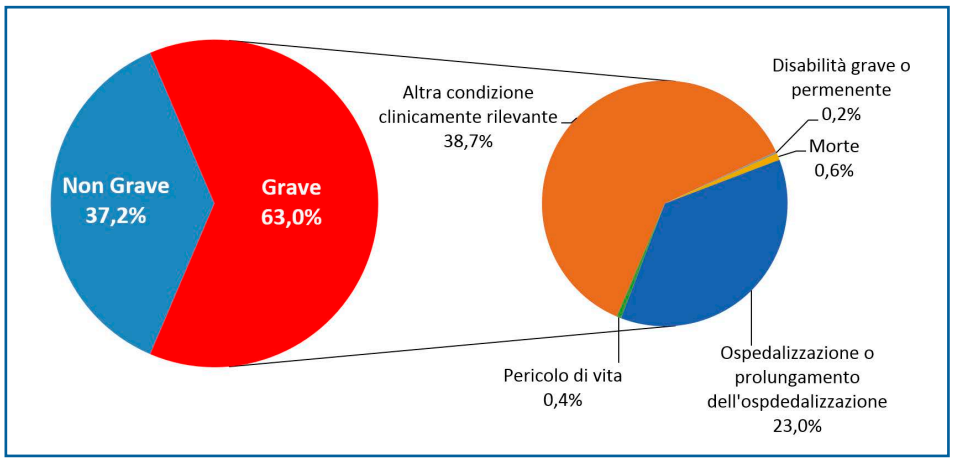
Etnia	Segnalazioni N	Segnalazioni %
Europea	932	73,4%
Araba	11	0,9%
Africana	9	0,7%
Asiatica	7	0,6%
Altre etnie	19	1,5%
ND	292	23,0%

ND: non determinate.

ADR

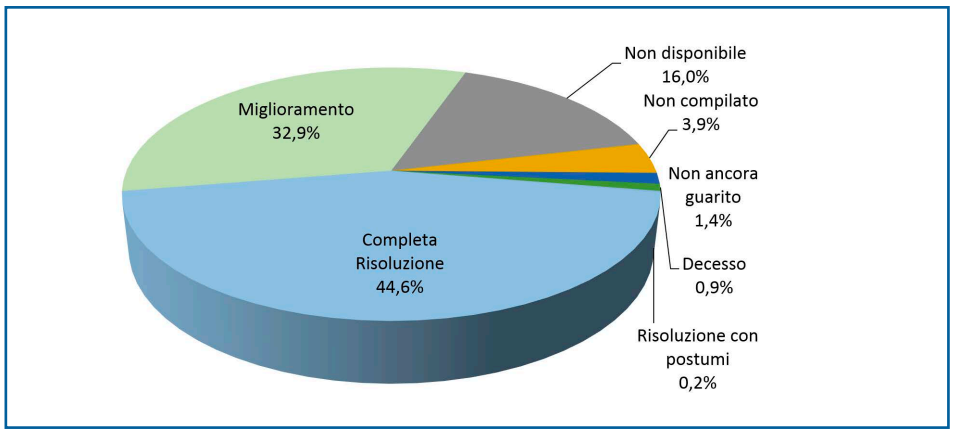
Il secondo focus di questo progetto è stata un'analisi delle ADR segnalate. I report raccolti sono stati suddivisi, in primis, in base alla gravità; da questa stratificazione è emerso che 798 (63,0%) segnalazioni sono state definite gravi e 472 (37,2%) non gravi. Considerando i criteri che definiscono la gravità di una reazione, un'ADR è grave quando causa morte, ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione, una disabilità grave o permanente, una condizione che metta in pericolo la vita del paziente, che causi anomalie congenite o difetti alla nascita in donne che assumevano farmaci in gravidanza o che sia clinicamente rilevante. Tra le reazioni gravi la maggior parte (492; 38,7%) ha causato una condizione clinicamente rilevante, mentre 7 hanno causato la morte del paziente (**Figura 3**).

Figura 3 Segnalazioni di ADR distribuite in base alla gravità della ADR, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.



Al tempo della raccolta dei dati, circa la metà delle reazioni (566/1270; 44,6%) si era risolta completamente, mentre per una piccola percentuale (203/1270; 16%) il dato sulla risoluzione non era disponibile (**Figura 4**).

Figura 4 Segnalazioni di ADR distribuite in base alla risoluzione dell'evento, nel periodo 12 mesi luglio 2016-giugno 2017.



Raggruppando le ADR per SOC (*Systemic Organ Class*), emerge una netta prevalenza di Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo (676 ADR, 23,6%), seguite da Patologie Gastrointestinali (467 ADR, 16,3%), da Patologie del Sistema Nervoso (318 ADR, 11,1%) e da Patologie sistemiche e Condizioni relative alla Sede di Somministrazione (312 ADR, 10,9%) (**Tabella 3**).

Tabella 3 ADR distribuite in base alla SOC, relativamente alle 10 SOC più riportate, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

SOC	ADR N	ADR %
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	676	23,6%
Patologie gastrointestinali	467	16,3%
Patologie del Sistema Nervoso	318	11,1%
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	312	10,9%
Disturbi psichiatrici	242	8,4%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	152	5,3%
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	115	4,0%
Disturbi del sistema immunitario	93	3,2%
Patologie vascolari	90	3,1%
Patologie dell'occhio	65	2,3%

Farmaco

L'ultimo focus è stato l'analisi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa da un punto di vista farmacologico. Dalla classificazione dei principi attivi (PA) sospettati di aver causato l'ADR, in base alla classificazione ATC (*Anatomical Chemical Therapeutic*), il PA maggiormente segnalato appartiene alla classe N-Farmaci del Sistema Nervoso (359 ADR; 27%) seguito da PA appartenenti alle classi J-Farmaci Antimicrobici per uso sistemico (300 ADR; 22%) e B-Farmaci del sangue e sistema emopoietico (179 ADR; 13%) *(***Tabella 4**).

Tabella 4 Distribuzione dei principi attivi sospetti secondo il primo livello ATC, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

Primo Livello di ATC	Principi attivi sospetti N	Principi attivi sospetti %
N (Sistema nervoso centrale)	359	26,8%
J (Antimicrobici generali per uso sistemico)	300	22,4%
B (Sangue ed organi emopoietici)	179	13,3%
M (Sistema muscolo-scheletrico)	154	11,5%
C (Sistema cardiovascolare)	119	8,9%
A (Apparato gastrointestinale e metabolismo)	79	5,9%
R (Sistema respiratorio)	39	2,9%
L (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori)	25	1,9%
H (Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali)	24	1,8%
G (Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali)	21	1,6%
V (Vari)	19	1,4%
S (Organi di senso)	12	0,9%
D (Dermatologici)	9	0,7%
P (Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti)	2	0,1%

Classificando i farmaci segnalati come sospetti seguendo il sesto livello della classificazione ATC, che identifica il PA, quello maggiormente segnalato è stata amoxicillina triidrata/potassio clavulanato (124 ADR; 9,2%), seguita da warfarin sodico (91 ADR; 6,7%) e ketoprofene sale di lisina (42 ADR; 3,1%) (**Tabella 5**).

Tabella 5 Numerosità dei 20 principi attivi più segnalati come sospetti, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

Principio Attivo	Principi attivi sospetti N	Principi attivi sospetti %
Amoxicillina triidrata/potassio clavulanato	124	9,2%
Warfarin Sodico	91	6,7%
Ketoprofene sale di lisina	42	3,1%
Amoxicillina triidrato	37	2,7%
Ibuprofene	33	2,4%
Tramadolo cloridrato	25	1,8%
Paracetamolo/codeina fosfato	24	1,8%
Paracetamolo	24	1,8%
Lorazepam	19	1,4%
Trazodone cloridrato	18	1,3%
Acido acetilsalicilico	17	1,3%
Claritromicina	17	1,3%
Apixaban	15	1,1%
Diclofenac sodico	14	1,0%

Segue >>>

Continua >>>

Principio Attivo	Principi attivi sospetti N	Principi attivi sospetti %
Clonazepam	13	1,0%
Levofloxacina emiidrato	13	1,0%
Ramipril	12	0,9%
Tapentadolo cloridrato	12	0,9%
Iomeprolo	12	0,9%
Alprazolam	12	0,9%

Dalla **Tabella 6**, relativa alla gravità delle reazioni scatenate dai singoli PA, emerge che sia l'associazione amoxicillina triidrata/potassio clavulanato che warfarin sodico sono quelli più frequentemente segnalati nelle ADR definite gravi.

Tabella 6 Prevalenza di ADR gravi tra i principi attivi più segnalati come sospetti, nel periodo luglio 2016-giugno 2017.

Principio Attivo	ADR gravi %
Amoxicillina triidrata/potassio clavulanato	9,1%
Warfarin sodico	6,0%
Amoxicillina triidrato	2,8%
Ketoprofene sale di lisina	2,6%
Ibuprofene	2,3%
Lorazepam	2,0%
Paracetamolo	1,8%
Tramadolo cloridrato	1,7%
Trazodone cloridrato	1,6%
Acido acetilsalicilico	1,4%

Conclusioni

Molte reazioni avverse da farmaci non vengono identificate fino a quando il paziente non si reca dal medico; spesso il primo contatto tra medico e paziente avviene nel reparto di Pronto Soccorso.
Uno degli obiettivi di questo progetto era aumentare la sensibilità degli operatori sanitari nei confronti della segnalazione. L'incremento delle segnalazioni raccolte evidenziato dal confronto dei dati del 2012 con il 2017 non è solo correlato all'aumento delle Aziende partecipanti, perché dividendo le segnalazioni per azienda partecipante emerge che nel 2012 una singola azienda segnalava in media circa 65 ADR mentre nel 2017 le segnalazioni per azienda risultano circa 100.
Il PS si è confermato un osservatorio privilegiato per le ADR/ADE e i progetti di Farmacovigilanza Attiva possono valorizzare questa peculiarità.
Studi come questo possono aiutare a capire l'impatto che le ADR hanno sulla popolazione individuando, mediante l'analisi dei dati, quali potrebbero essere le strategie migliori da mettere in atto per contribuire a minimizzare i rischi relativi ai medicinali maggiormente coinvolti e il tipo di segnalazioni più frequenti.
Tutto ciò permetterebbe di acquisire una maggior coscienza sul reale impatto delle reazioni avverse da farmaci nella popolazione.

Bibliografia

[1] World Health Organization, Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The importance of pharmacovigilance. Available at http://www.who-umc.org
[2] Prince B, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. Am J Hosp Pharm. 1992; 49: 1696-700.
[3] Stoukides CA, D'Agostino PR, Kaufman MB. Adverse drug reaction surveillance in an emergency room. Amer J Hosp Pharm. 1993; 50: 712-4.
[4] Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. Drug Saf. 2012; 35: 69-781.
[5] Ahern F, Sahm LJ, Lynch D, McCarthy S. Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction-related admissions to an Irish University Hospital: a cross-sectional study. Emerg Med J. 2014; 31: 24-9.
[6] Asseray N, Ballereau F, Trombert-Paviot B, Bouget J, et al. Frequency and severity of adverse drug reactions due to self-medication: a cross-sectional multicentre survey in emergency departments. Drug Saf. 2013; 36: 1159-68.

MONITORAGGIO E GESTIONE DELLA SICUREZZA IN UNO STUDIO CLINICO NO PROFIT MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, DI FASE III, PROMOSSO DALLA FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS (FIL): RUOLO DELL'APPLICAZIONE WEB DRUGVIGILANCE NELLA GESTIONE DELLE ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA

Pharmacovigilance Activities in a Phase III No Profit Clinical Trial MCL0208, a study of the Italian Lymphoma Foundation (FIL): Role of Drugvigilance, a FIL web-application, in the regulatory and safety management

Gioia Daniela[1], Ladetto Marco[2], Saccona Fabio[3], Evangelista Andrea[3], Levis Alessandro[1], Umberto Vitolo[4], Cortelazzo Sergio[5], Mian Michael[5], on behalf on FIL (Italian Lymphoma Foundation)

Progetto di stage svolto presso [1]Fondazione Italiana Linfomi Onlus, Alessandria
[2]Ematologia, AO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria
[3]Centro Epidemiologico Piemontese, Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette di Torino
[4]Ematologia, Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette di Torino
[5]Ospedale Centrale di Bolzano - Divisione di Ematologia e T.M.O., Bolzano

Keywords
Pharmacovigilance
Serious Adverse Event
Eudravigilance
Not-for-profit
Clinical trial
Safety Report

Abstract
Background The Fondazione Italiana Linfomi Onlus (FIL Onlus), a not-for-profit institution research, promotes about fifty phase II-III clinical trials on lymphoma treatment. The FIL pharmacovigilance operational area uses a data processing platform named Drugvigilance to report Serious Adverse Events (SAEs) in compliance with the regulatory timeframes and the international pharmacovigilance data flow. The objective of this work was to provide an overview on pharmacovigilance management of MCL0208 FIL study and to assess the impact of the new software resource. Drugvigilance substitutes the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) form in accordance with the Eudravigilance database.
Methods All events occurred in the phase III FIL_MCL0208 study were registered according to the MedDRA dictionary and were stratified per System Organ Class (SOC). The incidence and expectedness were evaluated according to the Investigator Brochure and in compliance with the "Agenzia Italiana del Farmaco" (AIFA) alerts.
Results and Conclusion The Drugvigilance platform permitted a real time monitoring of all SAEs and to collect the required data to manage them in the best possible way. Moreover, the downloadable database from the website allowed following more closely the events for regulatory purposes and made them available for the requests from the marketing authorization holders.

Corrispondenza: Gioia Daniela. Fondazione Italiana Linfomi Onlus, Via Venezia 16, 15121 - Alessandria
E-mail: dgioia@filinf.it

Introduzione

La farmacovigilanza è un insieme di attività volte a monitorare il profilo di sicurezza di un farmaco, con lo scopo di garantire un rapporto rischio/beneficio favorevole per la popolazione. Esiste un ampio corpus legislativo dell'Unione Europea (UE) in materia, finalizzato ad assicurare la protezione della salute umana, garantendo elevati standard di qualità e sicurezza dei medicinali e integrato a livello nazionale nell'apparato normativo di ogni Stato Membro. L'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) coordina le attività di farmacovigilanza, favorendo il corretto monitoraggio dei farmaci con il supporto di un sistema informatico creato a questo scopo. La normativa europea prevede che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC), le autorità nazionali competenti ed EMA stessa operino congiuntamente per realizzare una rete di farmacovigilanza.

Il nuovo regolamento UE n. 536/2014, la cui entrata in vigore in Italia è prevista per il 2019, ha l'obiettivo di semplificare le procedure e consentire la cooperazione transfrontaliera nella conduzione delle sperimentazioni cliniche, promuovendo l'attuazione di un portale e una banca dati comune per la registrazione di tutte le sperimentazioni cliniche condotte nell'UE, utilizzando una procedura unica di autorizzazione e favorendo una maggiore trasparenza e armonizzazione delle pratiche in tutti gli Stati membri dell'UE [1]. Il nuovo regolamento semplifica il flusso delle informazioni sulla sicurezza disciplinando:

a) la registrazione e la segnalazione di tutti gli eventi avversi non seri (*adverse event*, AE) e seri (*serious adverse event*, SAE);
b) la trasmissione di un unico *safety report* in una sperimentazione clinica che coinvolge più di un medicinale Sperimentale;
c) la segnalazione delle sospette reazioni avverse serie inattese (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*, SUSAR) [2].

EudraVigilance è la piattaforma europea coordinata dall'EMA per la gestione e l'analisi delle sospette reazioni avverse dei medicinali autorizzati o utilizzati nelle sperimentazioni cliniche in UE. Questo sistema facilita:

a) lo scambio elettronico dei report di sicurezza su casi individuali (*Individual Case Safety Report*, ICSR) tra EMA, le autorità nazionali competenti (ANC), i titolari di AIC (*Marketing Authorization Holder*, MAH) e i promotori di sperimentazioni cliniche;
b) il precoce rilevamento e valutazione di possibili segnali di sicurezza emergenti (*signal detection*);
c) la completezza delle informazioni sui prodotti autorizzati nell'UE.

La segnalazione elettronica è obbligatoria per i titolari di AIC e i promotori delle sperimentazioni cliniche e segue la linea guida dell'*International Council for Harmonization* (ICH) per la trasmissione degli ICSR nel formato dettato dalla ICH E2B nella sua terza revisione (R3). I dati di EudraVigilance relativi a medicinali autorizzati sono analizzati periodicamente, con cadenza bisettimanale o mensile.

Le Sperimentazioni Cliniche

Gli studi clinici controllati hanno l'obiettivo di scoprire o verificare gli effetti positivi o negativi (*efficacy* e *safety*) di un farmaco o di un'associazione di farmaci sottoposti a sperimentazione. Dopo l'ottenimento dell'AIC, i nuovi farmaci vengono assunti da una popolazione di pazienti non selezionati che possono presentare comorbidità. Sono inoltre possibili interazioni con altri farmaci provocando l'insorgenza di tossicità inattese. Post-autorizzazione, la sicurezza del farmaco è monitorata dalle autorità regolatorie nazionali ed internazionali e dai MAH, attraverso la promozione di studi di efficacia (*Post Authorisation Efficacy Study,* PAES) e sicurezza (*Post Authorisation Safety Study*, PASS) e da un Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'EMA (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC).

Le sperimentazioni cliniche, ivi comprese quelle no profit che vedono come promotori le istituzioni accademiche o altri enti di ricerca, sono disciplinate in Italia dal decreto legislativo del gennaio 2004 (D.Lgs. 24 giugno 2003, n. 211) [3].

Gli obiettivi della ricerca scientifica accademica sono:

- integrare le conoscenze scientifiche sui nuovi farmaci;
- studiare popolazioni di pazienti trascurate dalla ricerca commerciale;

- confrontare le nuove terapie con le già efficaci strategie convenzionali;
- individuare sottogruppi di pazienti che trarrebbero il massimo beneficio terapeutico da un particolare trattamento [4].

In tali sperimentazioni le responsabilità dei promotori, relativamente agli obblighi in materia di farmacovigilanza sono le stesse dei promotori industriali.
La gestione dei SAE nell'ambito delle sperimentazioni cliniche è regolata dalle *Good Clinica Practice* (GCP) (ICH E6) in cui si definisce evento avverso qualsiasi evento medico negativo occorso durante la sperimentazione che può avere o meno una relazione causale con il trattamento. La reazione avversa da farmaco (*adverse drug event*, ADR) è invece un effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale che include i danni da farmaci derivanti da un uso non conforme alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, da errori terapeutici, incluso il sovradosaggio accidentale, uso improprio, abuso del farmaco e dall'associazione all'esposizione per motivi professionali [5].
La gestione dei SAE prevede per prima cosa la valutazione delle caratteristiche di severità (*severity*), serietà (*seriousness*), causalità (*causality*) e prevedibilità (*expectedness*). I termini "severo" e "serio" non sono sinonimi. La valutazione della serietà avviene in base ai criteri definiti dalla linea guida ICH E2A [6]. Al contrario la severità è riferita all'intensità dell'evento ed è valutata in termini di gradi di tossicità utilizzando il *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). La valutazione del nesso di causalità tra farmaco ed evento è una decisione clinica che stabilisce se l'evento avverso può essere correlato al farmaco sperimentale (*Investigational Medicinal Product*, IMP). Questa relazione viene stabilita dallo sperimentatore il quale fa riferimento alla storia clinica del paziente e della malattia ed è codificata e trasmessa alle autorità regolatorie dal promotore che, dopo un eventuale confronto interattivo con lo sperimentatore locale, fornisce una valutazione dell'evento. Esistono diversi termini e scale per descrivere nel modo più obiettivo possibile il grado di correlazione tra il medicinale sperimentale e un evento avverso. L'altro elemento per valutare e classificare i SAE è il criterio di prevedibilità che indica la probabilità che l'evento possa essere considerato atteso o meno. I SAE saranno quindi classificati come attesi o inattesi sulla base dell'*Investigator Brochure* (IB) con la *Reference Safety Information* (RSI) per i prodotti non ancora immessi in commercio, oppure del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RPC) per i prodotti già in commercio. In base a queste valutazioni, gli eventi, se sono stati classificati come SUSAR, saranno trasmessi in Eudravigilance (EVWEB) entro 15 giorni dalla data di conoscenza oppure entro 7 giorni in caso di SUSAR fatali o che hanno messo in pericolo la vita del soggetto. Il promotore, per ogni studio che coordina, deve inoltre presentare alle autorità competenti e ai comitati etici interessati una relazione annuale sulla sicurezza denominata *Development Safety Update Report* (DSUR), il cui formato e contenuto sono descritti nella linea guida *ICH E2F "Note for guidance on development safety update reports"* [7].

Il linfoma mantellare

Il linfoma mantellare (*mantle cell lymphoma*, MCL) è un linfoma Non-Hodgkin (NHL) che ha generalmente un andamento aggressivo a prognosi infausta, con sopravvivenza mediana di 3-5 anni. La popolazione affetta comprende prevalentemente individui con un'età media di circa 60 anni [8]. Si tratta di un linfoma chemiosensibile, con alti tassi di risposta alla maggior parte degli schemi di chemioterapia, ma con durata breve della risposta. Nei pazienti trattati in prima linea con R-CHOP (protocollo chemioterapico usato anche nel trattamento dei NHL) il tempo mediano al fallimento del trattamento è di circa 21 mesi [9]. Anche con terapie più moderne ed aggressive, l'outcome è peggiore di quello di altre sottoclassi di NHL. Da qui nasce la necessità di prolungare il tempo medio della durata della remissione di malattia utilizzando trattamenti di mantenimento adeguati.
La lenalidomide, analogo della talidomide, è un agente immunomodulante con attività antitumorale e si è rivelata un farmaco appropriato nella terapia di mantenimento nel mieloma multiplo con prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) [10]. Diversi studi hanno inoltre dimostrato l'effica-

cia della lenalidomide come trattamento di salvataggio in pazienti con MCL. La neoangiogenesi e il microambiente hanno un ruolo importante nella fisiopatologia dei disturbi linfoproliferativi [11, 12] e le strategie terapeutiche che mirano al loro controllo possono quindi rappresentare una nuova sfida terapeutica. L'effetto antiproliferativo di lenalidomide sui tumori ematopoietici è correlato principalmente all'inibizione della via Akt e dell'iperespressione della proteina p21 che porta all'arresto del ciclo cellulare in fase G1 [13-15]. Inoltre, lenalidomide, inibendo la funzione regolatoria delle cellule T, provoca effetti antiangiogenici sul microambiente tumorale [16-19]. Gli effetti indesiderati dei pazienti trattati si sono rivelati moderati e tra i più comuni sono elencati quelli di tipo ematologico, gastrointestinale, affaticamento ed eruzione cutanea.
La Fondazione Italiana Linfomi (FIL) ONLUS è un'organizzazione no profit che svolge attività di ricerca scientifica per il trattamento dei linfomi, coinvolgendo circa 150 centri onco-ematologici dislocati sul territorio nazionale. Nel 2008 la FIL ha avviato lo studio clinico randomizzato MCL0208, volto a studiare in un gruppo di pazienti giovani affetti da linfoma mantellare all'esordio della malattia, l'efficacia di una terapia di mantenimento con lenalidomide dopo la risposta alla chemio-immuno-terapia e consolidamento autotrapiantologico che era giudicata all'epoca il miglior trattamento di induzione. Le attività di farmacovigilanza dello studio MCL0208 sono state gestite dal 2012 tramite Drugvigilance, l'applicazione web della FIL, che ha permesso di sostituire il modulo CIOMS, ancora oggi largamente utilizzato per le notifiche di SAE alle autorità competenti e da noi utilizzato inizialmente fino all'implementazione dell'applicazione FIL.
Il presente lavoro intende descrivere l'attività di farmacovigilanza dello studio MCL0208 e valutare l'efficacia della piattaforma elettronica interattiva FIL Drugvigilance nel facilitare l'attività di farmacovigilanza e garantire il rispetto degli obblighi normativi, nonché la sua compatibilità con la piattaforma europea Eudravigilance.

Metodi

Drugvigilance

Nel 2012 la FIL ha avviato una collaborazione con il personale addetto alle Tecnologie dell'Informazione e della Comunicazione afferente alla Struttura Semplice Dipartimentale di Epidemiologia Clinica e Valutativa dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino per l'informatizzazione delle attività di farmacovigilanza. Questa collaborazione ha portato alla realizzazione di una applicazione web, chiamata Drugvigilance (https://drugvigilance.filinf.it), che permette di concentrare in un unico strumento la segnalazione, la valutazione, il monitoraggio e le analisi di tutte le manifestazioni SAE/SUSAR per i pazienti arruolati negli studi clinici promossi e coordinati dalla FIL. L'obiettivo dell'iniziativa era facilitare tempestività, accuratezza, completezza e sicurezza di trasmissione dei dati, in accordo con i regolamenti e le norme europee vigenti.
L'applicazione consente l'assegnazione di diversi profili di autorizzazione basati su ruoli precisi, a cui corrispondono differenti permessi, garantendo a tutti gli attori coinvolti il trattamento dei dati in modo controllato secondo le autorizzazioni individuali. Sono stati identificati sei profili principali distinti su due livelli di autorizzazione:
Livello Studio, riguarda i ruoli nella gestione dei *safety report* di tutti gli eventi occorsi nell'ambito di uno studio clinico:
a) Coordinatore dello Studio: lettura e controllo dei *safety report*;
b) Trial manager dello Studio: lettura e controllo dei *safety report*;
c) Vigilante dello Studio: valutazione e sottomissione delle richieste di *follow-up*.

Livello Adesione (o Centro di arruolamento), riguarda i ruoli per la gestione dei *safety report* degli eventi occorsi in un centro partecipante allo studio:
a) Sperimentatore locale: lettura e scrittura dei *safety report*, lettura della valutazione;
b) Co-sperimentatore: lettura e scrittura dei *safety report*, lettura della valutazione;
c) Data manager: lettura e scrittura dei *safety report*, lettura della valutazione.

A ogni utente può essere assegnato più di un profilo contemporaneamente, la cui combinazione determina le regole di intervento su uno specifico dato.

Il *safety report* raccoglie le informazioni relative a un determinato evento, a partire dalla prima segnalazione e fino alla sua risoluzione. Il flusso informativo sostenuto dall'applicazione si può riassumere in 4 passaggi fondamentali:

a) inserimento del record di nuovo evento, con servizi automatici di notifica in tempo reale (messaggistica e-mail, *warning* in pagina e controlli di qualità);
b) valutazione del vigilante (definizione e conferma di SAE/SUSAR);
c) inoltro eventuale da parte del vigilante di una o più richieste di follow-up al responsabile per l'evento (sperimentatore locale, co-sperimentatore, data manager, ecc.);
d) conclusione del *safety report* e archiviazione.

Tutte le informazioni fornite nell'applicazione Drugvigilance devono essere monitorate e validate in tempo reale dall'ufficio di farmacovigilanza FIL.
La struttura e le variabili del form di registrazione dell'evento si basano sul tipo CIOMS e aderiscono allo schema della piattaforma europea EudraVigilance. È stata inoltre attuata un'integrazione dei contenuti, al fine di facilitare le procedure utilizzate dalle compagnie farmaceutiche e dagli organi regolatori. Le variabili del form di registrazione dell'evento sono organizzate in sezioni sulla base della conseguenza logica di raccolta dell'informazione. Nella scheda 'Report ID' sono registrati i dati di identificazione dell'evento (informazioni su centro di arruolamento, codice e dati identificativi del paziente), la sezione 'Evento' definisce l'evento stesso, nella scheda 'Sintomi' sono identificati i sintomi correlati all'evento, sono poi dettagliati i farmaci in studio, la correlazione con l'evento e le azioni intraprese. La sezione 'Altri medicinali' permette di definire eventuali farmaci concomitanti e l'ultima sezione è dedicata all'identificazione dello sperimentatore e l'assegnazione di responsabilità.
L'architettura relazionale del database riflette una presentazione e una gestione logica dei dati che realizza una forte integrazione degli aspetti clinici e amministrativi del *safety report*, come riassunto nel modello ER (Entità Relazione, **Box 1**) della **Figura 1**.

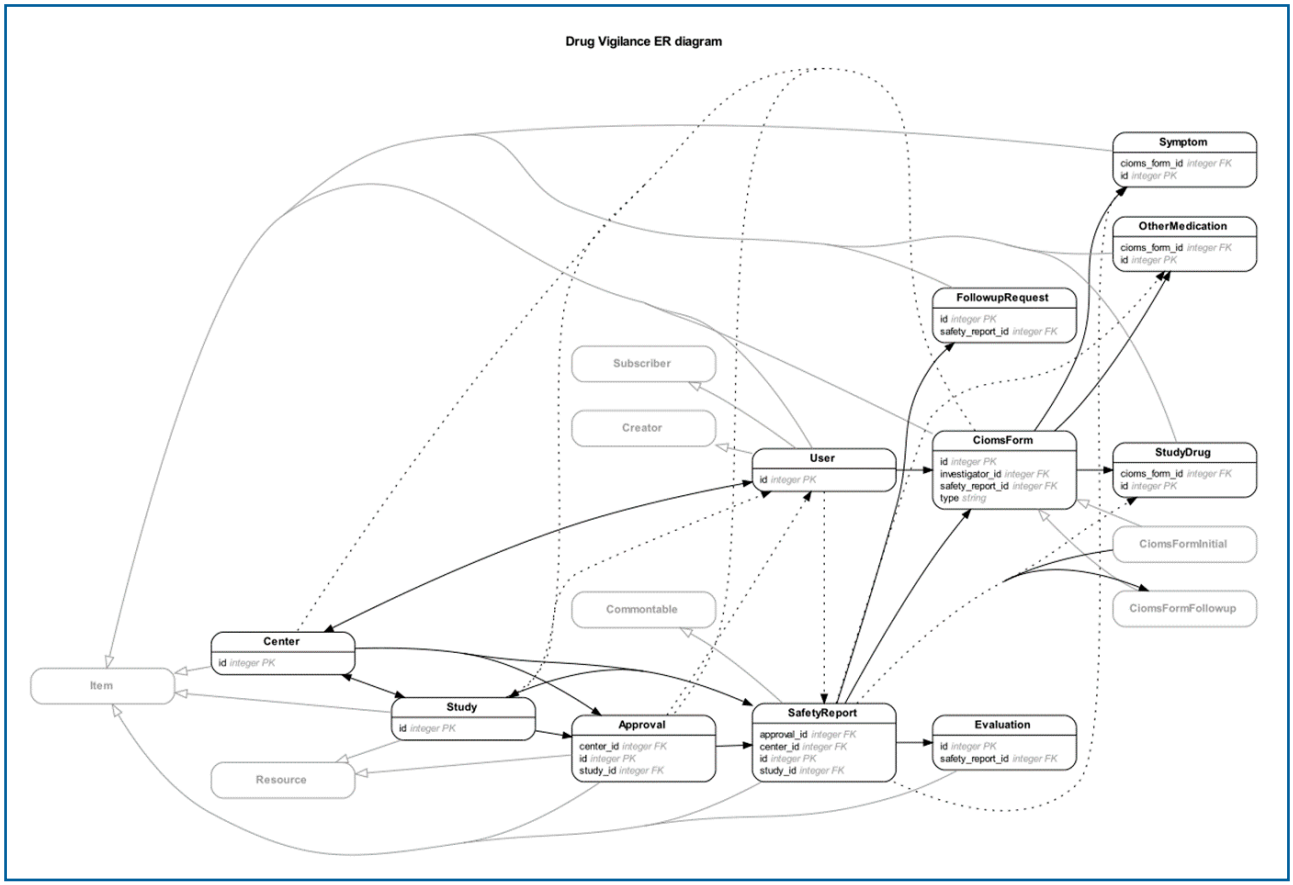


Figura 1 Diagramma Entità-Relazione (ER) di Drugvigilance: relazioni operative e di amministrazione del database.

Box 1

Il modello Entità-Relazione (modello ER) definisce uno schema concettuale dei dati, che descrive la struttura o forma dei dati, ma non i dati veri e propri, vale a dire le istanze o occorrenze dello schema.
Il modello fornisce una rappresentazione semplificata della realtà. Il grado di semplificazione dipende dalle scelte che si impone chi sviluppa il modello. Si tratta quindi di definire un insieme di dati presenti in natura e che rappresentano la natura stessa delle informazioni che si vogliono archiviare. I dati poi devono essere individuati in modo tale che rispondano allo scopo per il quale si crea il modello.
Non esistono pertanto delle regole prefissate per l'individuazione dei dati e per la loro selezione: ad uno scopo diverso corrisponde un insieme di dati diverso e quindi un modello concettuale diverso. A seconda quindi delle scelte che si operano si otterranno modelli concettuali differenti.

Drugvigilance è programmato per consentire l'esportazione completa delle informazioni in formato compatibile con gli attuali sistemi di analisi ed in particolare consente l'estrazione di un file XML in formato compatibile con la piattaforma Eudravigilance secondo la linea guida ICH E2B R3.
Inoltre Drugvigilance usufruisce di un meccanismo di sicurezza e di elaborazione dei messaggi completamente automatizzato e la possibilità di creare una banca dati di farmacovigilanza per gli studi FIL.

Studio clinico FIL_MCL0208

Lo studio FIL_MCL0208 è uno studio randomizzato di fase III in aperto che confronta il mantenimento con lenalidomide verso la sola osservazione nei pazienti in remissione completa o parziale dopo chemio-immunoterapia iniziale. Lo studio prevede tre fasi: una fase di screening, una fase di trattamento e una fase di follow-up, come schematizzato nella **Figura 2**.
L'obiettivo primario è la valutazione dell'efficacia della terapia di mantenimento con lenalidomide in termini di PFS. Gli obiettivi secondari valutano la sicurezza del trattamento. È stato istituito un *Data Safety Monitoring Board* (DSMB), costituito da ricer-

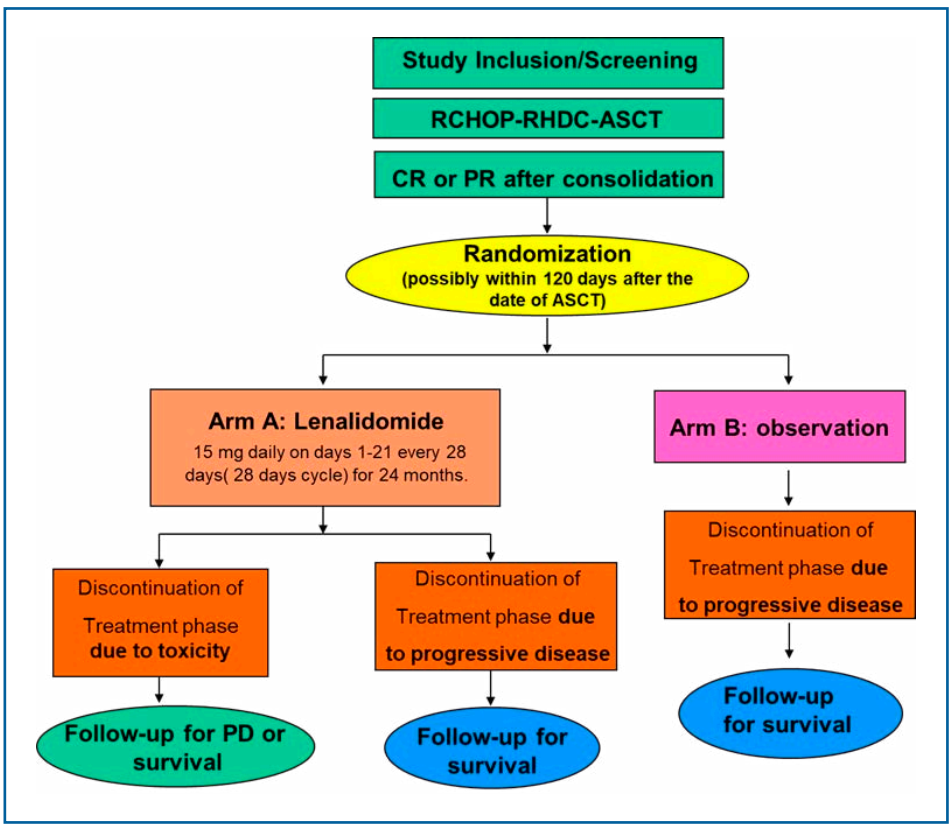


Figura 2 Flow Chart dello studio FIL_MCL0208. R-CHOP: Rituximab + Doxorubicina-Ciclofosfamide-Vincristina-Prednisone; R-HDC Rituximab + High Dose Chemotherapy; ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation; CR: complete remission; PR: partial remission; PD: progressive disease.

catori indipendenti e non coinvolti nella sperimentazione, con lo scopo di valutare la fattibilità e la sicurezza dello studio.
La prima autorizzazione per l'avvio della sperimentazione MCL0208 è stata ottenuta il 28 gennaio 2010 dal Comitato Etico del centro coordinatore e hanno successivamente partecipato 52 centri onco-ematologici ospedalieri (50 centri italiani e 2 centri portoghesi). Il primo paziente ha firmato il consenso informato l'1 aprile 2010 e l'ultimo è stato arruolato il 24 agosto 2015. Attualmente un basso numero di pazienti è ancora in trattamento e la maggior parte di essi è in *follow-up*.
Durante l'induzione, i soggetti eleggibili effettuano 3 cicli di R-CHOP, ogni 21 giorni. La successiva fase di consolidamento è caratterizzata da terapia con ciclofosfamide ad alte dosi associata al rituximab (R-CTX) e da 1 o 2 successivi cicli di citarabina ad alte dosi in associazione a rituximab (R-Ara-C) con raccolta e congelamento di cellule staminali autologhe a cui fa seguito una terapia ad alte dosi supportata dal trapianto delle cellule staminali autologhe (*autologous stem-cell transplantation*, ASCT) precedentemente raccolte e congelate. I pazienti che hanno ottenuto una risposta completa o parziale al termine dell'induzione e del consolidamento sono randomizzati al mantenimento con lenalidomide o alla sola osservazione. Il trattamento con lenalidomide prevede la somministrazione del farmaco per via orale, una volta al giorno dal giorno 1 al 21 per un ciclo di 28 giorni. Nel braccio di controllo sono previste solo le migliori cure di supporto, senza alcun trattamento per il linfoma mantellare dopo il completamento della terapia prevista. La fase di mantenimento dura 24 mesi o fino alla progressione della malattia, AE inaccettabili o ritiro volontario del paziente.
Tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose della terapia sono stati inclusi nelle analisi di sicurezza e costituiscono la *safety population*. L'attenzione principale è stata focalizzata sulla fase di mantenimento e sono stati presi in considerazione tutti i pazienti randomizzati in accordo con *l'Intention To Treat* (ITT).
Durante lo studio sono state pianificate due analisi *ad interim* sull'efficacia e la sicurezza terapeutica al raggiungimento di 1/3 e 2/3 dei fallimenti attesi (progressioni o decessi). L'analisi finale è prevista a fine del 2018. Entrambe le analisi non hanno evidenziato situazioni previste nei criteri che determinano l'interruzione dello studio.
Nel corso della sperimentazione sono stati effettuati due emendamenti urgenti relativi al profilo di rischio di lenalidomide. Nel 2011 e nel 2016 l'Autorità Competente Italiana (AIFA) ha inviato due Note Informative relative alla lenalidomide. In entrambi i casi, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha intrapreso una revisione del profilo rischio/beneficio della molecola nell'indicazione autorizzata in combinazione con il desametasone per il trattamento di pazienti affetti da mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una terapia precedente. L'AIFA, in risposta alle raccomandazioni del CHMP, ha chiesto a tutti i prescrittori di informare i pazienti candidati al trattamento con lenalidomide sul possibile rischio sia di aumento di incidenza di tumori secondari che di riattivazioni virali. Nel 2011, a fronte della prima Nota Informativa importante è stato consigliato un monitoraggio a lungo termine per i pazienti con MCL, trattati con lenalidomide a causa del rischio di un aumento dell'incidenza di neoplasie secondarie (*secondary primary malignancy*, SPM) che si sono verificate dopo il trattamento con lenalidomide di pazienti affetti da mieloma multiplo. Tale incidenza, risultata del 4-5%, era riferita a pazienti affetti da mieloma trattati con lenalidomide come agente singolo [20-22]. Relativamente al secondo alert la FIL, in accordo con l'azienda farmaceutica proprietaria dell'AIC della molecola, ha inviato a tutti i partecipanti allo studio una lettera ed avviato un secondo emendamento urgente che includeva informazioni e/o raccomandazioni sulla prevenzione e monitoraggio delle pregresse infezioni. Il rischio di infezione segnalato a carico della lenalidomide si associa del resto all'immunosopressione già presente in questi malati e correlata a vari fattori, quali l'età avanzata, la malattia linfoproliferativa stessa, la chemioimmunoterpia di base e l'autotrapianto di cellule staminali.
Gli AE e i SAE sono stati raccolti e registrati durante tutto il periodo di studio, dalla prima dose di trattamento del primo paziente fino all'ultima visita dell'ultimo paziente (*last patient last visit*, LPLV). Tutti i SAE sono stati registrati dagli sperimentatori locali nella CRF (*case report form*) e durante la fase iniziale, notificati alla farmacovigilanza attraverso il CIOMS form cartaceo; successivamente, a partire dal 2012, è stata sperimentata la piattaforma Drugvigilance. Gli sperimentatori erano tenuti a fornire le in-

formazioni relative alla diagnosi dell'evento avverso, i sintomi associati, la valutazione della serietà, il grado di severità, la presunta relazione con i farmaci, la prevedibilità, le azioni intraprese e la risoluzione o altre informazioni di follow-up.
La FIL ha rispettato gli obblighi contrattuali e normativi con le seguenti azioni:

a) notifica entro 24h dell'evento ai responsabili dell'AIC, in base agli accordi contrattuali presi;
b) notifica delle SUSAR eventualmente correlate alla lenalidomide o agli altri farmaci oggetto dello studio (*Non Investigational Medicinal Products,* NIMP) alle autorità regolatorie nazionali ed europee attraverso la piattaforma EudraVigilance.

Per stabilire il rapporto con l'IMP, la FIL ha utilizzato la versione più aggiornata dell'IB della lenalidomide. Per gli altri farmaci coinvolti nella sperimentazione, si è fatto riferimento al RCP.
Per garantire la sicurezza del paziente e la corretta e completa segnalazione, è stata condotta periodicamente una riconciliazione delle tossicità inserite in CRF e degli SAE notificati tramite la piattaforma Drugvigilance, secondo quanto previsto dalle procedure operative di FIL.
Durante lo studio sono state effettuate analisi delle frequenze e incidenze dei SAE/ADR notificati dagli sperimentatori al fine di valutare l'eventuale emergenza di importanti segnali di sicurezza. Questa analisi è stata effettuata sia per le fasi di induzione che di mantenimento.
I dati scaricati da Drugvigilance sulle notifiche di sicurezza SAE sono stati codificati utilizzando il *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology* (MedDRA) e organizzati in *System Organ Class* (SOC). La valutazione della severità è stata effettuata secondo i *Common Terminology Criteria for Adverse Events* stabiliti dal *National Cancer Institute* (NCI CTCAE). La valutazione della causalità è stata stabilita utilizzando come linea guida l'algoritmo di Naranjo [23]. Tali dati sono stati utilizzati per implementare le informazioni per la stesura dello DSUR secondo la linea guida ICH E2F e come richiesto dalla normativa.

Risultati

Durante lo studio MCL0208, sono stati sottoposti a screening 303 pazienti e 300 sono stati arruolati in accordo con i criteri dello studio. La curva di arruolamento è raffigurata nella **Figura 3**.

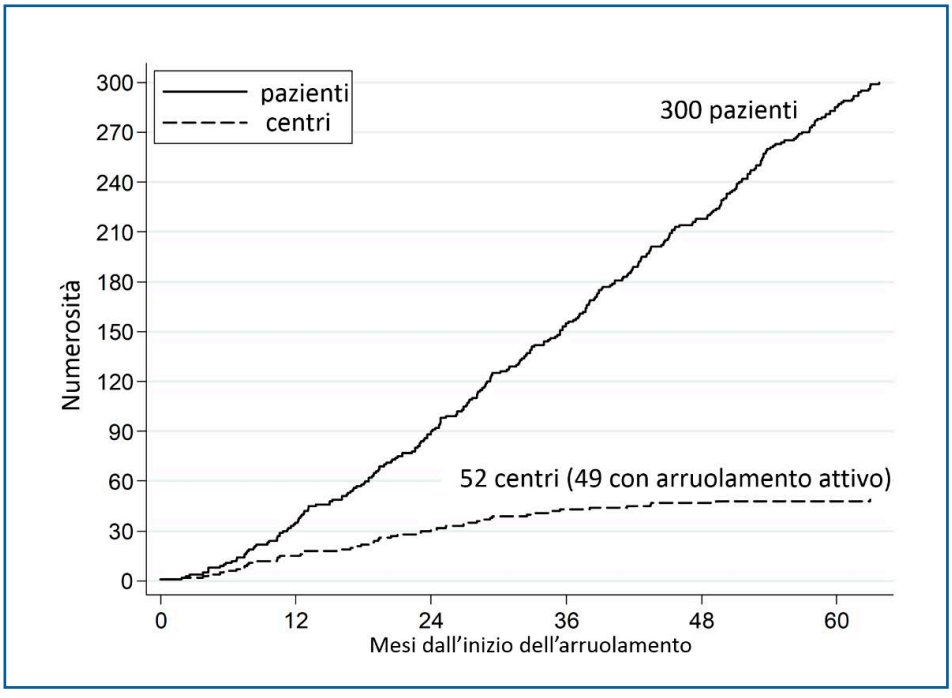


Figura 3 Curva dell'andamento di arruolamento.

Dopo i cicli di chemioterapia ad alte dosi con ciclofosfamide e ARA-C, 283 pazienti sono stati valutati per la prima ristadiazione. Ddopo la seconda parte della chemioterapia ad alte dosi con BEAM seguita da ASCT, 248 pazienti hanno potuto essere valutati alla seconda ristadiazione. I pazienti responsivi dopo l'autotrapianto randomizzati per la terapia di mantenimento sono risultati 205. Centoquattro pazienti sono stati allocati a mantenimento con lenalidomide (braccio 1) e hanno ricevuto almeno una dose di farmaco e sono stati valutati per le possibii tossicità all'IMP, mentre 101 pazienti sono entrati nel braccio di controllo (braccio 2) di sola osservazione. La **Figura 4** riassume la flow chart complessiva dei pazienti arruolati.

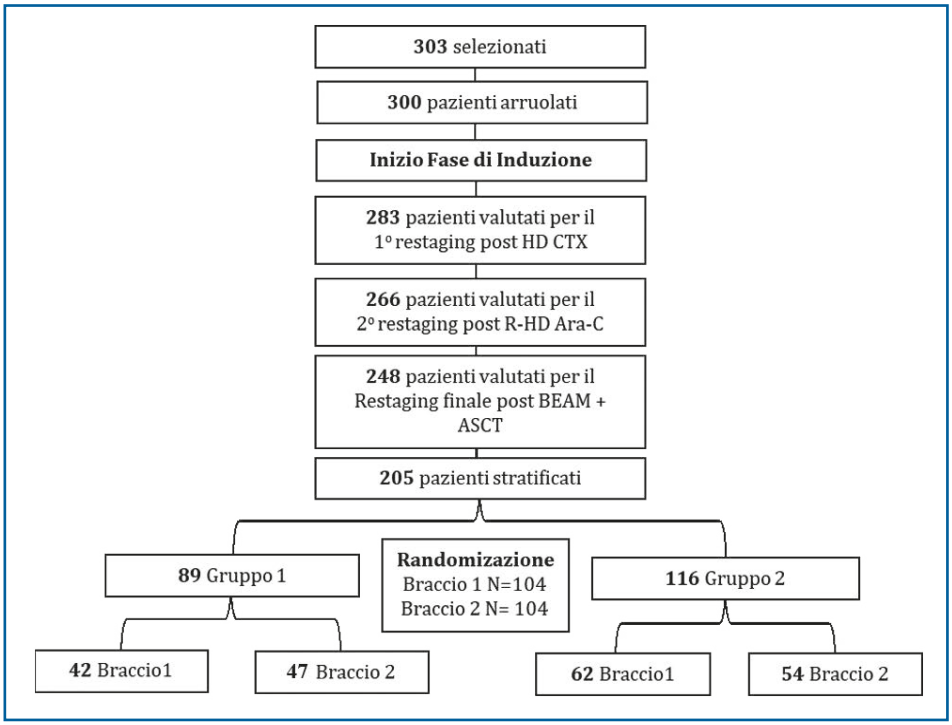


Figura 4 Descrizione dell'arruolamento nello studio.

Le caratteristiche principali della popolazione in studio sono riportate in **Tabella 1**.

Tabella 1 Caratteristiche dei pazienti arruolati (N=300).

	Totale (N=300)	Non Randomizzati (N=95)	Randomizzati (N=205)
Sesso			
Femmine	65 (22%)	20 (21%)	45 (22%)
Maschi	235 (78%)	75 (79%)	160 (78%)
Età mediana	57 (51;62)	58 (54;62)	57 (49;61)
ECOG			
0	231 (77%)	66 (69%)	165 (80%)
1	60 (20%)	27 (28%)	33 (16%)
2	9 (3%)	2 (2%)	7 (3%)
Stadio AA			
II	5 (2%)	0 (0%)	5 (2%)
III	19 (6%)	3 (3%)	16 (8%)
IV	276 (92%)	92 (97%)	184 (90%)
Sintomi Sistemici			
A	217 (72%)	59 (62%)	158 (77%)
B	83 (28%)	36 (38%)	47 (23%)

Segue >>>

Continua >>>

	Totale (N=300)	Non Randomizzati (N=95)	Randomizzati (N=205)
Malattia Bulky ≥5 cm			
NO	202 (67%)	56 (59%)	146 (71%)
SI	98 (33%)	39 (41%)	59 (29%)
HBV			
Negativo	256 (85%)	82 (86%)	174 (85%)
Positivo	44 (15%)	13 (14%)	31 (15%)
Istologia			
MCL variante blastoide	26 (9%)	13 (14%)	13 (6%)
MCL Classica	274 (91%)	82 (86%)	192 (94%)
LDH anormale			
NO	202 (67%)	50 (53%)	152 (74%)
SI	98 (33%)	45 (47%)	53 (26%)
Albumina mediana	4.01(3.54;4.40)	4.00(3.40;4.35)	4.07(3.60;4.40)
Infiltrato midollare			
Negativo	62 (21%)	9 (9%)	53 (26%)
Positivo	233 (78%)	82 (86%)	151 (74%)
Non Valutabile	5 (2%)	4 (4%)	1 (0%)
MIPI			
Basso	162 (54%)	38 (40%)	124 (60%)
Intermedio	93 (31%)	38 (40%)	55 (27%)
Alto	45(15%)	19 (20%)	26 (13%)

HBV: hepatitis B virus; MCL: Mantle Cell Lymphoma; LDH: Serum lactate dehydrogenase; MIPI: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index.

L'iter terapeutico previsto dallo studio è stato generalmente ben tollerato e le tossicità che si sono verificate erano note e con gradi di severità attesi. Le tossicità di grado ≥3 maggiormente prevalenti sono state le tossicità ematologiche. Invece tra quelle extraematologiche sono state le tossicità gastrointestinali ed infettieranove legate in elevata percentuale ai cicli di chemioterapia ad alte dosi. Quasi tutti gli eventi infettivi erano da ricondursi a infezioni batteriche, correlate alle granulocitopenie ematologiche.
Durante la fase di mantenimento il numero e la severità degli AE sono stati, come atteso, inferiori rispetto alla fase chemioterapica precedente e anche in questo caso predominava la tossicità ematologica. L'incidenza di eventi tossici verificatisi nel braccio di osservazione è risultata chiaramente inferiore a quella del braccio lenalidomide.
La notifica dei SAE è avvenuta correttamente durante tutto lo studio. Fino al 2012, la trasmissione è stata cartacea, tramite CIOMS form, successivamente la creazione della piattaforma Drugvigilance, sviluppata conformemente a Eudravigilance, ha permesso una migliore gestione della farmacovigilanza in termini di adeguatezza e completezza delle notifiche, avvalendosi di una maggiore aderenza alle linee guida Europee.
Sono stati segnalati 147 SAE relativamente a 106 pazienti, con un tasso di incidenza del 35% (106/300 pazienti). Questo dato è in linea con quanto atteso considerando il regime chemioterapico molto aggressivo della fase di induzione. Ciò è confermato dal fatto che il 68,70% (N=101) degli eventi si è verificato durante le fasi di induzione e consolidamento. Durante la successiva fase di mantenimento e di follow-up, sono stati segnalati comunque 46 SAE (31,30%). I SAE nei pazienti esposti alla lenalidomide sono stati 28 (19,06%) in trattamento e 3 in *follow up*, mentre i SAE segnalati nel braccio di controllo sono stati minimi, con 8 notifiche che rappresentano solo il 5,44% di tutti i SAE segnalati. L'incidenza degli eventi avversi durante lo studio è riassunta nella **Tabella 2**. Durante tutte le fasi dello studio sono stati notificati in totale 147 SAE (100%).

Tabella 2 Distribuzione degli eventi avversi seri attesi (SAE) e non attesi (SUSAR) durante le fasi dello studio MCL0208.

Fase di trattamento	SAE (%) N=125 (85%)	SUSAR (%) N=22 (15%)	Totale (%) N=147
Induzione/Consolidamento	91 (90,0)	10 (10,0)	101 (68,7)
Mantenimento - lenalidomide	19 (68,0)	9 (32,0)	28 (19,1)
Mantenimento - osservazione	8 (100,0)	0 (0,0)	8 (5,4)
Follow Up	7 (70,0)	3 (30,0)	10 (6,8)

Il 10% dei SAE occorsi in fase di induzione/consolidamento sono stati inattesi sulla base degli RCP e quindi notificati alle autorità regolatorie come SUSAR. Il 32% dei SAE in lenalidomide riguardavano eventi pressochè non comuni e quindi gestiti come SUSAR. Al contrario, nessun evento non atteso si è verificato durante la fase di mantenimento nel braccio osservazione. Infine, ad oggi, sono stati notificati 10 (6,8%) SAE durante la fase di follow-up, di cui 3 gestiti come SUSAR, in quanto neoplasie secondarie occorse nel braccio lenalidomide, in accordo all'Emendamento n. 1.

Discussione

I farmaci antineoplastici causano una molteplicità di ADR. L'insufficiente segnalazione di ADR è un problema rilevante in oncologia, perché la tossicità di questi farmaci è spesso considerata comune o "inevitabile". La valorizzazione della cultura della farmacovigilanza tra gli oncologi può quindi essere considerata una sfida importante. Nell'esperienza riportata, l'uso regolare della piattaforma FIL Drugvigilance ha sicuramente svolto un ruolo positivo nel sensibilizzare alla consapevolezza dell'importanza della segnalazione di tutti gli eventi avversi.
La comparsa di semplici ADR è stata di rado valutata in maniera critica, considerando che gli eventi non gravi non hanno avuto un impatto negativo importante sulla qualità della vita dei pazienti e sulla conduzione dello studio.
La terapia pianificata per lo studio MCL0208 è stata tollerata secondo previsione, con una minima segnalazione di eventi inattesi, sia nella fase di induzione e consolidamento sia durante il successivo mantenimento con lenalidomide.
Nella fase di mantenimento le tossicità riportate sono risultate numericamente inferiori a quelle delle fasi di induzione e consolidamento con un'incidenza maggiore nel braccio lenalidomide rispetto al braccio di controllo. Nel complesso il profilo tossicologico del mantenimento è risultato modesto.
La segnalazione di eventi avversi seri è una delle maggiori responsabilità dei promotori degli studi clinici. L'obbligo di segnalazione dettato dalla normativa vigente e dal flus so informativo obbligatoriamente richiesto necessita una corretta e accurata gestione della farmacovigilanza negli studi clinci. Nell'esperienza dello studio FIL MCL0208, lo strumento web Drugvigilance ha svolto un ruolo chiave nell'adempimento degli obblighi normativi, che richiedono tempi rigorosi, e costituisce attualmente il supporto standard di tutta l'attività di farmacovigilanza di FIL. L'utilizzo di questo *e-database* ha garantito una più rapida e agevole segnalazione di tutti i SAE consentendo anche una valutazione e gestione complessiva migliore rispetto all'utilizzo dei tradizionali moduli cartacei.
Tutti i promotori di studi clinici devono garantire una valutazione adeguata dell'evento in merito all'*expectedness* e alla *relationship* con il farmaco in studio. Inoltre, gli sperimentatori locali devono spesso essere stimolati a chiarire meglio la descrizione e l'evoluzione degli eventi segnalati per ottenere ulteriori informazioni. Questo richiede un rapido e talvolta intenso scambio d'informazioni tra l'ufficio di farmacovigilanza del Promotore e gli sperimentatori locali. Nella nostra esperienza l'utilizzo del sistema di *query* sviluppato da Drugvigilance ha permesso agevolmente tale scambio in modo da rendere più semplice e immediata la valutazione finale di ogni SAE.
L'implementazione, attraverso report di follow-up, della narrativa degli eventi o modifiche delle informazioni già segnalate, dovrebbe essere una consuetudine perseguita e standardizzata, al fine di presentare una relazione corretta e completa dell'evento.
Gli studi clinici offrono la possibilità di richiedere tempestivamente importanti infor-

mazioni su eventi segnalati, mentre questi sono ancora in corso. L'applicazione web Drugvigilance ci ha aiutato a realizzare in tempo reale questo flusso d'informazioni e a rispettare rigorosamente la tempistica dettata dalla normativa consentendoci di effettuare valutazioni affidabili e di avviare le azioni regolatorie necessarie nel rispetto nel rispetto della normativa vigente nonché adempiere agli obblighi di trasmissione delle informazioni a Eudravigilance, AIFA, Comitati Etici, MAH e investigatori locali.

Bibliografia

[1] Scholz N. Medicinal products in the European Union. The legal frameworkfor medicines for human use. EPRS | European Parliamentary Research. April 2015 - PE 554.174.
[2] The New European Union Regulation for Clinical Trials. Disponibile al sito https://www.acrpnet.org/2017/02/01/the-new-european-union-regulation-for-clinical-trials/. Clinical Researcher - February 1, 2017.
[3] Rasi G. A cinque anni dal Decreto sugli studi "non profit", come eravamo e dove siamo. Italian Journal of Medicine. 2010; 4S: S5-S7.
[4] Tomino C, Palumbo G. Atti del 1° Convegno Nazionale sulla Ricerca Indipendente in Italia. Italian Journal of Medicine. 2010; 4S: S1-S2.
[5] International Conference on Harmonization, Guideline E6 (R2): Integrated addendum to ICH E6 (R1): Guideline for good clinical practice. Step 4, 9 November 2016.
[6] International Conference on Harmonization, Guideline E2A: Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. Step 4, 27 October 1994.
[7] International Conference on Harmonization, Guideline E2F on development safety update report. Step 5, September 2011.
[8] Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of Overall Survival in Advanced Stage Mantle Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2009; 27: 511-8.
[9] Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improve response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol. 2005; 23: 1984-92.
[10] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012; 366: 1782-91.
[11] Koster A, Raemaekers JM. Angiogenesis in malignant lymphoma. Curr Opin Oncol 2005; 17: 611-6.
[12] Younes A. Angiogenesis in Lymphoma: A Short Review. Curr Mol Med. 2005; 5: 609-13.
[13] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2009; 27: 5404-9.
[14] Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide Monotherapy in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 4952-7.
[15] Gandhi AK, Kang J, Naziruddin S, et al. Lenalidomide inhibits proliferation of Namalwa CSN.70 cells and interferes with Gab1 phosphorylation and adaptor protein complex assembly. Leuk Res 2006; 30:849-58.
[16] Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. Blood 2000; 96: 2943-50.
[17] Verhelle D, Corral LG, Wong K, et al. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34+ progenitor cells. Cancer Res 2007; 67: 746-55.
[18] Galustian C, Meyer B, Labarthe MC, et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. Cancer Immunol Immunother. 2009; 58: 1033-45.
[19] Lentzsch S, LeBlanc R, Podar K, et al. Immunomodulatory analogs of thalidomide inhibit growth of Hs Sultan cells and angiogenesis in vivo. Leukemia 2003; 17: 41-4.
[20] Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2014; 15: 333-42.
[21] Shah BK, Khanal A. Second Primary Malignancies in Mantle Cell Lymphoma: A US Population-based Study. Anticancer Res. 2015; 35: 3437-40.
[22] Ruan J, Shah B, Martin P. Clinical experience with lenalidomide alone or in combination with rituximab in indolent B-cell and mantle cell lymphomas. Annals of Oncology. 2016; 27: 1226-34.
[23] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30: 239-45.

IL NUOVO SISTEMA EUDRAVIGILANCE PER LA SEGNALAZIONE E L'ANALISI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE AI MEDICINALI: LE RIPERCUSSIONI SUL SISTEMA ITALIANO DI FARMACOVIGILANZA

The new Eudravigilance system for the reporting and analysis of suspected adverse reactions to medicinal products: repercussions on the Italian pharmacovigilance system

Giulia Ivagnes, Enrico Magni[1]

Progetto di stage svolto presso [1]Asgenia S.r.l.

Keywords
AIFA
EMA
EVWEB
EudraVigilance

Abstract

Background The updated European Union (EU) pharmacovigilance legislation brought about significant changes to electronic reporting requirements for suspected adverse reactions, to support better safety monitoring for medicines and a more efficient system for stakeholders. To support these changes, the European Medicines Agency (EMA) launched the EudraVigilance (EV) system with enhanced functionalities on 2017, November 22nd. Until then, in Italy health professionals and Marketing Authorization Holders reported to AIFA, the Italian competent authority for drugs, the adverse drug reactions (ADRs) observed on Italian territory and then this information was transmitted to the European (EV) and international database (Uppsala Monitoring Center of the WHO). After November 22nd, Marketing Authorization Holders should not send reports to the national authorities (in the specific case of Italy, AIFA) but, with the exception of those already contained in the Italian Pharmacovigilance Network (RNF), must send them directly to EV that, through the "re-routing" function, forwards them to the competent national authorities. Therefore, the new rules of "Simplified Electronic Reporting" had radically changed the Italian pharmacovigilance system and RNF.
Aim To analyze how the impact of the new Pharmacovigilance system for the simplified reporting of suspected adverse reactions in the EU had changed the Italian Pharmacovigilance management for the Pharmaceutical Companies.
Methods Some Individual Case Safety Reports (ICSR) pdf, downloaded by the Italian Pharmacovigilance Network website first and after the 22nd of November, have been considered in this analysis. Number (monthly average) of adverse drug reaction reports of a Pharmaceutical Company competence, of 2017 has been compared with monthly average of 2018.
Results During the first two months after the lunched of the new EudraVigilance system main difficulties were detected. One of them was the increase of the number of the adverse drug reaction reports. The number of the average monthly adverse drug reaction reports of the year 2018, of competence of a pharmaceutical company client of Asgenia was compared with that of the corresponding period of the previous year. The analysis of the data showed that in the year 2018 the number of average monthly adverse drug reaction reports was 1500 while in the year 2017 was 573. The impossibility of downloading ICSRs for brand name but only for active substance, as search criteria to be set, was another problem that emerged. This led to an important increase in reports that are not of the Company's competence. The analysis of the reports of ADRs inserted in the RNF has showed that there is a non-uniformity of the information present in RNF and EVWEB. Not all the information passes from format ICH E2B (R2), used by AIFA, to format ICH E2B (R3).
Conclusion Much has changed in the pharmacovigilance system after 22nd of November definitely changes have made it possible to standardize and simplify the reporting process, but improvements need to be made to simplify the work of Companies that has significantly increased.

Corrispondenza: Giulia Ivagnes. E-mail: givagnes@gmail.com

Introduzione

In accordo con la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la Farmacovigilanza (FV) è la disciplina e l'insieme di attività volte all'individuazione, valutazione e prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all'utilizzo dei farmaci. Secondo la vigente normativa, l'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) coordina il sistema di Farmacovigilanza all'interno dell'Unione Europea e mette a disposizione i servizi e i sistemi necessari a supportarla.
Il *Management Board* di EMA, nell'annuncio del 22 maggio 2017, ha confermato che il database di EudraVigilance (EV) ha raggiunto la piena funzionalità e che il Sistema rispetta le specifiche previste dall'articolo 24, primo sottoparagrafo del Regolamento EC n. 726/2004 e che, di conseguenza, entro sei mesi sarebbe entrato in vigore il nuovo Sistema semplificato per la segnalazione e l'analisi di sospette reazioni avverse da farmaci (*Adverse Drug Reaction*, ADR). Il 22 novembre 2017, dopo 6 mesi dall'annuncio, è quindi entrato in vigore il nuovo Sistema Eudravigilance, con conseguenti cambiamenti epocali per l'intero Sistema di Farmacovigilanza [1].
I principali miglioramenti e i benefici annunciati con il nuovo sistema sono:

- segnalazione semplificata delle relazioni sulla sicurezza dei casi individuali [2] (*Individual Case Safety Report*, ICSR), per la quale i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) non dovranno più fornire i rapporti alle autorità nazionali competenti, ma direttamente sottometterle ad EudraVigilance;
- migliore individuazione di problemi di sicurezza nuovi o in evoluzione, per consentire un'azione rapida da parte delle Autorità al fine di proteggere la salute pubblica;
- interoperabilità migliorata sulla base dell'uso dello standard concordato ISO/ICH per le relazioni sulla sicurezza dei singoli casi;
- analisi dei dati più efficiente grazie al nuovo Sistema di *signal detection* messo a disposizione dei titolari di AIC da EV (*EudraVigilance Data Analysis System*, EVDAS);
- maggiore capacità del sistema di supportare grandi volumi di utenti e report;
- collaborazione più efficiente con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in quanto EMA invierà le segnalazioni dei singoli casi di sospette ADR all'interno del SEE al Centro di monitoraggio Uppsala dell'OMS direttamente da EV, sollevando gli Stati membri dallo svolgere questo compito.

A tale scopo sono stati effettuati diversi cambiamenti a livello tecnico [3]:

- implementazione del nuovo ISO ICSR format (R3) per la sottomissione degli ICSR,
- migrazione di tutti i dati in formato ICH E2B(R2) ICSR al nuovo formato (R3),
- riprogrammazione di EVWEB (applicazione web per la gestione e la segnalazione di ICSR),
- introduzione del nuovo sistema di *data analysis* di EudraVigilance (EVDAS).

Al sistema sono anche state aggiunte due nuove funzionalità:

- funzione di *re-routing* da EV verso le Autorità regolatorie nazionali,
- funzione di scarico da EV per le aziende titolari di AIC delle schede di segnalazione riguardanti i propri principi attivi.

Inoltre, secondo la nuova normativa:

- Le aziende titolari di AIC hanno l'obbligo di trasmettere i report di segnalazione unicamente ad EV e non più all'Autorità nazionale (in Italia, AIFA).
- Le aziende titolari di AIC avranno come unico obbligo legale di monitorare le segnalazioni presenti in EV.
- EMA a sua volta si impegna a trasmettere contemporaneamente all'*WHO Uppsala Monitoring Centre* e alle Autorità regolatorie nazionali le segnalazioni inserite in EV.
- Il 22 novembre 2017 è diventata effettiva anche la Policy revisionata di Accesso a EV [4]. Questa soddisfa la Legislazione Europea di Protezione dei Dati Personali (Regolamento (EC) n. 45/2001 e Direttiva 95/46/EC). Tale Policy specifica quali dati delle segnalazioni sono 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 1**). 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 (Area Economica Europea), 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 2**.

Tabella 1 Numero di dati accessibili degli ICSR del formato ICH E2B(R3).

ICH E2B(R3) ICSR Implementation Guide ICSR sections	Total	Stakeholder Group I	Stakeholder Group II-VI	Stakeholder Group III & IV	Stakeholder Group III	Stakeholder Group III	Stakeholder Group V & VI
		Level 3	Level 1	Level 2A	Level 2B	Level 3*	Level 2C
C.1 Identification of the case safety report	20	20	3	18	18	20	16
C.2.r Primary source(s) of information	15	15	4	4	4	15	4
C.3 Information on sender of case safety information	16	16	3	3	3	16	3
C.4.r Literature reference(s)	2	2	1	1	1	2	1
C.5 Study identification	6	6	4	5	5	6	5
D. Patient characteristics	96	96	4	87	87	96	16
E.i Reaction(s)/event(s)	21	21	11	21	21	21	18
F.r Results of tests and procedures relevant to the investigation of the Patient	13	13	0	13	13	13	0
G.k Drug(s) information	76	76	23	72	72	76	71
H. Narrative case summary and further information	7	7	0	4	7	7	0
Grand Total	272	272	53	228	230	272	134

Tabella 2 Livelli di accesso [4].

Access Level	Description
Level 1	• Public subset of ICSR data elements with main focus on • Stakeholder groups II, III, IV, V and VI.
Level 2A	Extended subset of ICSR data elements with main focus on • Stakeholder group III to fulfil their pharmacovigilance obligations. • Stakeholder group IV to directly advance public health and work, which is intended to improve procedures for protecting public health.
Level 2B	Extended subset of ICSR data elements including case narratives with main focus on • Stakeholder group III to validate signals.
Level 2C	Extended subset of ICSR data elements with main focus on • Stakeholder group V and VI thus fostering protection of public health outside the EEA.
Level 3	All ICSR data elements without restrictions with main focus on • Stakeholder group I taking into account their roles and responsibilities to protect public health. • Stakeholder group III to fulfil their pharmacovigilance obligations based on the ICSRs that a MAH has sent to EudraVigilance or on ICSRs resulting from the medical literature monitoring activities performed by the Agency pursuant to Article 27 of Regulation (EC) No 726/2004.

Le nuove disposizioni di "*Simplified Electronic Reporting*" entrate in vigore dal 22 novembre 2017 hanno determinato profondi cambiamenti sul sistema italiano di FV. Questi coinvolgono in particolar modo le Agenzie Regolatorie degli Stati Membri e i titolari di AIC, e hanno comportato delle necessarie modifiche anche alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).
Il flusso della segnalazione di sospette reazioni avverse in Italia fino al 22 novembre 2017 era il seguente: gli operatori sanitari e i titolari di AIC segnalavano all'AIFA le sospette ADR osservate sul territorio italiano (**Figura 1**). A sua volta queste informazioni venivano trasmesse da AIFA a EV, database europeo e a Vigibase, database internazionale gestito dall'*Uppsala Monitoring Center* dell'OMS. Ai sensi del DLgs 219/2006, la scheda compilata dal Segnalatore (operatore sanitario o cittadino) doveva essere inviata al responsabile della FV della struttura sanitaria di appartenenza entro 2 giorni; questi, entro 7 giorni dal ricevimento della scheda di segnalazione, provvedeva al suo inserimento nella RNF (previa verifica della completezza e della congruità dei dati).
L'inserimento da parte del responsabile della FV generava un messaggio di avvenuto inserimento all'AIFA, all'azienda farmaceutica produttrice del farmaco implicato nella sospetta ADR e al Centro Regionale di FV di competenza. Qualora invece, fosse stato direttamente il titolare di AIC a venire a conoscenza di una ADR verificatasi all'interno della Area Economica Europea (EEA), egli avrebbe contattato inizialmente il responsabile di FV della struttura sanitaria di pertinenza, al fine di assicurarsi che la segnalazione fosse stata inserita, e - se ciò non fosse avvenuto - avrebbe provveduto egli stesso ad inserire la segnalazione in RNF (entro 15 giorni per i casi gravi, 90 per i casi non gravi). Le segnalazioni dei casi gravi extra-EEA dovevano essere inserite direttamente in EV entro 15 giorni, mentre le segnalazioni di sospette ADR gravi e inattese provenienti dagli studi clinici (SUSAR) dovevano essere riportate in EV entro 7 giorni.

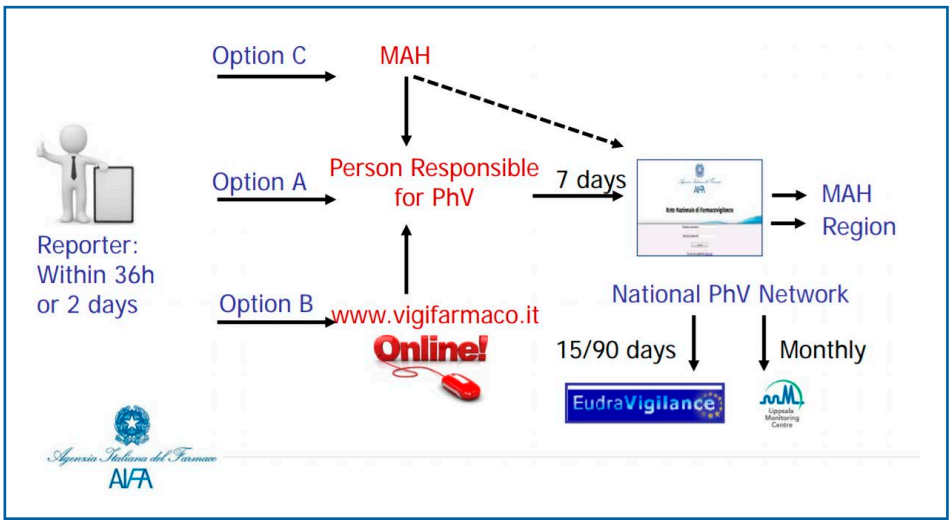


Figura 1 Il sistema di segnalazione in Italia fino al 22 novembre 2017.

In accordo al D.M. 30.04.2015 - Art. 24 comma 9 dal 22 novembre 2017 AIFA non può più richiedere alle aziende titolari di AIC alcun ulteriore obbligo riguardo le segnalazioni, a meno di valide ragioni legate alle attività di FV (**Figura 2**).
Dal quel giorno quindi, i titolari di AIC inviano le segnalazioni direttamente ad EV, che attraverso la funzione di *"re-routing"* le inoltra alle autorità regolatorie competenti (**Figura 3**).
Questo genera, per ogni Autorità Regolatoria, un flusso di dati da e verso EV che diventa così il *"central repository"* per tutte le segnalazioni dell'EEA, cercando così di garantire una maggiore omogeneità e completezza tra le informazioni.
Rimane invece invariata la modalità di segnalazione delle sospette ADR da parte dei pazienti e degli operatori sanitari alle Autorità nazionali competenti, che possono essere effettuate in una delle consuete modalità: tramite i Responsabili di FV della strut-

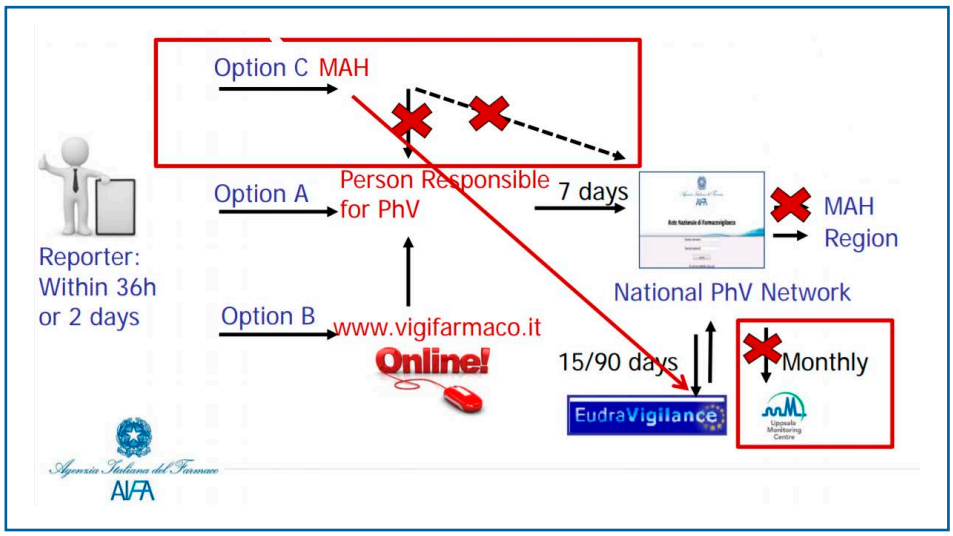


Figura 2 Il sistema di segnalazione in Italia dopo il 22 novembre 2017.

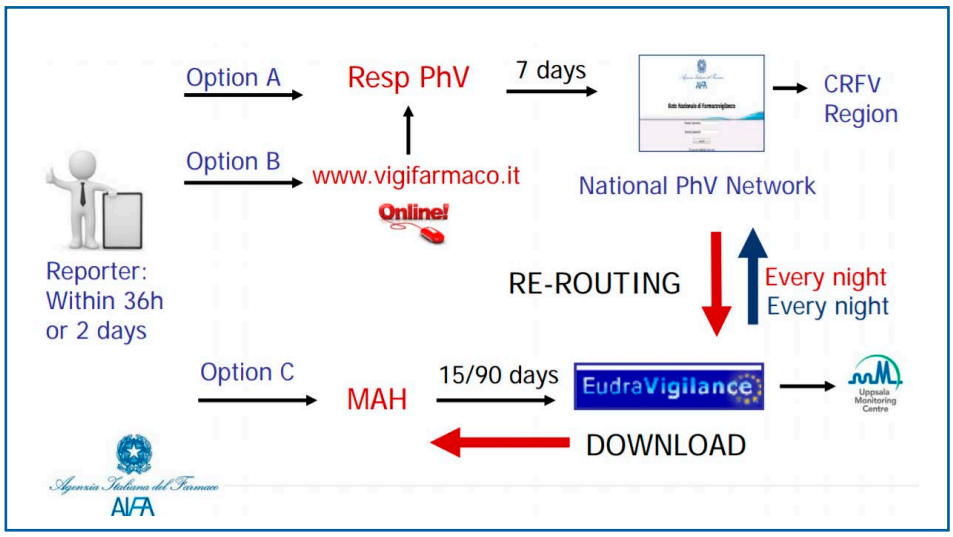


Figura 3 Schema semplificato del flusso delle segnalazioni.

tura sanitaria di appartenenza, tramite il sistema di segnalazione on-line *Vigifarmaco* o tramite il titolare di AIC.
L'obiettivo di questo progetto era di analizzare come il nuovo sistema EV per la segnalazione di sospette ADR in Europa, abbia inciso sul sistema di Farmacovigilanza e quali siano state le ripercussioni sulla gestione per le Aziende titolari di AIC in Italia.
In particolare, la presente analisi si è focalizzata sull'impatto che questi cambiamenti hanno avuto dal 22 novembre 2017 sulle attività lavorative quotidiane di Asgenia.

Metodi

L'analisi condotta per questo progetto ha messo a confronto alcuni ICSR scaricati dalla RNF prima e dopo il 22 novembre 2017, per mettere in risalto le principali differenze riscontrate. Successivamente, è stato analizzato anche il numero di casi di competenza delle Aziende nello scorso anno (mese di gennaio 2017) confrontandolo con lo stesso mese del 2018.

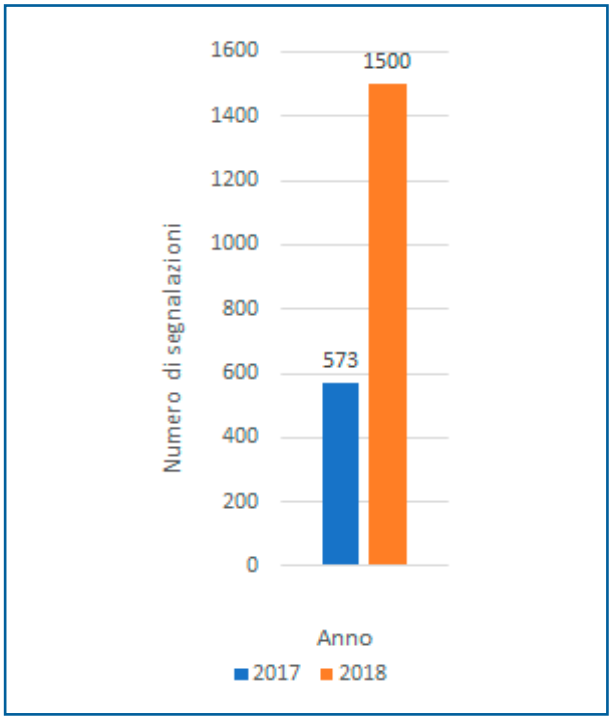
Risultati

Aumento del numero di casi scaricati

Dal 22 novembre 2017, le Aziende titolari di AIC possono scaricare i casi di propria pertinenza da EV soltanto filtrando per principio attivo (non anche per *brand name* come era possibile fare con la RNF di AIFA), con un conseguente incremento del

numero di casi scaricati e una correlata attività di screening che richiede un rosso dispendio di tempo. Inoltre EV attribuisce un nuovo WWID ogni qual volta un'azienda titolare di AIC inserisce il medesimo caso, senza riconoscerli e generando di conseguenza un gran numero di duplicati. Alcune volte EV ritrasmette più volte i casi per errore, incrementando ulteriormente il numero di casi.
Un esempio lampante di questa problematica, è emerso confrontando per un'Azienda cliente il numero di casi scaricati nel mese di gennaio 2017 (N=573) con il numero di quelli scaricati nello stesso mese nel 2018 (N=1500). Come evidenziato in **Figura 4** il numero risulta quasi triplicato.

Figura 4 Numero di casi scaricati per la stessa Azienda a gennaio 2017 e a gennaio 2018.



Un altro problema correlato all'aumentato numero di casi è la conseguente difficoltà nell'effettuare lo scarico da EV, in quanto il sistema non supporta lo scarico di un numero elevato di casi in contemporanea. Questo problema "tecnico" ha spinto molte aziende ad accentrare l'operazione di scarico da EV presso casa madre in quanto non è più necessario monitorare l'Autorità locale.

Gestione del nuovo formato dei casi

Mentre AIFA continua a trasmettere i casi nel formato ICH E2B(R2), in EV viene utilizzato il nuovo formato elettronico ICH E2B(R3), che non essendo leggibile comporta la necessità di scaricare anche il formato RTF o ICSR, con ulteriore incremento dei tempi di scarico da EV. Le Autorità competenti nazionali e i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio potranno continuare a inviare le segnalazioni nel formato ICH E2B(R2), ma dovranno assicurare che i propri sistemi informatici siano in grado di processare gli E2B(R3) file. Questo potrà essere realizzato sia implementando il nuovo formato nei propri database di FV o attraverso l'utilizzo di uno strumento di conversione dei file da E2B(R3) a E2B(R2). Inoltre, nella conversione alcune informazioni vengono perse, come ad esempio [5]:

- Paziente: origine etnica, gravidanza (Si o No), età gestazionale e la sezione familiari.
- Reazione avversa: data dell'esito (riportata in EV solo in caso di morte).
- Farmaco sospetto: data di scadenza, sito di somministrazione del vaccino, numero di dosi, ora di somministrazione, abuso, misuso, uso *off label*, esposizione occupazionale, overdose, errore terapeutico e reazione dovuta ad interazione farmacologica.

- Sezione dell'errore terapeutico.
- Altre sostanze.
- Valutazione del caso da parte dell'Azienda.

In alcuni casi, abbiamo notato inoltre che le informazioni sul nome dell'azienda titolare di AIC non sono migrate in EV.
Per esempio, nel caso illustrato in **Figura 5**, l'informazione è disponibile esclusivamente in AIFA e ciò rappresenta un problema nel momento in cui un'azienda, scaricando il caso unicamente da EV, non riesce ad identificarne il brand e ad escludere il caso da quelli di propria pertinenza.

Figura 5 Lo stesso caso scaricato da EVWEB e AIFA.

Per questo progetto sono state anche analizzate le principali differenze tra i casi scaricati da AIFA prima e dopo il 22 novembre 2017 [6].
I casi vengono contraddistinti da un nuovo WWID, generato da EMA, oltre al codice RNF (**Figura 6**). I casi vengono suddivisi in Non sollecitati (spontanei, da letteratura, e *Internet-digital media*) e Sollecitati (Studi Clinici, Studi non interventistici, Registri, *Named patient use programmes* e Usi compassionevoli).

Figura 6 Due follow-up dello stesso caso, il primo ricevuto prima e il secondo dopo il 22 novembre 2017.

Diventa obbligatorio caratterizzare ogni caso per tipo, che può essere:

- spontaneo
- da studio
  - sponsorizzato
  - caso individuale (uso compassionevole, *named patient basis*)
- altri
- informazione non disponibile al *sender*.

Nella sezione contenente i dati del paziente, i campi predisposti per nome e cognome sono stati rimossi e sostituiti con un unico spazio contenente le iniziali; sempre in questa sezione è stata aggiunta la storia clinica del paziente, che ha sostituito la sezione delle condizioni concomitanti (**Figura 7**).

Nella sezione del farmaco sospetto la "data dell'esito" (tranne che in caso di morte) e il campo "reazione prevista nel foglietto illustrativo" sono stati rimossi, mentre il campo "sospensione del farmaco" è stato sostituito da "azioni intraprese".

DATI DEL PAZIENTE

Iniziali
Nome: V Cognome: V Sesso: F Età:
Data di nascita: 19/4/1994
Peso (kg): 0 Altezza (cm): 0
Data Insorgenza Reazione: 02/03/2017 Attribuzione d'ufficio:
Stato di gravidanza:
Eta' Gestazionale al momento della reazione:
Soggetto a Rischio/Operatore Servizio Essenziale:
Origine Etnica:

Malattie/Interventi subiti
Storia dei farmaci assunti

DATI DEL GENITORE

Iniziali Genitore:
Malattie/Interventi subiti
Storia dei farmaci assunti

DATI DEL PAZIENTE

Iniziali:
Sesso:
Età:
Data di nascita:
Fascia di età:
Peso (kg): 0 Altezza (cm): 0
Data Insorgenza Reazione: 02/03/2017 Attribuzione d'ufficio:
Stato di gravidanza:
Eta' Gestazionale al momento della reazione:
Origine Etnica: EUROPEAN

Storia clinica rilevante del paziente e condizioni concomitanti/predisponenti
1) Descrizione: Depressione
Data inizio: Data Fine:
Commento:
Continuità:
2) Descrizione: Disturbo ansioso
Data inizio: Data Fine:
Commento:
Continuità:
Storia dei farmaci assunti

Figura 7 Due follow-up dello stesso caso, il primo ricevuto prima e il secondo dopo il 22 novembre (sezione paziente).

FOLLOW UP

Descrizione:

Segnalazione rilevata nell'ambito del progetto di Farmacovigilanza attiva 'MEREAFaPS' - -Tutte le informazioni riportate nella scheda di segnalazione, sono state estrapolate dal referto di PS. Al momento non sono disponibili informazioni aggiuntive. Anamnesi patologica remota: non patologie maggiori. Disturbo ansioso- depressivo secondario a difficoltà nell'identificazione di genere, ha eseguito ciclo di ormoni mascolinizzanti. Da circa 1 mese è seguita dallo psichiatra che ha prescritto farmaci antidepressivi ed ansiolitici.

Data di ultimo aggiornamento: 11/06/2017

SINTESI DEL CASO

Descrizione del caso:

Segnalazione rilevata nell'ambito del progetto di Farmacovigilanza attiva 'MEREAFaPS' - -Tutte le informazioni riportate nella scheda di segnalazione, sono state estrapolate dal referto di PS. Al momento non sono disponibili informazioni aggiuntive. Anamnesi patologica remota: non patologie maggiori. Disturbo ansioso- depressivo secondario a difficolt nell'identificazione di genere, ha eseguito ciclo di ormoni mascolinizzanti. Da circa 1 mese seguita dallo psichiatra che ha prescritto farmaci antidepressivi ed ansiolitici.

Commenti del segnalatore:

Commenti del sender:

Data di ultimo aggiornamento: 05/02/2018

Figura 8 Due follow-up dello stesso caso, il primo ricevuto prima e il secondo dopo il 22 novembre 2017 (campo libero).

La sezione di testo libero, precedentemente nominata "follow-up" è stata sostituita dalla sezione "sintesi del caso" (**Figura 8**); il campo non è più visibile al titolare di AIC ed è diviso in 3 diverse sezioni:

- Descrizione del caso
- Commento del segnalatore (*reporter*)
- Commento del *sender*

In accordo a quanto previsto dalla *EudraVigilance Access Policy,* i documenti allegati alle schede inserite in RNF non sono resi visibili alle aziende titolari di AIC.
Anche il campo "reporter" è stato modificato e non consente più, ad esempio, di veder specificato il tipo di medico. Le informazioni su chi ha inserito il caso, necessarie per poter effettuare una richiesta di follow-up, diventano inoltre consultabili esclusivamente scaricando il caso da AIFA, in quanto in EV non sono più riportate. Questo crea la necessità di scaricare ancora da AIFA nonostante non sia più obbligatorio.
Un altro problema emerso durante l'attività è legato alle Banche Dati, che non trovando una corrispondenza tra AIFA e EV talvolta non consentono la visibilità dello stesso caso da parte di una stessa Azienda su entrambe le piattaforme.

Discussione

Prima del 22 novembre 2017 un'azienda farmaceutica in Italia aveva l'obbligo, nel momento in cui veniva a conoscenza di una reazione avversa ad un medicinale, di comunicarlo al responsabile locale di FV, e di assicurarsi che fosse inserita nella RNF. Con l'entrata in vigore del nuovo sistema, l'unico obbligo che rimane è quello verso EV, che diventa "*central repository*" di tutte le ADR in territorio europeo.
Asgenia è una società di servizi che gestisce la farmacovigilanza per diverse aziende farmaceutiche. Avendo la possibilità di confrontarsi con diverse realtà, ha il vantaggio di avere una visione più ampia delle problematiche riscontrate.
Dall'analisi condotta è emerso che molto è cambiato nel sistema di farmacovigilanza dopo il 22 novembre e benché i cambiamenti apportati siano stati adottati per razio-

nalizzare e rendere più efficiente la gestione delle segnalazioni e per armonizzare tutte le procedure che prima erano diverse a seconda del Paese di appartenenza, essi hanno creato non pochi problemi nella gestione quotidiana del lavoro.
Quindi, se da un lato questo nuovo sistema ha portato a una rilevazione più rapida ed efficiente di eventuali problemi emergenti di safety e quindi a una maggiore tutela della salute pubblica (grazie all'aumento della funzionalità del database EV, insieme con i nuovi strumenti di ricerca e le funzionalità più efficienti di analisi dei dati) oltre ad un'aumentata trasparenza, con un accesso più ampio e semplificato ai dati di segnalazione, attraverso il portale adrreports.eu (interfaccia pubblica del database EV), in un primo momento ha creato non pochi disagi.
Infatti, la difficoltà nel download e nella gestione del nuovo formato R3, la perdita di informazioni da RNF ad EVWEB e l'aumento generale delle segnalazioni da screenare (spesso a causa di errori nel sistema) hanno notevolmente aumentato il carico di lavoro delle aziende, sebbene il sistema aggiornato offra migliori strumenti di ricerca e capacità di analisi dei dati più efficienti [7]. Sicuramente c'è ancora molto da fare per ottimizzare il nuovo sistema ed è necessario collaborare e comunicare con EMA per rendere meno oneroso il lavoro delle Aziende.

Bibliografia

[1] Comunicato AIFA. Novità europee e italiane in tema di farmacovigilanza: Il New Eudravigilance System e il conseguente impatto a livello nazionale. Roma, 18 ottobre 2017.
[2] L.S. Comunicato AIFA. Eudravigilance e Rete Nazionale di Farmacovigilanza: AIFA incontra gli operatori del settore per presentare le novità europee e italiane. Roma, 13 novembre 2017.
[3] E.R. 2. Corr*. Revised EudraVigilance stakeholder change management plan. 23 giugno 2017.
[4] E.R. 3*. European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use. 16 dicembre 2016.
[5] AIFA. Precisazioni AIFA alle aziende titolari di AIC sul "simplified electronic reporting". 22 novembre 2017.
[6] E.R. 1*. EU ICSR Implementation Guide. 6 luglio 2017.
[7] Comunicato EMA. 28 July 2013 EMA/CHMP/ICH/287/1995 Committee for Human Medicinal Products.

Master in
FARMACOVIGILANZA
anno accademico 2016-2017

ERRORE TERAPEUTICO E PREVENIBILITÀ IN LOMBARDIA: PANORAMICA BASATA SULLA NORMATIVA EUROPEA

Medication error and preventability in Lombardy: an overview based on European legislation

Maria Concetta Bilancio, Olivia Leoni[1]

Progetto di stage svolto presso [1]Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Direzione generale Welfare, UO Programmazione polo Ospedaliero, Struttura Farmaco, Dispositivi e HTA

Keywords
Medication error
National Pharmacovigilance Network
Adverse Drug Reaction
Schumock Algorithm
Preventability

Abstract

Background In recent years, the so-called medication error have received particular attention for their implications in terms of mortality, morbidity, and health care costs. A medication error is any adverse, not intentional, preventable event that may cause or lead to an inappropriate medication use or to patient harm (definition proposed by the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention). These events may concern the stages of prescription, transcription, preparation, dispensation, administration of a drug, monitoring of therapy, and use of the drug. They represent a common form of negligence involving health professionals, doctors, pharmacists and nurses. They can be distinguished in mistake (action or planning errors) and in slip or lapse (execution errors, derived from a failure of the attention or memory, respectively). Errors in pharmacological therapies may have significant repercussions as well as on the health of the patient and on health care costs because they often require hospitalisation or prolonged hospitalization due to worsening of the patient's clinical condition. Unfortunately, they often remain hidden for fear of medico-legal consequences for the directly responsible operator, even if the causes of such errors are certainly multifactorial, e.g. due to lack of information, lack of communication, loss of attention, tiredness, but above all lack in the organization of the articulated process that goes from the prescription to the preparation and administration of the drug.

Objective This work aims to perform an analysis of reports of adverse drug reactions (ADRs) due to therapeutic errors arising in Lombardy, in order to identify risk profiles that allow putting in place concrete measures for the prevention of drug damage and the safe use of medicinal products.

Methods The data relating to reports of therapeutic drug errors in the Lombardy Region from 2010 to 2018 were extracted. In this way it was possible to check the progress of the reports after the modification of the definition of adverse reaction expanded by Directive 2010/84/EU. In addition, 300 warning reports were selected, referring to serious events included in the National Pharmacovigilance Network starting from January 2018; their preventability was assessed by applying the Schumock algorithm, analysing the process and clinical risk phases as well as the type of error found.

Results Overall, the analysis of available information has shown that the subjects most exposed to the risk of serious adverse drug effects are the over 80s, in chronic polytherapy, who take antithrombotic, cardiac, and antidiabetic drugs requiring frequent and accurate clinical monitoring. As for the quality of the information contained in the ADR reports, we confirmed that the usefulness of the data is strictly related to the quality of the reports, a determinant factor for the possibility of expressing an assessment of the ADR's preventability.

Conclusions Error is a priority in which to invest and work. It is crucial to improve the training of all healthcare professionals involved in the reporting and management of the reports, with a multidisciplinary approach shared between reporters, project monitors, local pharmacovigilance managers, risk managers, and regional centres. This study confirms the key role of pharmacovigilance in improving public health not only by monitoring the safety use of medicines but also by providing tools for the management and prevention of errors. In this way, it becomes desirable for all hospital reality to set up their own procedures for the correct management of drugs, with particular attention to those considered at high-risk, taking into account the available economic resources, the services provided, and the efficiency level its own organization, drawing up recommendations and guidelines that can help to reduce health care expenditure of the National Health System.

Introduzione

Il Regolamento UE 1235/2010 e la Direttiva 2010/84/UE, ampliando la definizione di reazione avversa e includendo in essa anche gli eventi che si verificano al di fuori dei termini dell'AIC (autorizzazione all'immissione in commercio), offre un'opportunità di crescita e sviluppo per la farmacovigilanza. È quindi importante conciliare i metodi e gli strumenti della farmacovigilanza "classica" con quelli utili a monitorare gli eventi "prevenibili" (farmacovigilanza attiva), ovvero legati ad errore terapeutico o ad uso inappropriato del farmaco [1]. Nel marzo 2008, il Ministero Della Salute ha pubblicato una raccomandazione (n. 7) relativa alla "Prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica", evidenziando come la sicurezza dei pazienti e la riduzione degli errori potenzialmente prevenibili ed evitabili rappresentano una priorità dell'assistenza sanitaria, con particolare riferimento agli eventi correlati all'impiego di farmaci considerati "ad alto rischio" [2].
Nel novembre 2015 EMA ha pubblicato due guide (*Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors* e *Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors*) per le buone pratiche cliniche sugli errori terapeutici e parallelamente ha lanciato una pagina web con le raccomandazioni da seguire [3]. La prima fornisce una guida su come vanno registrate, codificate, riportate e valutate le sospette reazioni avverse causate da errori terapeutici, la seconda si concentra sulla prevenzione degli errori terapeutici e propone misure per ridurre il rischio di errori terapeutici per tutto il ciclo di vita di un medicinale. Lo scopo principale delle due guide è supportare l'industria e le agenzie regolatorie nell'attuazione delle disposizioni di legge [4-6].

Adverse Drug Reaction e Medication Error

Dal luglio 2012, con l'entrata in vigore della nuova normativa europea così come definita dal regolamento UE 1235/2010 e dalla direttiva 2010/84/UE, è previsto che anche tutte le reazioni avverse da farmaco (*adverse drug reaction*, ADR) che si verificano a causa di errori terapeutici (*medication error*, ME), abuso, misuso, interazione fra farmaci, uso *off label* ed esposizione professionale siano segnalate [7].
Per errore terapeutico si intende qualsiasi errore che si verifica nel processo di gestione del farmaco e può essere classificato in [8, 9]:

- Errore di prescrizione: riguarda sia la decisione di prescrivere un farmaco sia la scrittura della prescrizione.
- Errore di trascrizione/interpretazione: riguarda la errata comprensione di parte o della totalità della prescrizione medica e/o delle abbreviazioni e/o di scrittura (il paziente riceve un farmaco diverso da quello prescritto).
- Errore di etichettatura/confezionamento: riguarda le etichette ed il confezionamento che possono generare scambi di farmaci.
- Errore di allestimento/preparazione: avviene nella fase di preparazione o di manipolazione di un farmaco prima della somministrazione (per esempio diluizione non corretta, mescolanza di farmaci incompatibili).
- Errore di distribuzione: avviene nella fase di distribuzione del farmaco, quando questo è distribuito dalla farmacia alle unità operative o ai pazienti.
- Errore di dosaggio: il paziente riceve una dose superiore o inferiore a quella prescritta.
- Errore di somministrazione: avviene nella fase di somministrazione del farmaco, da parte degli operatori sanitari o di altre persone di assistenza, o quando il farmaco viene assunto autonomamente dal paziente (le dosi vengono assunte con cadenza non corretta).

Gli errori terapeutici si verificano in ogni fase del processo, soprattutto nella fase di somministrazione (53% di tutti gli errori) [10]. Altri errori si verificano nelle fasi di prescrizione dei farmaci (16,5%), di trascrizione (11%) e di preparazione (13,5%).
Gli errori che si verificano più frequentemente sono [11]:

Corrispondenza: Maria Concetta Bilancio. E-mail: mariac.bilancio@libero.it

- L'omissione di una dose (22,1%).
- La somministrazione ad un tempo non corretto (34,5%).
- La somministrazione della dose sbagliata (20%).
- La velocità di somministrazione sbagliata (21%).

I più importanti fattori di rischio per gli errori terapeutici sono la mancanza di informazioni sui farmaci o sui pazienti da trattare, errori nelle cartelle cliniche del paziente e/o nella documentazione fornita dagli infermieri e l'inadeguatezza o il decentramento dei servizi di farmacia [12].
Se la Farmacovigilanza studia le reazioni avverse da farmaci legate alle proprietà farmacologiche e quindi intrinseche al farmaco stesso, la valutazione dell'errore in terapia si basa prevalentemente sulle modalità di impiego del farmaco e sul rischio clinico che ne può derivare. Per rischio clinico si intende la probabilità che un paziente sia vittima di un evento avverso, cioè subisca un qualsiasi "danno o disagio imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche prestate durante il periodo di degenza, che causa un prolungamento del periodo di degenza, un peggioramento delle condizioni di salute o la morte". Ovviamente il rischio clinico è legato anche ad altre tipologie di errori, quali errori diagnostici, errori durante l'esecuzione di procedure invasive ed errori dovuti ad una scarsa gestione clinica in reparto, ad esempio per omissione di un aspetto importante delle procedure operative standard di assistenza [13].
La teoria del "formaggio svizzero" è spesso usata come modello analitico del sistema di propagazione dell'errore. Secondo questa teoria, la gestione degli errori, all'interno di un'organizzazione complessa come quella sanitaria, viene paragonata ad un formaggio svizzero (**Figura 1**).

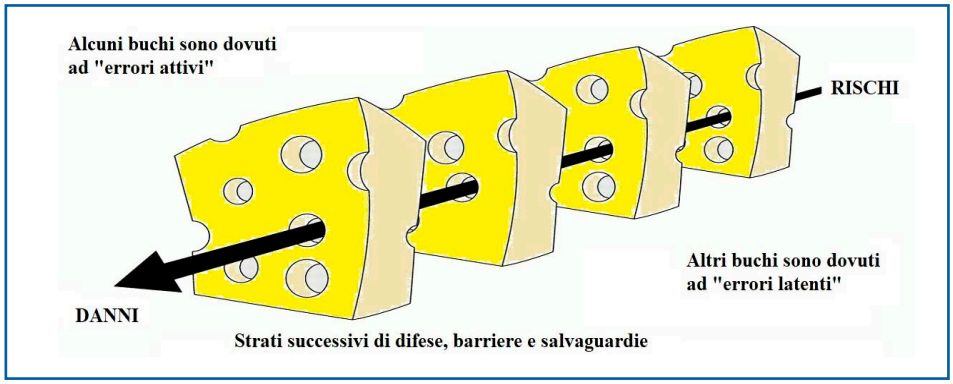


Figura 1 La Teoria del "formaggio svizzero"

Il nome si rifà alla esemplificazione grafica che J. Reason diede per descrivere in quale modo può manifestarsi un evento avverso [14]. Tale modello è un cosiddetto *system failure*, ovvero un modo per rappresentare come nei sistemi complessi (e non solo in quelli sanitari) si possano verificare situazioni tali da determinare eventi anche catastrofici. In tutte le attività che si susseguono, per raggiungere un determinato *outcome*, ogni procedura può essere esposta ad un rischio di non essere completata adeguatamente. Le "fette" rappresentano le difese del sistema. I "buchi" sono invece i difetti del sistema, l'assenza di meccanismi di controllo che possono determinare, insieme ad altre carenze, un evento avverso [15].
Facendo riferimento alla **Figura 1**, le "fette" rappresentano le difese del sistema, i "buchi" sono invece i difetti del sistema, l'assenza di meccanismi di controllo che possono determinare, insieme ad altre carenze, un evento avverso. Ad ogni livello, se una delle difese è messa in atto, l'evento avverso non avviene. Se invece le fette consentono un allineamento dei "buchi", si può verificare un evento avverso. Un'infermiera che nota un errore nella prescrizione, un doppio controllo sulla preparazione di un farmaco e moltissime altre condizioni costituiscono difese naturali che il sistema mette in atto per evitare che gli errori possano determinare danni [16].
Considerato quindi che i difetti di sistema possono verificarsi a diversi livelli, è quindi utile che tutto lo staff sanitario si riunisca analizzando l'accaduto e cercando di iden-

tificare quali siano gli ostacoli naturali all'errore (le fette del formaggio) e quali invece le debolezze del sistema (i buchi del formaggio) che hanno portato al compimento dell'errore, stilando infine una sorta di memento da attuare da quel momento in poi.
L'*Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) americano ha identificato alcuni suggerimenti che possono essere utili per diminuire il verificarsi di errori di prescrizione [17]:

- La prescrizione deve essere leggibile; non abbreviare i nomi dei farmaci né delle unità di misura (quindi, ad esempio, è meglio scrivere per esteso "microgrammi" invece che mcg o µg).
- I farmaci per uso pediatrico, neonatale od oncologico devono essere prescritti sulla base del peso corporeo del paziente.
- Non devono essere usate frasi generiche quali "stessa prescrizione, stesso farmaco", anche nel caso in cui si stia effettuando un passaggio di consegne del paziente a team diversi.
- Un primo zero deve sempre precedere una cifra decimale inferiore a uno (es. 0,5 mg), mentre lo zero finale non deve mai essere usato dopo l'ultima cifra decimale significativa (es. 1,0 mg).
- È opportuno effettuare un controllo sistematico delle indicazioni terapeutiche, delle dosi, degli orari e della corretta via di somministrazione prima del loro impiego.

Pazienti con un aumentato rischio di errori terapeutici

Nell'ampio quadro di usi appropriati o meno del farmaco, emerge che i soggetti più esposti agli effetti dannosi dei farmaci sono gli anziani e molte evidenze suggeriscono che la politerapia negli anziani è un problema rilevante perché aumenta il rischio di interazioni farmacologiche e di reazioni avverse da farmaci che possono portare ad ospedalizzazione. Per ridurre le prescrizioni inappropriate negli anziani e per valutare i trattamenti pericolosi sono state stilate delle liste di farmaci da evitare negli anziani di cui il medico può avvalersi. Quelle più conosciute ed utilizzate sono la lista di criteri proposta da *Beers* nel 1991 [18] (con ultimo aggiornamento del 2015) e i criteri *Stopp* e *Start* proposti da Gallager nel 2008 (aggiornati nel 2016) [19].
Gli eventi avversi risultano numerosi nei reparti di pediatria e geriatria, data la tipologia di pazienti trattati, nei reparti di oncologia e nei pazienti diabetici o affetti da patologie cardiovascolari in terapia con insulina e anticoagulanti, data la tossicità dei medicinali utilizzati. I pazienti pediatrici sono più esposti degli adulti ad errori terapeutici potenzialmente pericolosi. Poiché i parametri farmacocinetici sono variabili in base all'età, vi è la necessità di calcolare le dosi individuali sulla base dell'età del paziente, del peso (mg/kg), della superficie corporea (mg/m^2) e delle condizioni cliniche [20].
Nei pazienti geriatrici il rischio di errore aumenta sia per le possibili variazioni dei processi farmacocinetici (dovuti all'età, alla diminuzione della massa magra, all'aumento della massa grassa, alla diminuzione della concentrazione plasmatica di albumina o a patologie concomitanti quali insufficienza renale, epatica o cardiovascolare) sia in relazione all'assunzione di più farmaci, che determinano possibili interazioni. Anche uno stato di grave malnutrizione può alterare la farmacocinetica, compromettendo la capacità di legame alle proteine plasmatiche. Negli anziani la diminuita clearance renale ed epatica di alcuni farmaci aumenta il rischio di reazioni avverse non sempre riconosciute, di gravità variabile, rappresentando una causa molto frequente di morbilità e di ospedalizzazione. La concentrazione plasmatica, la durata d'azione e la risposta ad una determinata dose di farmaco possono risultare alterate, così come le normali risposte omeostatiche alle modificazioni farmaco-indotte. Dal punto di vista dei processi farmacodinamici, vanno ricordate le modificazioni indotte da variazioni della sensibilità recettoriale (in particolare la ridotta risposta dei recettori beta-adrenergici) e da compromissione dell'omeostasi. In questa tipologia di pazienti, il consumo di farmaci è mediamente tre volte più elevato rispetto alla popolazione generale e circa il 50% di errori di terapia avviene in soggetti con più di 60 anni. Infine, circa il 50% degli anziani commette errori nell'assunzione dei farmaci o non aderisce adeguatamente alla terapia, a causa di molteplici fattori, come ad esempio un errato atteggiamento del paziente nei confronti del trattamento farmacologico (es. sensazione che il farmaco non sia efficace o non sia necessario), difficoltà a leggere e comprendere il foglietto illustrativo, difficoltà di manipolazione o di deglutizione del farmaco, timore degli effetti collaterali, comunicazione talvolta carente tra medico e paziente, assenza di sorveglianza o di aiuto nella somministrazione [21].

Il rischio di errore per i pazienti oncologici è legato alla tossicità, già alle dosi terapeutiche, e al basso indice terapeutico. Uno scostamento minimo rispetto ai dosaggi o alle modalità di somministrazione definite può provocare seri danni per il paziente oltre che vanificare una scelta terapeutica efficace. La conoscenza degli effetti collaterali e della dose massima tollerabile è essenziale per il medico prescrittore, per il farmacista e per il personale infermieristico che si occupa della somministrazione. Fra le condizioni che possono determinare errori durante la fase di gestione di un trattamento farmacologico, hanno rilevanza le informazioni incomplete e confondenti che riguardano il confezionamento primario e secondario (protezione e corretta conservazione del prodotto), nonché l'uso di farmaci che possono essere facilmente scambiati con altri per la somiglianza grafica e/o fonetica del nome e per l'aspetto simile delle confezioni (cosiddetti farmaci "Look Alike/Sound-Alike").

L'insulina iniettabile, oltre ad aver migliorato la qualità della vita, ha determinato una maggiore longevità dei pazienti diabetici, ma se gestita in modo errato, può determinare seri danni al paziente. Nella letteratura internazionale troviamo diversi esempi di errori: infusione d'insulina senza pompa d'infusione, con eccessiva velocità di somministrazione e grave ipoglicemia; somministrazioni di dosaggio errato d'insulina, con sviluppo di coma ipoglicemico per errata interpretazione.

I pazienti affetti da patologie cardiovascolari possono arrivare ad assumere numerosi farmaci, molti dei quali ad alto rischio di tossicità. Inoltre, la complessità dei percorsi terapeutici a cui sono sottoposti e la possibilità di automedicazione possono amplificare le situazioni di rischio. Gli anticoagulanti orali, in particolare gli antagonisti della vitamina k, sono comunemente utilizzati nel trattamento di malattie cardiache e di tromboembolismo. Sebbene tali farmaci siano ben conosciuti, il livello di rischio è molto alto per il loro basso indice terapeutico, per le numerose interazioni che possono verificarsi con cibi, altri farmaci, erbe medicinali e prodotti da banco e per la possibilità di variazione della risposta individuale in base al profilo genetico. La mancanza di linee guida relative al dosaggio, la scarsa informazione e la difficoltà di eseguire un monitoraggio appropriato possono esporre i pazienti a rischio di sanguinamento, emorragie, etc. Tutti questi fattori accompagnati all'età, al basso livello di conoscenze mediche da parte del paziente, nonché alla necessità di un periodico controllo della funzionalità epatica e renale, alla difficoltà di recarsi con costanza da uno specialista o presso un laboratorio di analisi per la valutazione di parametri specifici contribuiscono a incrementare il rischio di eventi avversi.

Definizione e analisi delle ADR prevenibili

Il concetto di "prevenibilità" è associato a quello di errore terapeutico, in quanto per definizione gli eventi avversi che avvengono durante la gestione della terapia sono di per sé prevenibili ed evitabili, a differenza di quelli imprevedibili correlati alle caratteristiche del farmaco (ad esempio: reazioni da allergia o ipersensibilità). L'EMA definisce gli errori terapeutici come *"errori non intenzionali nella prescrizione, dispensazione, o somministrazione di un farmaco, sotto il controllo del personale sanitario, del paziente o del consumatore*".

L'algoritmo più noto e più utilizzato per valutare la "prevenibilità" è quello di Schumock [21]. Una risposta positiva ad uno o più dei seguenti criteri, mostrati in **Tabella 1,** indica che il danno era prevenibile.

Tabella 1 Algoritmo di Schumock [22].

Item	Definizione
1	Il farmaco coinvolto nella reazione avversa era inappropriato per le condizioni cliniche del paziente?
2	La dose, la via e la frequenza della somministrazione erano inappropriate per l'età, il peso e il tipo di patologia del paziente?
3	Non è stato effettuato un monitoraggio necessario del farmaco o altri test di laboratorio necessari?
4	Era presente un'anamnesi di allergia o di precedenti reazioni al farmaco?
5	Era coinvolta nell'ADR una documentata interazione tra farmaci, alimenti?
6	Era documentato un livello di farmaco nel siero superiore al range terapeutico?
7	Era coinvolta una scarsa compliance del paziente?
8	Esiste una misura di prevenzione della ADR non applicata o non adeguatamente applicata?

Obiettivi

Questo lavoro si proponeva di condurre un'analisi delle sospette ADR da errore terapeutico segnalate in Regione Lombardia ai fini di individuare profili di rischio che consentano di mettere in atto misure concrete per la prevenzione del danno da farmaco e rendere più sicuro l'utilizzo dei medicinali. A tal fine sono state monitorate le reazioni avverse a farmaco dall'anno 2010 all'anno 2018 (dati aggiornati al 31 marzo) dovute ad uso inappropriato o ad un vero e proprio errore terapeutico e si è provveduto a verificare se dalle informazioni contenute in RNF fosse possibile estrarre i dati utili alla valutazione delle reazioni avverse e degli eventi prevenibili. Si tratta pertanto di uno studio di fattibilità, che si è proposto di verificare la possibilità, utilizzando le fonti informative e gli strumenti disponibili alla Farmacovigilanza, di entrare nel merito degli eventi avversi che possono essere considerati prevenibili, in quanto determinati da una gestione inadeguata del farmaco stesso e, in particolare, da errore terapeutico. Obiettivi di questo studio erano pertanto:

1. verificare se le informazioni contenute nelle schede di segnalazione siano adeguate ad individuare ed analizzare le ADR prevenibili (pADR);
2. sviluppare un metodo di analisi che consenta di descrivere le caratteristiche delle pADR, ovvero le fasi e i modi di errore più frequenti;
3. impostare un metodo di monitoraggio e una reportistica che supporti i professionisti sanitari nel processo di miglioramento della qualità e sicurezza nell'area del farmaco: identificazione dei profili di rischio, pianificazione delle azioni di miglioramento, monitoraggio dell'efficacia degli interventi.

Metodi

Prima fase

Sono stati estratti i dati relativi alle 739 segnalazioni registrate in Lombardia nel periodo 2010-2018 che riportavano un "errore terapeutico" da farmaci; l'estrazione si è basata sul campo 7 della scheda di segnalazione, in cui è specificato se la reazione è conseguenza di: errore terapeutico, abuso, misuso, overdose, farmaci sospetti interagenti o uso off-label. Il software utilizzato è stato Vigisegn, applicativo di *data warehousing* per l'analisi dei dati della RNF.

Seconda fase

Indipendentemente dalla codifica del campo 7, sono state selezionate 300 schede di segnalazione relative ad ADR gravi inserite consecutivamente in RNF da gennaio a marzo 2018 nell'ambito del progetto regionale di farmacovigilanza attiva "Farmacovigilanza ed Errore Terapeutico". Secondo la normativa vigente, una ADR è grave quando causa morte, ospedalizzazione o prolungamento della stessa, invalidità grave o permanente, mette in pericolo la vita del paziente, comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita. Su queste schede è stata effettuata la valutazione della prevenibilità.

Quindi si è proceduto a confrontare le schede così individuate come ADR prevenibili con quelle codificate con "errore terapeutico", per verificare il livello di corrispondenza, ipotizzando che tutte le prevenibili dovessero essere codificate come errori terapeutici. È stato costruito a tal fine un database informatizzato, mostrato in **Tabella 2**, per raccogliere e descrivere in modo strutturato le informazioni relative alle ADR e alle pADR.

Le informazioni estratte dalla RNF riguardavano: codice ministeriale identificativo del caso, anagrafica del paziente, tipo di gravità, data d'insorgenza e codifica dell'ADR, farmaci sospetti e farmaci concomitanti con relativa posologia, indicazione e durata d'uso dei medicinali e campo 7. Sono, infine, stati aggiunti ulteriori campi utili all'analisi: codice ATC dei farmaci sospetti, numero di farmaci assunti, via di somministrazione, qualità di compilazione della scheda di segnalazione, uso inappropriato del farmaco e prevenibilità.

È stata condotta un'analisi descrittiva di tipo quali-quantitativo delle ADR raccolte.

Il processo di raccolta dati e di analisi è stato effettuato da un medico, un biologo e un farmacista, esperti in rischio clinico e in farmacovigilanza.

Tabella 2 Struttura del database.

Item	Dati e opzioni	Note
Segnalazione	Identificabile attraverso un codice univoco progressivo.	Codice di inserimento nella RNF
Qualità della scheda di segnalazione	• completezza della compilazione • accuratezza della compilazione	
Paziente	• età • sesso • numero di farmaci assunti (sospetti e concomitanti) • indicazione terapeutica • motivo di eventuale accesso in Pronto Soccorso codificato con MedDRA	
Farmaco	• nome del farmaco (principio attivo e prodotto commerciale) • dose e via di somministrazione • ATC del farmaco	
Data	Data evento	
Evento	• Codifica della reazione secondo dizionario MedDRA • Codifica delle circostanze che hanno provocato l'evento quando il farmaco sospetto viene utilizzato al di fuori dei termini dell'AIC o nel caso di interazione farmacologica (campo 7 nella RNF)	
Gravità	La gravità è stata distinta in: • anomalie congenite/deficit neonato • ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione • invalidità grave o permanente • pericolo di vita • decesso • altra condizione clinicamente rilevante	L'accesso al Pronto Soccorso viene considerato alla pari della ospedalizzazione a meno che non vi sia stato ricovero o proposta di ricovero, non sia stato effettuato alcun trattamento farmacologico i.m. o e.v., la permanenza del paziente in PS sia stata per un breve periodo o sia risultata prolungata (4 ore) a causa di lunghi tempi di attesa e non per necessità di trattamento e/o osservazione.
Uso off label del farmaco	È stato considerato off label l'utilizzo di farmaci al di fuori delle condizioni previste dalla scheda tecnica (per dose, età, via di somministrazione, indicazioni o controindicazioni) per il quale esiste una documentazione scientifica a supporto o protocolli di studio clinico	
Uso inappropriato del farmaco	L'uso di un farmaco è stato considerato inappropriato quando l'indicazione terapeutica riportata nella scheda di segnalazione non era conforme alle indicazioni riportate nella scheda tecnica del farmaco	
Prevenibilità	Prevenibilità valutata con l'algoritmo di Schumock. Le ADR sono state classificate in: • prevenibili; • non prevenibili; • non valutabili.	Sono state escluse dalla valutazione della prevenibilità le ADR che si sono verificate a seguito dell'abuso di farmaco, in quanto le informazioni presenti non sono state sufficienti ad evincere se l'abuso fosse intenzionale o accidentale.
Nel caso di ADR prevenibili è stato inoltre analizzato:		
Fase di processo	• approvvigionamento • conservazione/stoccaggio • prescrizione • dispensazione/distribuzione • preparazione • somministrazione • monitoraggio e valutazione del paziente • fasi gestite dal paziente	La fase "Monitoraggio e valutazione" include anche la mancata rilevazione o valutazione di allergie note, dati anamnestici, condizioni del paziente che controindicano la prescrizione o la somministrazione di alcuni farmaci, la presenza di associazioni pericolose o controindicate, oltre che il necessario monitoraggio di esami di laboratorio e di parametri vitali.
Tipo di errore	• dose omessa • errore di dosaggio • farmaco sbagliato • concentrazione sbagliata • preparazione sbagliata • via di somministrazione sbagliata • tecnica di somministrazione sbagliata • paziente sbagliato • interazione farmacologica • interazione farmaco-patologia • reazione storica o allergia nota • farmaco scaduto/deteriorato • farmaco controindicato • farmaco omesso • monitoraggio sbagliato • altro	

È stata effettuata una valutazione della qualità di compilazione della scheda di segnalazione. Per valutare la qualità del dato sono stati presi in considerazione diversi parametri previsti dalle procedure operative standard per i Centri regionali di Farmacovigilanza [23]:

- completezza delle informazioni;
- accuratezza, particolare attenzione è stata riservata ai campi testo, e in particolare alla corrispondenza delle codifiche MedDRA con la descrizione della reazione;
- consistenza e precisione delle informazioni riportate nella scheda di segnalazione, con particolare riguardo alle date (insorgenza reazione, terapia, etc.) nonché ai risultati diagnostici ove presenti;
- è stato applicato il criterio di "inappropriatezza regolatoria" quando l'indicazione terapeutica riportata nella scheda di segnalazione non era conforme alle indicazioni riportate nella scheda tecnica del farmaco (SPC).

Sono stati considerati abusi gli eventi che rientrano nella corrispondente definizione presente a livello europeo: un uso intenzionale ed eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici.
Per determinare se l'evento fosse classificabile come "prevenibile", per ogni segnalazione è stata effettuata una valutazione utilizzando l'algoritmo di Schumock (**Tabella 1**) [22]. La segnalazione è stata classificata come "non valutabile" quando non è stato possibile esprimere il giudizio di "prevenibilità" a causa della scarsa qualità di compilazione della scheda. Per la descrizione e classificazione dell'errore è stata utilizzata la tassonomia proposta dal *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) perché fornisce un linguaggio e una struttura standardizzata dei dati relativi all'errore terapeutico.
Gli eventi prevenibili sono stati, quindi, descritti in base a:

- fase di processo di gestione del farmaco durante la quale si è verificato l'errore;
- tipo di errore.

Risultati

Prima fase

Delle 739 segnalazioni di reazioni avverse da errore terapeutico (campo 7), verificatesi in Regione Lombardia dal 2010 al 31 marzo 2018, l'82% erano gravi e il 17% non gravi, a testimonianza del fatto che un *medication error* essendo multifattoriale può comportare gravi conseguenze nel paziente (**Figura 2**).
In **Figura 3** è mostrato l'andamento delle segnalazioni di errore terapeutico dal 2010 al 2018 (dati aggiornati al 31 marzo) in Regione Lombardia suddivise in gravi, non gravi e con dato non disponibile nella scheda.
La **Figura 4** mostra l'andamento delle segnalazioni gravi totali in Lombardia nel periodo preso in esame (2010-2018 dati aggiornati al 31 marzo) rapportate alla percentuale

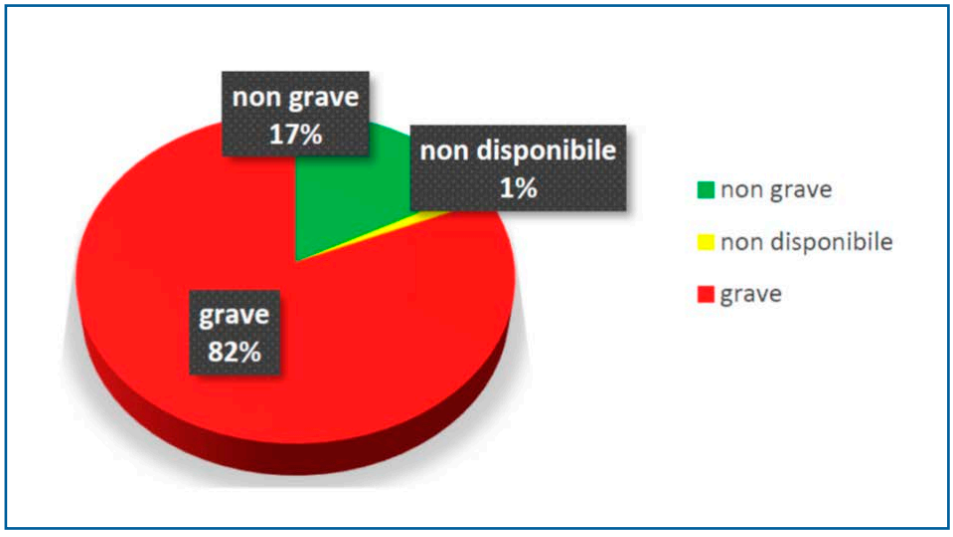


Figura 2 Percentuali di segnalazioni di ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) suddivise per gravità.

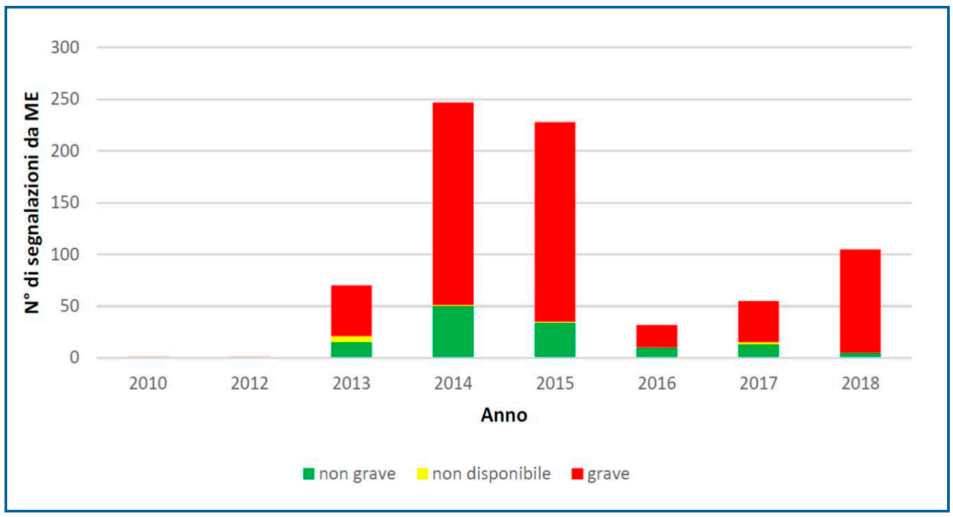


Figura 3 Andamento del numero di segnalazioni di ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) suddivise per gravi e non gravi.

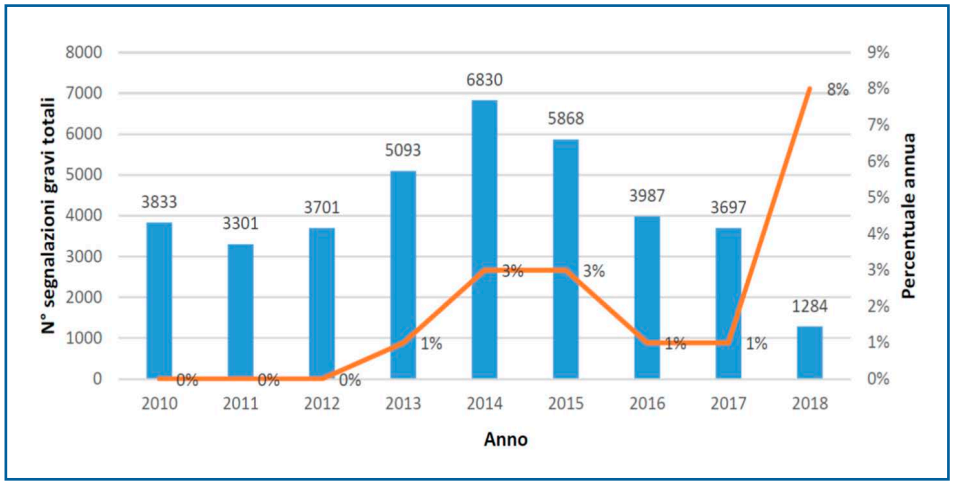


Figura 4 Andamento del numero di segnalazioni gravi in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo), rappresentato con istogrammi, e percentuale delle segnalazioni gravi da *medication error,* rappresentata con linea continua.

annua di segnalazioni gravi da *medication error*. Come si evince dalla figura gli anni con il maggior numero di segnalazioni gravi totali sono stati il 2014 e il 2015, anche per effetto dei progetti di farmacovigilanza attiva che hanno comportato una maggiore segnalazione in regione nei due anni considerati. È allarmante come le estrazioni relative alle ADR da errore terapeutico dal 2010 al 2018 abbiano portato a dei risultati così elevati per l'ultimo anno (105 segnalazioni) nei soli primi tre mesi considerati, come mostrato in **Tabella 3**.

Tabella 3 Numero di segnalazioni di ADR da errore terapeutico suddivise per anno nel periodo 2010-2018 (31 marzo)

	2010	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Totale complessivo
Non grave			15	50	34	10	13	5	127
Non disponibile			6	1	1		2		10
Grave	1	1	49	196	193	22	40	100	602
Totale complessivo	1	1	70	247	228	32	55	105	739

Nell'ambito delle segnalazioni gravi (82%), il 69% era rappresentato dal criterio "ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione" e il 4% da "pericolo di vita"; due reazioni avverse gravi hanno portato al decesso del paziente (**Figura 5**). Nello specifico si trattava in un caso di errore nella prescrizione del farmaco (2013): è stato somministrato toradol (ketorolac) a un paziente di 89 anni, in terapia con clexane (enoxaparina sodica) e tiklid (ticlopidina), anche dopo un episodio di ematemesi e ulcera gastrica sanguinante accertata da esame endoscopico; l'altro caso riguardava

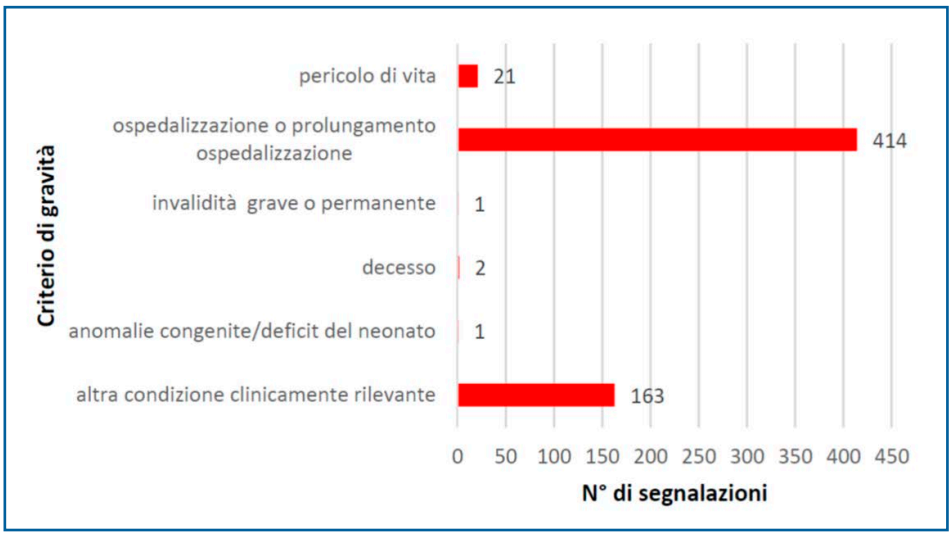


Figura 5 Distribuzione delle segnalazioni gravi in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) suddivise per criterio di gravità.

un errore di posologia (2014) del coumadin (warfarin) con decesso dovuto ad emorragia cerebrale.
Le segnalazioni provenivano in maggior numero dall'ambito ospedaliero, nella fattispecie il 34% sono state inviate da medici ospedalieri, il 29% da farmacisti, il 19% da centri anti-veleni, mentre solo il 5% da medici di medicina generale. Si evidenzia che tale distribuzione rispecchia la provenienza delle segnalazioni dai progetti di farmacovigilanza attiva lombardi, che riguardano prevalentemente strutture ospedaliere (**Figura 6**).
Le **Figure 7** e **8** mostrano come una maggior percentuale di reazioni avverse ha interessato la popolazione femminile rispetto a quella maschile e che i soggetti adulti ed anziani sono coinvolti nel maggior numero di segnalazioni.
Estraendo i dati delle segnalazioni da farmaco suddivise per ATC di I livello (**Figura 9**), si è evidenziato un maggior numero di segnalazioni riguardanti i farmaci della classe A (apparato gastrointestinale e metabolismo), classe N (sistema nervoso), classe C (apparato cardiovascolare) e classe B (sangue e sistema emopoietico).
Le SOC maggiormente correlate ad ADR sono state (**Figura 10**) metabolismo e nutrizione, patologie del sistema nervoso, disturbi psichiatrici e patologie gastrointestinali.
Nel periodo in esame il principio attivo sospetto maggiormente presente nelle segnalazioni di errore terapeutico in Regione Lombardia **è** stata l'insulina (51% dei casi), di cui l'87% come errore "per posologia" e il 13% come errore "per farmaco" (**Figura 11**).
L'analisi dei dati relativi alla tipologia dei *medication error* in Regione Lombardia nel

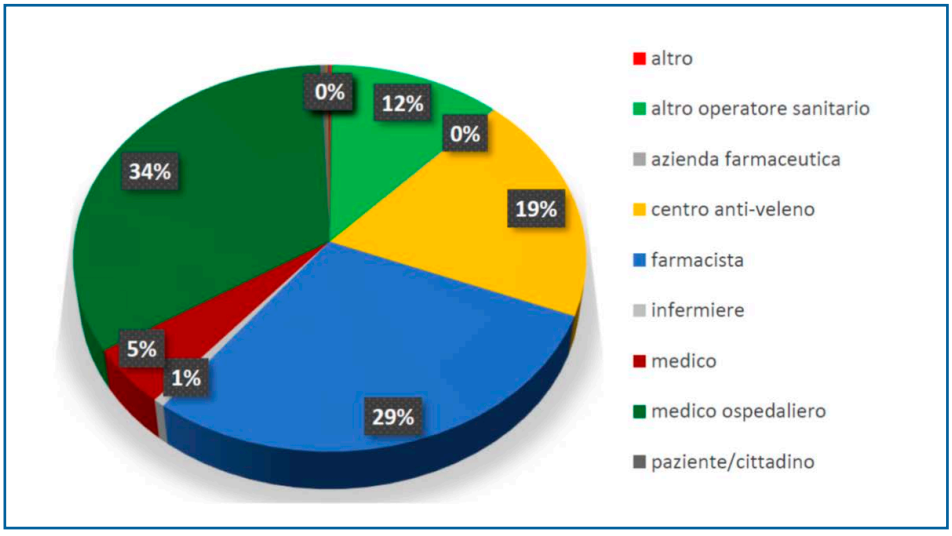


Figura 6 Percentuali di segnalazioni di ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) suddivise per qualifica del segnalatore.

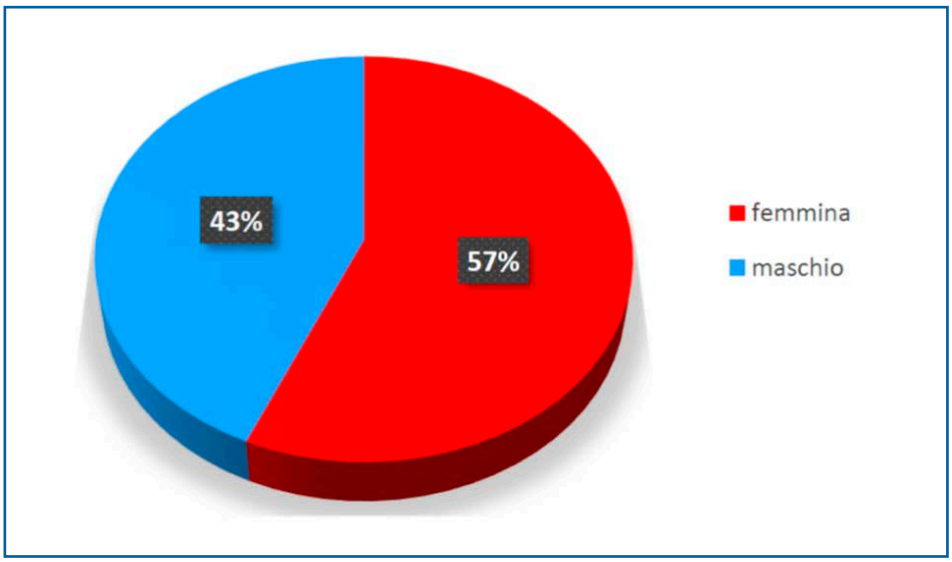


Figura 7 Percentuali di segnalazioni di ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) per sesso.

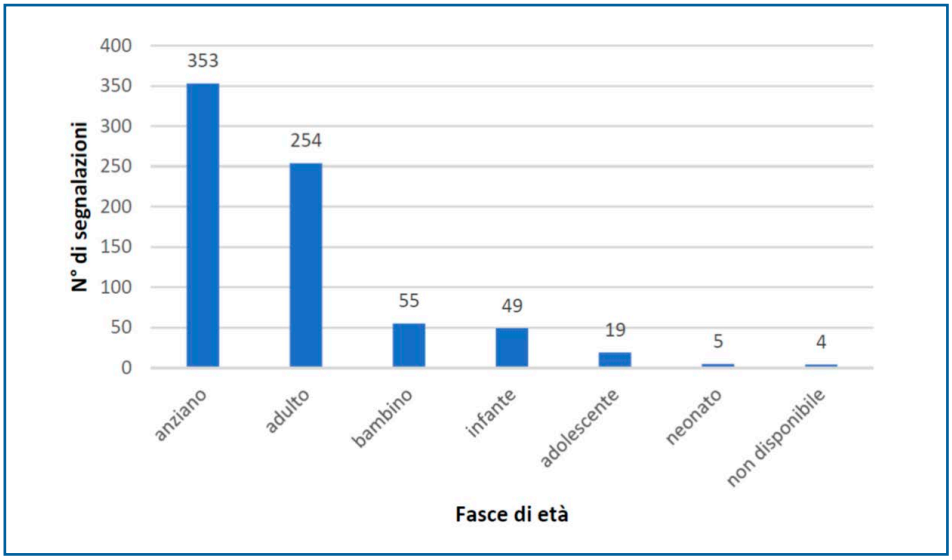


Figura 8 Numero di segnalazioni di ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) per fasce di età.

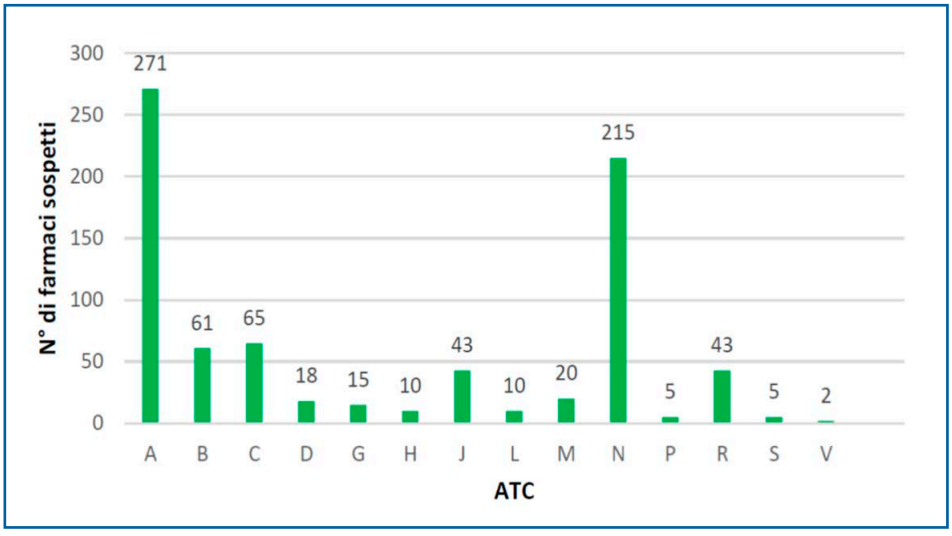


Figura 9 Farmaci segnalati come sospetti nelle ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) raggruppati per ATC di I livello.

periodo in esame ha evidenziato che il 64% è dovuto ad errori terapeutici ascrivibili alla posologia, i quali includono (**Figura 12**) la prescrizione, la preparazione, lo schema posologico, il dosaggio della terapia farmacologica (includendo in questa classe anche i casi di alimentazione non corretta dei pazienti diabetici) e il monitoraggio.

Figura 10 Numero di reazioni avverse da farmaci sospetti nelle ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) suddivise per sistema e apparato (SOC MedDRA) coinvolto.

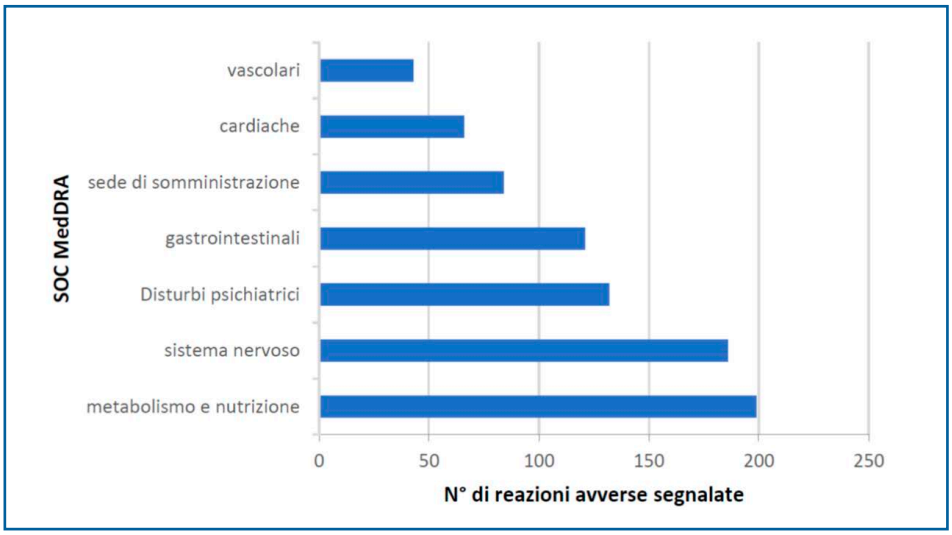


Figura 11 Principi attivi sospetti maggiormente segnalati nelle ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo).

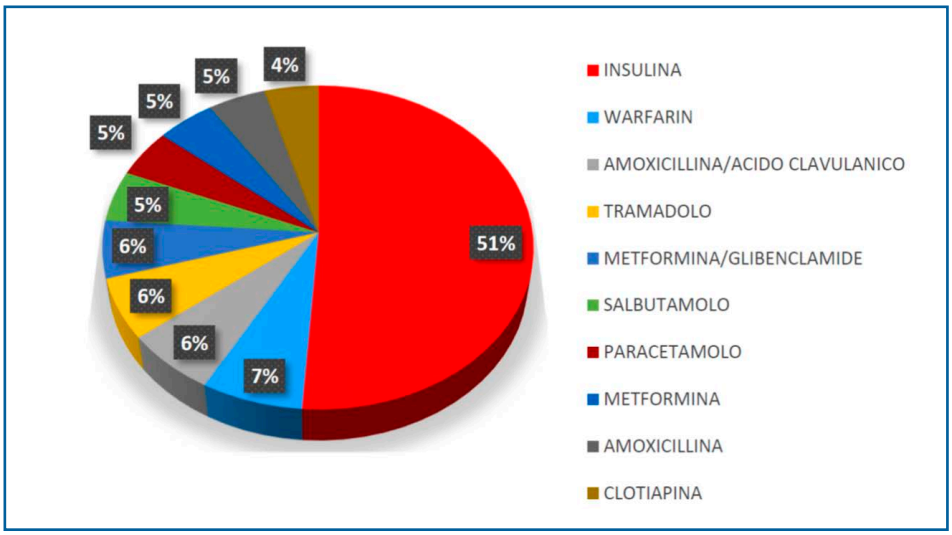
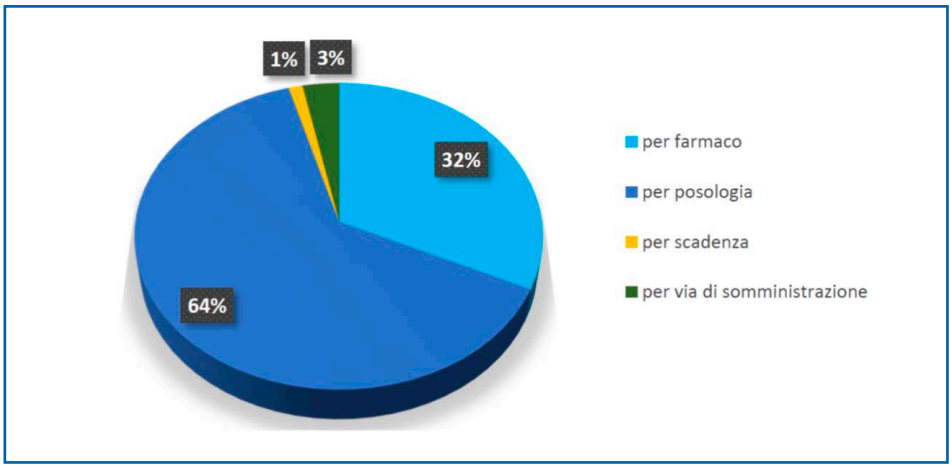


Figura 12 Percentuale delle segnalazioni di ADR da *medication error* in Regione Lombardia 2010-2018 (31 marzo) suddivise per tipologia di errore terapeutico.



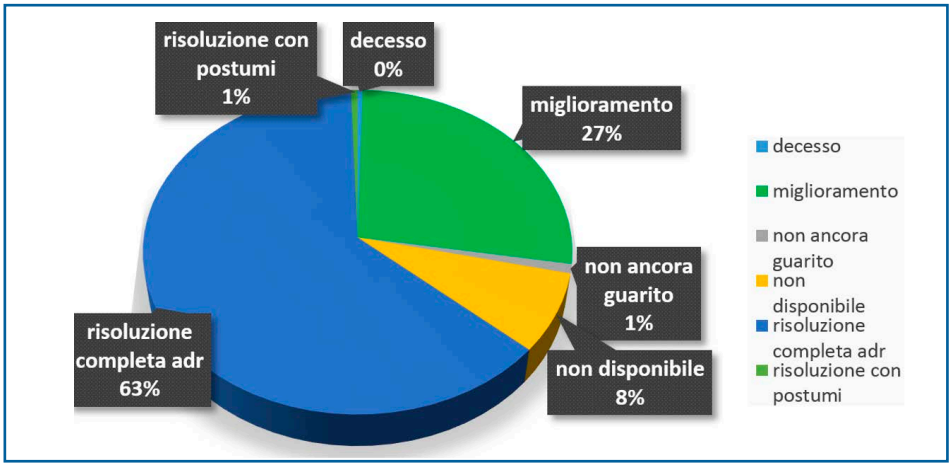


Figura 13 Distribuzione delle segnalazioni suddivise per esito

Nel 32% dei casi si è trattato di un errore terapeutico "per farmaco" come ad esempio:
- lo scambio di farmaci;
- l'assunzione di farmaci controindicati in determinati pazienti con patologie concomitanti;
- interazione tra farmaci;
- shock anafilattico da farmaco per cui si era già manifestata in precedenza un'allergia.

Dati interessanti e rassicuranti riguardano, invece, gli esiti delle segnalazioni prese in esame (**Figura 13**):
- nel 63% dei casi c'è stata una risoluzione completa dell'ADR;
- nel 27% dei casi un miglioramento.

Seconda fase

Sono state, inoltre, selezionate 300 schede di segnalazione di Regione Lombardia, relative ad ADR gravi e inserite nella rete nazionale di farmacovigilanza da gennaio 2018, nell'ambito del progetto regionale di farmacovigilanza attiva "Farmacovigilanza ed Errore Terapeutico". Di queste si è valutata la prevenibilità indipendentemente dalla codifica di errore terapeutico (identificabile dalla compilazione del campo 7 della nuova scheda ministeriale).
Per determinare se l'evento fosse classificabile come "prevenibile", per ogni segnalazione è stata effettuata una valutazione utilizzando l'algoritmo di Schumock (**Tabella 1**) [22].
Come si può osservare in **Tabella 4** su 300 segnalazioni di ADR gravi:
- 174 sono state valutate come non prevenibili;
- 84 come prevenibili;
- 28 come non valutabili;
- 14 sono conseguenza di abusi.

Tabella 4 Valutazione della prevenibilità

Prevenibilità	Numero ADR	Percentuale
Prevenibile	84	28%
Non prevenibile	174	58%
Non valutabile	28	9%
Abuso	14	5%
Totale	300	100%

Il dato importante è che delle 84 valutate come prevenibili, solo il 6,3% (19 schede) di queste erano state codificate in RNF come reazioni avverse frutto di errori terapeutici e che 28 segnalazioni sono risultate non valutabili per la bassa qualità nonché incompletezza dei dati delle schede. La qualità di compilazione della scheda di segnalazione è fondamentale per sviluppare qualsiasi tipo di analisi ed è risultata media o bassa nel 45% dei casi.

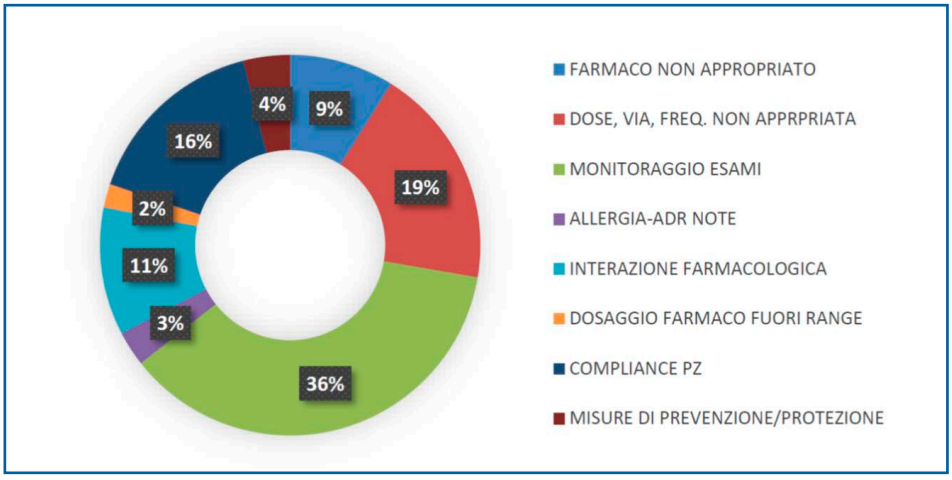


Figura 14 Criteri di Schumock maggiormente riscontrati nelle schede valutate come prevenibili.

Nell'ambito delle ADR prevenibili, i criteri di Schumock maggiormente riscontrati sono stati (vedi **Figura 14**):

- Monitoraggio ed esami diagnostici (36%).
- Dose, via o frequenza di somministrazione non appropriata (19%).
- Compliance del paziente (16%).
- Interazione farmacologica (11%).

Le fasi di processo in cui più frequentemente si è verificata un fallimento terapeutico (*failure*) che ha generato una ADR prevenibile (**Tabella 5**) sono stati:

- monitoraggio e valutazione del paziente;
- fasi gestite dal paziente;
- prescrizione.

Come si può osservare in **Tabella 6**, le tipologie di errore più frequenti (è da tener conto che in ciascun evento prevenibile si possono rilevare più tipi di errore) sono state:

- Errore di monitoraggio.
- Errore di dosaggio.
- Interazione farmacologica.

Tabella 5 Distribuzione percentuale delle fasi di processo coinvolte e valutazione del rischio clinico

Fase di processo	Percentuale
Prescrizione	21%
Dispensazione	1%
Somministrazione	4%
Monitoraggio e valutazione paziente	50%
Fasi gestite dal paziente	24%

Tabella 6 Distribuzione percentuale delle tipologie di errore.

Tipo di Errore	Percentuale
Errore di dosaggio	21%
Farmaco sbagliato	4%
Tecnica somministrazione sbagliata	2%
Interazione del farmaco	12%
Reazione storica o allergia nota	3%
Farmaco controindicato	6%
Farmaco omesso	3%
Errore di monitoraggio	47%
Altro	2%

Nell'ambito delle ADR prevenibili si è evinto che:

- la prevalenza di ADR prevenibili è maggiore nel sesso maschile (**Figura 15**);
- gli anziani e gli adulti sono le fasce d'età in cui si sono riscontrati il maggior numero di eventi prevenibili (**Figura 16**);
- i principi attivi maggiormente riscontrati nelle ADR prevenibili sono stati warfarin (32%) ed insulina (24%) (**Figura 17**).

Figura 15 Distribuzione di ADR prevenibili per sesso.

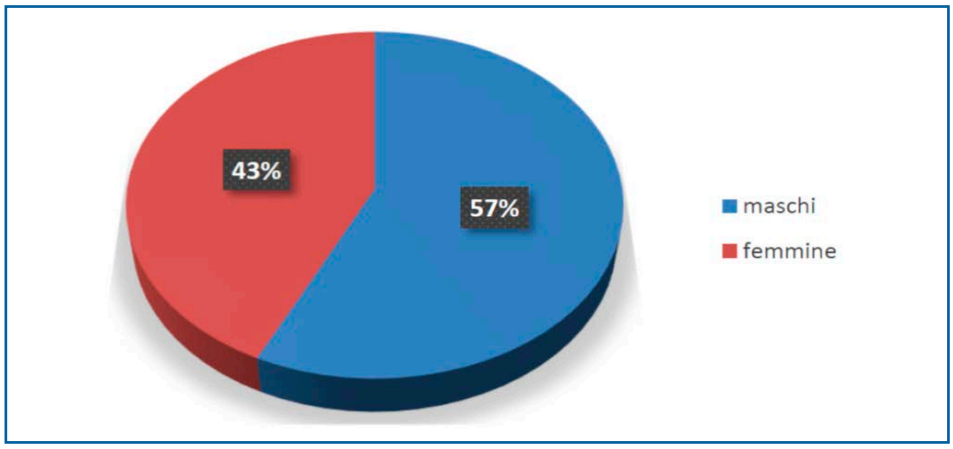


Figura 16 Distribuzione delle ADR prevenibili per fasce di età.

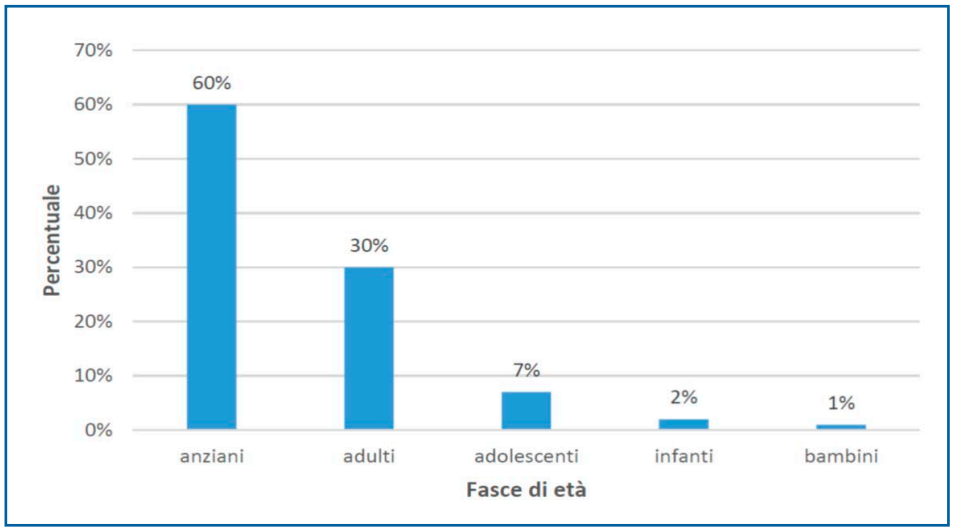
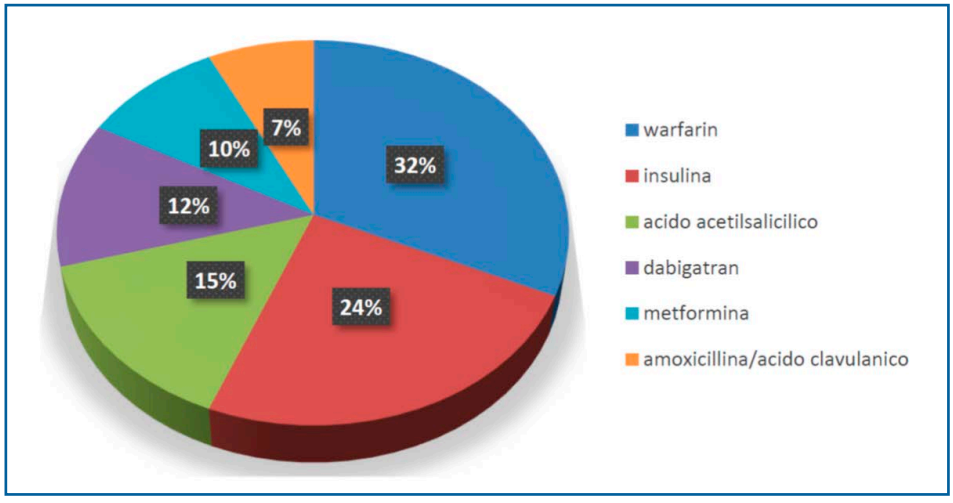


Figura 17 Distribuzione delle ADR prevenibili per principio attivo.



Discussione

Secondo le stime, gli errori terapeutici riguardano annualmente circa 1,3 milioni di persone nei soli Stati Uniti [24]. Rilevante è anche l'impatto economico sui sistemi sanitari nazionali, quantificato in un costo complessivo di 42 miliardi di dollari all'anno, quasi l'1% del totale della spesa sanitaria mondiale. Obiettivo di questo lavoro era eseguire un'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci (ADR) a causa di errori terapeutici insorti in Lombardia, al fine di individuare profili di rischio che consentano di mettere in atto misure concrete per la prevenzione del danno da farmaci e l'uso sicuro dei medicinali.
Dai risultati è emerso che:

- Le fasi di processo maggiormente coinvolte nelle ADR prevenibili sono la fase di monitoraggio e di valutazione del paziente.
- Il monitoraggio non effettuato o sbagliato è correlato all'utilizzo di ipoglicemizzanti, farmaci che necessitano di un attento monitoraggio della glicemia e che sono gestiti dal paziente in ambiente domiciliare.
- L'omissione della prescrizione di farmaci è soprattutto associata alla mancata prescrizione di un gastroprotettore in corso di trattamento cronico con FANS o anticoagulanti.
- È stato osservato, inoltre, che all'aumentare dalla qualità di compilazione della scheda di segnalazione aumenta la possibilità di effettuare una valutazione del caso.

Nell'ultimo decennio la farmacovigilanza ha assunto un ruolo più rilevante nel coinvolgimento degli operatori alla segnalazione, grazie alle risorse economiche rese disponibili per i Centri regionali e per i progetti di farmacovigilanza attiva, che hanno dato risultati apprezzabili e misurabili, e grazie all'applicazione della nuova normativa che ha ampliato il campo di attività anche alle reazioni avverse insorte a seguito di utilizzi del farmaco fuori dalle indicazioni previste dall'AIC. Il suo ruolo si è progressivamente modificato e ampliato: da una raccolta passiva delle segnalazioni spontanee effettuate dagli operatori sanitari, ha negli ultimi anni acquisito un ruolo sempre più attivo, attraverso la ricerca e l'individuazione delle segnalazioni delle ADR come strumento per aumentare la sicurezza d'uso dei farmaci. Queste due importanti novità se, da una parte, rappresentano una grande opportunità di crescita e sviluppo della farmacovigilanza, dall'altra impongono un approccio diverso alle problematiche legate al farmaco e alla sua gestione. In particolare, occorre conciliare i metodi e gli strumenti della farmacovigilanza classica con quelli utili a monitorare gli eventi "prevenibili", ovvero legati ad errore terapeutico o ad uso inappropriato del farmaco.
In questo studio è stata effettuata un'analisi descrittiva delle reazioni avverse riscontrate in Lombardia dal 2010 (anno della direttiva 2010/84/UE, implementata in Italia successivamente nel 2012) al 2018 da errori terapeutici, utilizzando la RNF. Si è provveduto ad analizzare le schede dal 2010, in modo da verificare e confrontare l'andamento delle segnalazioni da errori terapeutici prima e dopo l'effettiva entrata in vigore della direttiva. Nell'ambito di queste segnalazioni i dati relativi alle ADR da errore terapeutico nel 2018 (aggiornati al 31 marzo) sono risultati elevati se confrontati e rapportati al numero di segnalazioni gravi totali. Ciò può anche dipendere dalla sempre più diffusa cultura del "Rischio clinico" e relativa sensibilizzazione degli operatori sanitari in Regione Lombardia (ad esempio con applicazione della "Raccomandazione 17" del Ministero della Salute).
Oltre all'analisi di tutte le ADR segnalate, in questo studio è stata condotta una specifica valutazione della prevenibilità di tali eventi (gennaio-marzo 2018), al fine di misurare l'impatto delle carenze nel processo di gestione del farmaco, su cui è possibile intervenire con specifiche azioni di miglioramento, finalizzate alla sicurezza del paziente, al miglioramento della qualità delle cure, nonché al contenimento della spesa sanitaria. In particolare, questo lavoro ha permesso di identificare precisi profili di rischio degli eventi prevenibili rispetto a:

- classi di farmaci;
- pazienti particolarmente esposti al rischio di ADR;
- fasi di gestione del farmaco maggiormente vulnerabili;
- tipo di errori.

Dall'analisi condotta su un campione di 300 segnalazioni consecutive di ADR gravi, a partire da gennaio 2018 ed elaborate nell'ambito del progetto regionale "Farmacovigilanza ed Errore Terapeutico", è emerso che:

- vi è una lieve prevalenza di uomini rispetto alle donne;
- la frequenza delle ADR aumenta nettamente al di sopra dei 65 anni in politerapia, con pluripatologie e/o cronicità;
- i principi attivi maggiormente coinvolti nelle pADR sono: warfarin, insulina, acido acetilsalicilico, dabigatran e metformina;
- i farmaci antidiabetici sono quelli che maggiormente hanno determinato la comparsa di ADR prevenibili a causa di un monitoraggio sbagliato o non appropriato della glicemia e di una scarsa compliance del paziente, unitamente ad una scorretta alimentazione;
- le interazioni farmacologiche più frequentemente causa di ADR sono legate all'utilizzo di farmaci anticoagulanti.

Nel complesso, l'elaborazione delle informazioni a disposizione ha messo in evidenza che i soggetti più esposti al rischio di gravi effetti nocivi da farmaco sono gli ultraottantenni, in politerapia cronica, che assumono farmaci antitrombotici, cardiologici e antidiabetici, ovvero terapie che richiedono un frequente ed accurato monitoraggio clinico e laboratoristico, rappresentando un costo sanitario, oltre che, ovviamente, un pericolo per il paziente e un impegno per i familiari, con i relativi oneri sociali.
La prevenibilità delle reazioni avverse dovuta ad una insufficiente o inadeguata gestione del processo terapeutico può essere facilmente identificata e analizzata con opportuni strumenti e metodi. Per questa finalità, l'algoritmo di Schumock si è confermato uno strumento di semplice utilizzo e valido per l'individuazione e l'analisi delle reazioni avverse prevenibili.
Ulteriore considerazione che è possibile esprimere è quella relativa alla qualità delle informazioni riportate nella scheda di segnalazione. Si conferma che l'utilità dei dati è strettamente correlata alla qualità di compilazione della scheda di segnalazione, che risulta fattore determinante per la possibilità di esprimere una valutazione della prevenibilità delle ADR.
L'errore è, quindi, una priorità su cui investire e lavorare. Il tema della qualità e delle procedure che garantiscano un servizio sanitario migliore è oggetto della massima attenzione negli ultimi anni. Risulta, dunque, fondamentale migliorare la formazione di tutti gli operatori sanitari coinvolti nella segnalazione e nella gestione delle schede, con un approccio multidisciplinare e condiviso tra segnalatori, monitor di progetto, responsabili locali di farmacovigilanza, *risk manager* e centri regionali [25]. Da questo studio si conferma il ruolo chiave della farmacovigilanza nel migliorare la salute pubblica non solo monitorando la sicurezza d'uso dei medicinali ma anche fornendo gli strumenti per gestione e la prevenzione degli errori [24]. Diverse sono state le iniziative italiane volte a sensibilizzare gli operatori sanitari sul tema; nel maggio 2016, un gruppo di esperti interessati agli errori terapeutici si sono incontrati ad Erice, Sicilia, su invito del Prof. Giampaolo Velo, che ha organizzato l'incontro. In questa occasione sono state stilate delle raccomandazioni, pubblicate sul *British Journal of Clinical Pharmacology*, per ridurre il rischio di errori terapeutici, alcune delle quali risultano essere dei validi spunti di riflessione [26]:

- fornire sufficienti opportunità di apprendimento per rendere il medico un sicuro prescrittore;
- procurare agli studenti gli strumenti adatti per avere competenze finalizzate a ridurre gli errori;
- formare gli studenti sui comuni errori terapeutici e come evitarli;
- indirizzare i prescrittori a considerare la storia clinica del paziente;
- armonizzare gli stati europei sulle raccomandazioni di prescrizione, sicurezza e misure di regolamentazione, con regolare feedback sull'uso razionale dei farmaci;
- valutare i pazienti anziani sulla base del calo delle funzioni fisiologiche;
- formare i professionisti del settore sanitario sull'uso dei farmaci, gli effetti negativi ed errori di medicazione riscontrabili nelle persone anziane;
- coinvolgere i farmacisti nella pratica clinica;

- introdurre forme integrate di prescrizione e attuazione a livello nazionale nei singoli Paesi;
- sviluppare un miglior monitoraggio dei sistemi di rilevazione di errori di terapia, basati sulla classificazione e analisi delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse e indagare il ruolo degli errori terapeutici quando si incorre in un decesso del paziente;
- utilizzare sistemi informatici, quando disponibili, per fornire metodi utili ad evitare errori di medicazione;
- comunicare maggiormente con il paziente circa le preoccupazioni e il palesarsi di sintomi che essi percepiscono come reazioni avverse al farmaco.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha avviato il "*Global Patient Safety Challenge on Medication Safety*" (29 marzo 2017), un piano globale per ridurre del 50% entro i prossimi cinque anni gli errori nella prescrizione e somministrazione dei farmaci. Obiettivo del piano è di affrontare le criticità dei sistemi sanitari che possono condurre ad errori terapeutici e provocare gravi danni, individuando strategie per favorire l'appropriatezza delle prescrizioni e l'aderenza terapeutica a tutela di pazienti sempre più informati e consapevoli dei rischi associati ad un uso improprio dei farmaci. Pazienti, operatori sanitari, farmaci, sistemi e pratiche di terapia sono le quattro aree sulle quali è focalizzata l'iniziativa dell'OMS, che invita i Paesi a porre particolare attenzione ai pazienti che assumono contemporaneamente più farmaci per malattie e condizioni diverse e a quelli che affrontano la transizione da una modalità di cura a un'altra.

Conclusioni

Da questo studio si conferma il ruolo chiave della farmacovigilanza nel contribuire alla *safety* dei pazienti sull'uso dei farmaci, nel migliorare la salute pubblica e nel prevenire i danni delle reazioni avverse**.**

L'errore è un elemento costitutivo "fisiologico" di qualsiasi professione. Obiettivo di ogni professionista non è quello di raggiungere l'infallibilità, ma la capacità di intercettare gli errori prima che essi generino un evento avverso. Pertanto un adeguato monitoraggio degli eventi avversi legati all'uso improprio dei farmaci e la successiva valutazione degli stessi nell'ambito della Farmacovigilanza possono permettere l'adozione di misure preventive finalizzate a minimizzare il rischio per il paziente e contenere la spesa sanitaria.

Diventa in questo modo auspicabile che tutte le realtà ospedaliere possano predisporre una propria procedura per la corretta gestione dei farmaci, con particolare attenzione per quelli considerati ad alto rischio, tenendo conto delle risorse economiche disponibili, delle prestazioni erogate e del livello di efficienza a cui mira la propria organizzazione. Il farmacista, in quanto esperto del farmaco, possiede le competenze migliori per assicurare che i farmaci vengano impiegati in modo razionale e sicuro, per aumentare la vigilanza sugli errori in terapia e sulla loro prevenzione, per implementare il riconoscimento e la segnalazione delle reazioni avverse ai farmaci, per sviluppare dei programmi educativi e di formazione per operatori sanitari, pazienti e coloro che se ne prendono cura. Risulta indispensabile quindi tenere sempre alto il livello di attenzione rivolta a farmaci come warfarin e insulina, attraverso interventi di formazione/informazione mirati ad approfondire le conoscenze già acquisite, chiarire i dubbi esistenti e assicurarsi la corretta comprensione e applicazione delle azioni di prevenzione adottate. A tal fine particolare rilevanza assume la necessità di formazione del personale sanitario sul rischio clinico e la rimozione, o almeno riduzione, della cortina di reticenza nei confronti del tema "errore in medicina" spesso dovuta al timore di conseguenze medico-legali. Occorrerebbe passare da una cultura della colpa ad una cultura della comunicazione e della consapevolezza di poter imparare dagli errori.

Bibliografia

[1] Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio. 2010.
[2] Ministero della Salute. "Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma, o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica", n. 7, 2008.
[3] https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_it
[4] European Medicines Agency. Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors, 18 novembre 2015.

[5] European Medicines Agency. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medications errors, 23 ottobre 2015.
[6] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), 22 giugno 2012.
[7] Decreto Ministeriale 30 aprile 2015. Procedura operativa e soluzioni tecniche per efficaci azioni di Farmacovigilanza.
[8] https://www.farmacovigilanza.eu/
[9] Bollettino di informazione sui farmaci. L'errore terapeutico: quando umano e quando diabolico. 2014.
[10] Green C, Mottram D, Rowe F, Pirmohamed M. Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. J Clin Pharmacol. 2001; 51: 81-86.
[11] Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA. 200; 285: 2114-2120.
[12] Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Medication errors: an overview for clinicians. 2014; 89: 1116-1125.
[13] Pharmaceutical Care. Policies and Practices for a Safer, More Responsible and Cost-effective Health System. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM. Council of Europe, 2012.
[14] Reason J. Human error: models and management. BMJ. 2000; 320: 768-770.
[15] Ministero della Salute. Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci Look-Alike/Sound-Alike. 2015.
[16] Moore TJ, Cohen MR, Furberg C. Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration. Arch Intern Med. 2007; 167.
[17] INC, Istituto Nazionale per la Comunicazione-Roma, Quando l'errore entra in ospedale, risk management: perché sbagliando si impari. Le mappe del rischio, i costi, le soluzioni. 2002.
[18] American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially InappropriateMedication Use in Older Adults. 2015; 63: 2227-2246.
[19] Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentiallyinappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. 2016; 41: 158-169.
[20] Krahenbuhl-Melcher A., RSchlienger R, Lampert M, Haschke M, et al. Drug-Related Problems in Hospitals. A Review of the Recent Literature. Drug Safety. 2007; 30: 379-407.
[21] Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, Diug B, Bell JS. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. 2017; 65: 747-753.
[22] Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. Hosp. Pharm. 1992; 27: 538.
[23] Procedura operativa per i Centri Regionali di Farmacovigilanza/ Organismi/ Strutture Regionali stabilmente definiti. 7-20, 2018.
[24] Walsh EK, Hansen CR, Sahm LJ, Kearney PM, Doherty E, Bradley CP. Economic impact of medication error: a systematic review. 2017; 26: 481-497.
[25] SIFO. Linee guida per la prevenzione del rischio clinico correlato all'utilizzo dei farmaci ad alto rischio e degli acronimi, simboli, sigle e abbreviazioni. 2015.
[26] Aronson J. Medication Errors: problems and recommendation. BJCP 2009.