

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 11 • Numero 2 • Giugno 2019

RASSEGNE

**Il piano di gestione del rischio come strumento
di farmacologia clinica**

**Applicazione della randomizzazione mendeliana
allo sviluppo dei farmaci**

ARTICOLO ORIGINALE

**Under-reporting of adverse events following immunization
observed in a single hospital setting in Italy**

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

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 11 • Numero 2 • Giugno 2019

Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
 - Il piano di gestione del rischio come strumento di farmacologia clinica** 5
Virginia Biffignandi, Marta Nobile
 - Applicazione della randomizzazione mendeliana allo sviluppo dei farmaci** 12
Federica Galimberti
- ▶ **ARTICOLO ORIGINALE**
 - Under-reporting of adverse events following immunization observed in a single hospital setting in Italy** 19
Anna Patrignani, Giorgia Palmieri, Nino Ciampani, Vincenzo Moretti,
Gianfranco Maracchini, Antonio Mariani, Lucia Racca
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA**
- ▶ **SELEZIONE DELLA LETTERATURA**
 - ▶ **Aspirina nella prevenzione primaria cardiovascolare**
 - ▶ **Nuove sfide per il trattamento dell'ipertensione**
 - ▶ **Profilo di sicurezza degli eccipienti nelle formulazioni orali** 49
Elena Tragni, Manuela Casula

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

Manuela CASULA

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

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

*C*ari colleghi,

il secondo numero del GIFF 2019 vi propone alcuni interessanti articoli.

Nella prima rassegna, Biffignandi et al. propongono le attività di gestione e minimizzazione dei rischi correlati all'uso dei farmaci e il *Risk Management Plan* come strumenti per completare nella fase post-marketing la conoscenza delle caratteristiche farmacologiche di nuovi prodotti.

Nella seconda rassegna, Galimberti descrive la randomizzazione Mendeliana negli studi di epidemiologia genetica e ne valuta le potenziali applicazioni, anche nell'ambito dello sviluppo di nuovi farmaci per predirne l'efficacia e la sicurezza.

Nel contributo originale, Patrignani et al. riportano i risultati di un'analisi condotta nel *setting* ospedaliero (Ospedale di Senigallia) sulle segnalazioni spontanee di eventi avversi post-immunizzazione causati da tutti i vaccini in commercio in Italia in quasi 2 anni di follow-up.

Nell'angolo dedicato al Master in Farmacovigilanza, vengono presentati due progetti: il primo, condotto presso il Centro regionale lombardo di Farmacovigilanza, era finalizzato a valutare la qualità delle segnalazioni spontanee nel 2018 in Lombardia e l'efficacia di un sistema di feed-back informativo e di richiamo per un continuo e progressivo miglioramento qualitativo del reporting; il secondo, svolto presso la ASL di Novara, era invece finalizzato ad identificare i vaccini che hanno causato il maggior numero di eventi avversi nel periodo 2016-2018, mettendo anche a confronto una realtà locale alla situazione nazionale.

Buona Lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

IL PIANO DI GESTIONE DEL RISCHIO COME STRUMENTO DI FARMACOLOGIA CLINICA

The Risk Management Plan as a Tool in Clinical Pharmacology

Virginia Biffignandi, Marta Nobile

Pharmacovigilance Department, VI.REL Consulting, Torino

Keywords

Pharmacovigilance
Risk Management Plan
Regulatory procedures
CTD

Abstract

Proactive risk management is a cornerstone of the EU regulatory framework governing medicinal products. The Risk Management Plan is a modular, integrated document, which continuously changes during the life cycle of a medicinal product. The concept encompasses: 1) characterisation of “safety concerns”, i.e., the material risks of the product, and then for each safety concern; 2) the “pharmacovigilance plan,” i.e., a detailed description of planned activities intended to gain further knowledge; and 3) “risk minimisation plan,” i.e., a detailed description of activities that are intended to reduce the possibility of harm to the patient.

Every update of a Risk Management Plan (RMP) changes the physiological pattern of a medicine, through updated analyses of the benefit-risk ratio. The RMP is a new, living concept tool in clinical pharmacology, exceeding the logic and usefulness of traditional monographs.

Introduzione

Il Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan*, RMP) è un documento complesso e multidisciplinare, con un formato modulare che richiede una vasta quantità di dati che comprendono fasi di sviluppo farmacologico sia pre-cliniche che cliniche. Dopo le versioni iniziali, che riflettono i dati raccolti durante il periodo di sviluppo, il RMP si arricchisce con elementi post-autorizzativi, delineando il quadro comportamentale del farmaco nella vita reale.

Gestione del rischio

Nessun farmaco è privo di rischi; i benefici di un farmaco devono essere sempre valutati alla luce dei suoi rischi. L'obiettivo di una strategia di gestione del rischio è assicurare che il bilancio rischi-benefici di un farmaco resti positivo nel tempo quando il farmaco viene utilizzato nel mondo reale.

Il concetto di gestione del rischio si trova alla base delle normative Europee che regolano i prodotti medicinali. Tale concetto è basato su tre punti cardine:

- Individuazione delle criticità e dei possibili rischi per il soggetto esposto al farmaco (ricordiamo che il rischio non è solo relativo all'assunzione del prodotto medicinale, ma può anche essere correlato all'esposizione professionale);
- Pianificazione della farmacovigilanza: una volta individuate le criticità occorre costruire un insieme di azioni volte a controllare il farmaco in modo da poter approfondire la conoscenza dei rischi individuati;
- Minimizzazione del rischio: una volta apprese le informazioni relative ai rischi legati ad un determinato prodotto occorre pianificare, in modo molto dettagliato, tutte le azioni che verranno messe in atto per ridurre al minimo (è quasi impossibile la totale eliminazione) il rischio.

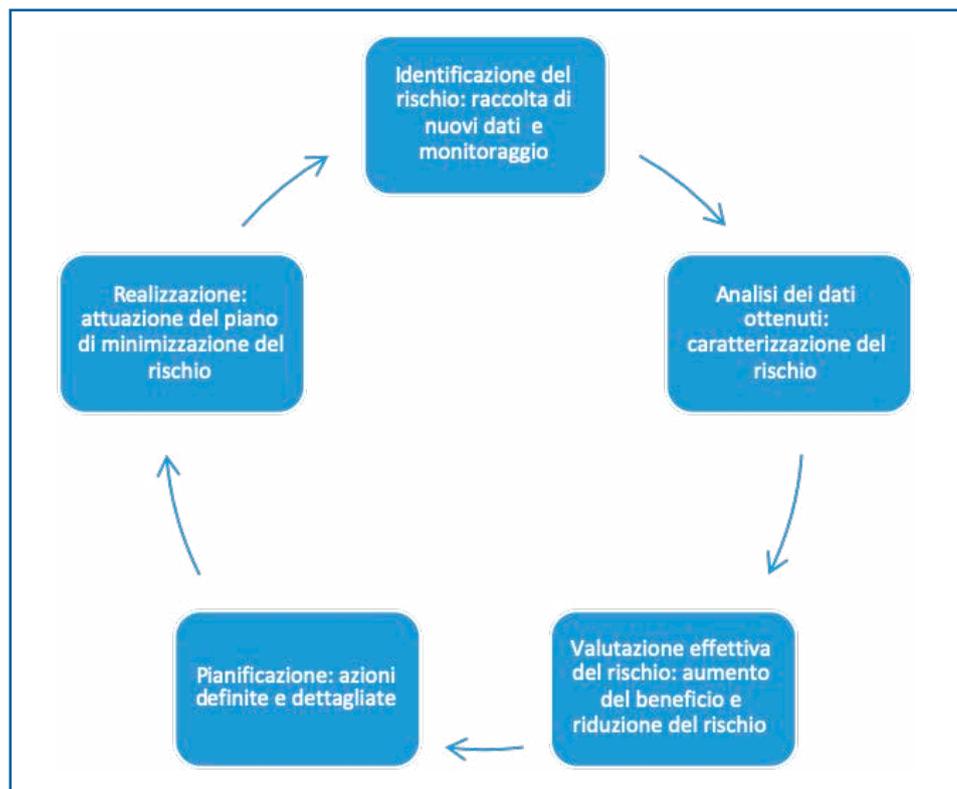
Questi tre aspetti si incontrano ed incorporano in un unico documento: il piano di gestione del rischio [1].

Come si evince dalla **Figura 1**, la gestione del rischio attraversa 5 fasi:

1. Identificazione: grazie alla continua raccolta di dati relativi al prodotto di interesse, il rischio viene identificato;

2. Analisi: il rischio deve quindi essere caratterizzato, per valutare il suo grado di incidenza sul rapporto rischio/beneficio;
3. Valutazione: viene stabilito il rapporto rischio/beneficio e si cercano metodi per aumentare il beneficio o per ridurre il rischio;
4. Pianificazione: i metodi individuati nella fase precedente vengono selezionati e inseriti in un piano di azioni definite e dettagliate;
5. Realizzazione: in questa fase vengono attuate le azioni precedentemente pianificate.

Figura 1 Ciclo di gestione del rischio.



Quest'ultima fase non è conclusiva, si parla infatti di ciclo di gestione del rischio perché è necessario un continuo monitoraggio dell'effettivo funzionamento del piano di minimizzazione del rischio e ciò avviene con una raccolta di dati continuativa e periodica.

Piano di gestione del rischio

Il Piano di Gestione del Rischio costituisce un documento integrato e modulare, che si rinnova durante tutto il ciclo vitale del farmaco, arricchendosi in continuazione di elementi nuovi e mutando la fisiologia stessa del farmaco di cui si occupa attraverso l'analisi del rapporto rischio/beneficio.

Il Piano di gestione del Rischio può essere richiesto dalle Autorità Competenti in ogni momento del ciclo vitale del farmaco, sia in fase pre- che post-autorizzativa. Ci sono tuttavia delle situazioni in cui è importante presentarlo:

- al momento della richiesta per una nuova Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), specialmente per prodotti che contengono nuovi principi attivi, che sono medicinali biosimilari, medicinali ibridi o generici per i quali sono stati identificati problemi di sicurezza nell'originatore;
- quando è necessario apportare importanti modifiche all'AIC (per esempio quando si cambia la via di somministrazione o il processo di produzione);
- su iniziativa del Titolare di AIC, nel caso in cui identifichi uno o più problemi di sicurezza nel suo prodotto [2].

Inizialmente, questo documento deve rispondere non solo ai requisiti delle Good Pharmacovigilance Practices (GVP), e in particolare della GVP Modulo V Revisione 2 [3] e al modello revisione 2.0.1 aggiornato a novembre 2018, ma vi è la necessità che le informazioni contenute in altre sezioni del dossier di registrazione (ad esempio le *overviews* ed i *summaries* clinici) siano armonizzate con i dati di farmacovigilanza e ne supportino la robustezza e la rilevanza. La mappatura tra le sezioni del RMP ed altri moduli del common technical document (CTD) viene presentata nella **Tabella 1**.

Tabella 1 Mappatura dei moduli del RMP in confronto ai moduli del CTD [3].

Moduli del RMP	Moduli del CTD
Part I - Product(s) overview	Modulo 2.3 - Quality overall summary Modulo 3
Modulo SI - Epidemiology of the indication(s) and target population(s)	Modulo 2.5 - Clinical overview
Modulo SII - Non-clinical part of the safety specification	Modulo 2.4 - Non-clinical overview Modulo 2.6 - Non-clinical written and tabulated summaries Modulo 4 - Non-clinical study reports
Modulo SIII - Clinical trial exposure	Modulo 2.7 - Clinical summary Modulo 5 - Clinical Study reports
Modulo SIV - Populations not studied in clinical trials	Modulo 2.5 - Clinical overview
Modulo SV Post-authorisation experience	Modulo 2.5 - Clinical overview
Modulo SVI - "Additional EU requirements for the safety specification"	Dati non presenti nel CTD (ad esempio, una discussione sul potenziale di uso illecito, come nel caso di stupefacenti)
Modulo - SVII Identified and potential risks	Modulo 2.5 Clinical overview (include le conclusion sul rapporto beneficio-rischio) Modulo 2.7 Clinical summary Modulo 1.4.3 (RCP)
Parte III - Pharmacovigilance plan (including post-authorisation safety studies)	Modulo 2.5 Clinical overview (include le conclusion sul rapporto beneficio-rischio) Modulo 2.7 Clinical summary
Parte IV - Plans for post-authorisation efficacy studies	Modulo 2.5 Clinical overview (include le conclusion sul rapporto beneficio-rischio) Modulo 2.7 Clinical summary
Parte V - Risk minimisation measures (including evaluation of the effectiveness of risk minimisation activities)	Modulo 2.5 Clinical overview (include le conclusion sul rapporto beneficio-rischio) Modulo 2.7 Clinical summary

Il livello di dettaglio nella presentazione dei dati (ad esempio, il calcolo dell'esposizione ai pazienti in fase pre-registrativa) è fondamentale per inquadrare in un contesto appropriato la discussione e la categorizzazione dei "problemi di sicurezza" (*safety concerns*) (**Tabella 2**).

Tabella 2 Definizione dei "safety concerns" [3].

Rischio identificato	Un evento (o situazione) nocivo per il quale vi è adeguata evidenza dell'associazione con il medicinale in oggetto
Rischio potenziale	Un evento (o situazione) nocivo per il quale vi sono fondati sospetti di una associazione con il medicinale in oggetto, ma tale associazione non è stata confermata (ad esempio, un rischio inerente alla classe farmacologica di appartenenza del medicinale)
Rischi identificati e potenziali importanti	Un rischio (o situazione) identificato o potenziale che può o potrebbe avere un impatto sul rapporto beneficio-rischio del prodotto o implicazioni per la salute pubblica (ad esempio, un allungamento dell'intervallo QT)
Informazioni mancanti	Una informazione ignota ma clinicamente significativa circa il prodotto medicinale, correlata alla sua sicurezza o al suo impiego in determinate popolazioni (ad esempio, l'uso durante la gravidanza o l'allattamento, l'utilizzo nella popolazione pediatrica)
"Safety Concerns"	Un rischio importante, identificato o potenziale, o una informazione mancante
Rapporto beneficio-rischio	Una valutazione degli effetti terapeutici positivi del prodotto medicinale in relazione ai rischi del suo utilizzo, ad esempio i rischi correlati alla qualità, sicurezza o efficacia del prodotto che coinvolgono la salute pubblica o del singolo paziente o popolazione di pazienti

A fronte di questa categorizzazione, vengono emanate le specifiche di sicurezza del prodotto, che caratterizzano ciascun rischio importante, identificato o potenziale, e comprendono una lista di informazioni mancanti e modalità di reperimento di nuovi dati. Per ciascun problema di sicurezza, vengono successivamente implementate delle attività routinarie o addizionali, come studi di sicurezza post-autorizzativi, allo scopo di aumentare la conoscenza sul farmaco. Inoltre, per ciascun problema di sicurezza, si prevedono misure di minimizzazione del rischio, sia routinarie (come le informazioni di prodotto), sia eccezionali, come le comunicazioni dirette agli operatori sanitari ed il materiale educativo per i pazienti.

Il piano di gestione del rischio rappresenta quindi un potente strumento di farmacologia clinica, che supera la logica e l'utilità delle monografie tradizionali, estendendo le informazioni in un contesto "vivente" e di stretta utilità pratica.

Farmacologia Clinica e Farmacovigilanza

Una volta che il farmaco ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, verrà utilizzato nei normali ambiti terapeutici, per un gran numero di pazienti, i quali possono differire dalla popolazione dello studio. Inoltre, gli effetti collaterali rari appaiono evidenti solo dopo lunghi periodi di utilizzo. Pertanto è importante identificare nel più breve tempo possibile eventuali rischi nuovi o modificati e continuare a raccogliere informazioni sia di sicurezza che di efficacia.

In farmacovigilanza, le attività relative alla produzione documentale non terminano con la presentazione di una versione "finale" di un dato documento, a differenza di altri rapporti come i moduli 2.4 e 2.5 che vivono solamente allo scopo di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio. La differenza sostanziale tra questi ultimi e i documenti di farmacovigilanza, come ad esempio il Piano di Gestione del Rischio, risiede nel fatto che la farmacovigilanza è un'attività che permane per tutto il ciclo vitale del farmaco, arricchendosi in continuazione di elementi nuovi e mutando la fisiologia stessa del farmaco di cui si occupa attraverso l'analisi del rapporto rischio/beneficio. In altre parole, la farmacovigilanza è un metodo di diagnostica continua del comportamento del farmaco nella vita reale.

Lo stesso impianto legislativo Europeo, in vigore dal 2012, enfatizza il concetto di ciclo vitale all'interno di un sistema di gestione del rischio di un medicinale, con una propensione abbastanza limitativa verso il rischio e una sostanziale minor attenzione nei confronti dei benefici. In realtà, le informazioni che vengono raccolte ad intervalli regolari su un dato medicinale e che costituiscono l'ossatura delle attività di farmacovigilanza, dai casi spontanei ai segnali di sicurezza, passando per la mole di dati pubblicata quotidianamente nella letteratura scientifica, costituiscono uno strumento molto potente e sotto-utilizzato di farmacologia clinica.

Al momento in cui si redigono i vari moduli che costituiscono il dossier di registrazione, vi è solamente una esperienza clinica limitata, in termini quantitativi (numero di pazienti trattati) e qualitativi (esclusione delle popolazioni più esposte al rischio, come le donne in gravidanza, la popolazione pediatrica e quella geriatrica). Questa limitazione è cruciale, in quanto non consente di valutare il reale potenziale farmacologico di un prodotto, né di considerare eventuali suoi utilizzi non inizialmente previsti ma potenzialmente positivi. Peraltro, questa iniziale limitata conoscenza di una nuova sostanza è comune anche ad altri aspetti del farmaco in registrazione, come quelli di qualità, se si pensa al periodo molto breve degli studi di stabilità necessari ad ottenere l'approvazione all'immissione in commercio (6 mesi). Tale autorizzazione (AIC) viene concessa sulla base di dati clinici che indicano un beneficio terapeutico superiore al rischio (ovvero un rapporto rischio/beneficio positivo), in un momento di norma molto antecedente alla valutazione regolatoria. Le attività di farmacovigilanza sono state implementate anche per colmare questa sostanziale "ignoranza" e per caratterizzare ulteriormente, e in maniera continuativa, tale rapporto, come fosse un cruscotto in perenne funzione di misurazione e allerta, che consenta la verifica costante del comportamento del farmaco e delle sue relazioni con sottogruppi di popolazione prima non indagati (ad esempio, pazienti con insufficienza epatica a rischio di interazioni farmacologiche).

La gestione del rischio, in effetti, non si rivolge solamente alle reazioni avverse o ai rischi in alcune popolazioni, ma determina un valore aggiunto di conoscenze nel contesto dei benefici. L'efficacia di un farmaco nella pratica clinica quotidiana non compromessa dai criteri selettivi degli studi clinici può differire in misura rilevante rispetto al comportamento osservato in condizioni standardizzate. Un particolare sottogruppo di pazienti all'interno della popolazione a cui è rivolta una terapia si può rivelare a più alto rischio (vedi l'esempio classico dell'effetto teratogeno della talidomide) o

viceversa può mostrare una efficacia superiore alla media (il metotressato ha acquisito numerose indicazioni supplementari, oltre a quella di citostatico, in popolazioni e condizioni cliniche completamente diverse da quelle studiate in origine, come l'artrite reumatoide giovanile).

Situazioni particolari di un Piano di Gestione del Rischio

Vi sono situazioni molto diverse tra loro nella redazione e nel mantenimento di un RMP. In Europa, esistono quattro differenti procedure autorizzative: centralizzata, decentralizzata, mutuo riconoscimento o puramente nazionale (che coinvolge un solo Stato Membro). Tali procedure regolatorie possono essere impiegate in relazione al tipo di prodotto medicinale, alle indicazioni terapeutiche proposte e ad altre considerazioni regolatorie (ad esempio, l'esistenza di una AIC valida in uno Stato Membro intestata allo stesso titolare di AIC).

La redazione di un RMP è obbligatoria per qualunque nuova richiesta di AIC nell'Area Economica Europea (EEA), senza distinzione tra la procedura usata e la base legale della richiesta. Contrariamente ad altri documenti regolatori, il RMP non è un documento unico, ma viene organizzato in maniera modulare. Ciò significa che il RMP consiste di diverse parti, alcune delle quali sono ulteriormente suddivise in numerosi moduli o appendici. Ogni sezione o modulo può essere aggiornata e sottomessa nuovamente all'Autorità regolatoria indipendentemente dalle altre. Inoltre, non tutte le sezioni di un RMP devono essere popolate al momento della richiesta di AIC, dipendendo dalla base legale del dossier registrativo (ad esempio, per i farmaci generici, si usa una versione abbreviata che elimina numerose sezioni, mentre per un prodotto di associazione fissa che contiene una nuova sostanza attiva, si applica il criterio di proporzionalità del rischio, focalizzandosi sulla nuova sostanza).

Gli esempi che seguono delineano scenari regolatori differenti e il loro impatto sulla reazione del RMP.

Esempio 1 - Nuova sostanza attiva

Presumiamo di avere una nuova sostanza attiva (quindi mai autorizzata in precedenza) che dovrà essere registrata tramite procedura centralizzata.

Nella fase preparatoria, occorre che l'esperto di farmacovigilanza organizzi incontri iniziali con lo staff che ha sviluppato il prodotto, in maniera da definire tempistiche e responsabilità e di discutere in dettaglio la tossicologia e la farmacologia della sostanza attiva, le attività pianificate di farmacovigilanza (ad esempio quelle proprie degli studi clinici in corso) e le eventuali misure aggiuntive di minimizzazione del rischio (ad esempio, una brochure informativa per il medico, una scheda paziente, ecc.).

In una fase successiva, l'esperto di farmacovigilanza prepara una bozza di RMP, la quale contiene tutte le informazioni che possono essere desunte indipendentemente da analisi statistiche. Ad esempio, le informazioni epidemiologiche, non cliniche e farmacocinetiche sono generalmente disponibili in anticipo, consentendo di finalizzare i relativi moduli. Di fatto, uno dei vantaggi della struttura modulare del RMP, è appunto quello di poter spesso procedere senza necessariamente seguire l'ordine prestabilito delle sezioni. Questa bozza di RMP permette al team di sviluppo di discutere e concordare in anticipo molti aspetti come i rischi importanti identificati e potenziali ed alcune possibili misure di minimizzazione del rischio.

A seguito delle precedenti due fasi preliminari, inizia la scrittura vera e propria del RMP, che prende in considerazione le analisi statistiche dei dati di sicurezza emersi dagli studi clinici e le loro implicazioni per la farmacovigilanza (i dati di sicurezza sono in linea con le attese derivanti dalla farmacologia e farmacocinetica del prodotto? sono richieste misure aggiuntive di minimizzazione del rischio?). Occorre pure allineare quanto riportato nel RMP agli altri documenti regolatori contenuti nel dossier di registrazione (essenzialmente a tutto il Modulo 2), in modo tale che l'intero dossier sia omogeneo e "racconti la stessa storia" in termini scientifici.

Una volta finalizzato, il RMP viene inviato alle Autorità competenti ed entra nella fase di revisione, durante la quale può subire diversi aggiornamenti anche a seguito del dialogo scientifico tra richiedente ed Autorità (nel caso di una procedura centralizzata in Europa, il *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP). Questo comitato

di valutazione potrebbe richiedere una riclassificazione, un'aggiunta o una declassificazione dei rischi; dati analitici aggiuntivi o ancora potrebbe imporre delle misure post-autorizzative come condizione all'immissione in commercio. Gli studi di sicurezza post-approvazione (PASS) fanno parte di quest'ultima categoria.

Le richieste provenienti dall'Agenzia sono spesso numerose e devono essere evase con tempistiche molto ristrette. È quindi essenziale una collaborazione ottimale tra i componenti del team che si occupa della stesura del RMP. Al termine di questa fase arriverà il parere dell'EMA (*European Medicines Agency*) che, se positivo, comporterà l'avvenuta approvazione del prodotto medicinale da parte della Commissione Europea. Ovviamente il RMP resta un documento "vivo" e per tale motivo verrà aggiornato ogni volta che verrà richiesto dall'EMA, o da Autorità competenti, e in caso di variazioni nel sistema di gestione del rischio o di comparsa di nuovi elementi di farmacologia clinica che comportino una diversa classificazione dei rischi e/o la diminuzione fino alla scomparsa delle informazioni mancanti.

Esempio 2 - Procedura decentrata

Presumiamo di avere una nuova sostanza attiva (quindi mai autorizzata in precedenza) che dovrà essere registrata tramite procedura decentrata.

Le fasi di preparazione e stesura di un RMP a sostegno di una procedura decentrata sono molto simili a quelle della procedura centralizzata. Le differenze più sostanziali risiedono nella fase di revisione da parte delle agenzie del farmaco. Se si tratta di una procedura centralizzata, il richiedente riceve commenti e modifiche solamente da una agenzia (EMA), mentre durante una procedura decentrata vengono inviati commenti da ogni Agenzia di ogni Stato nel quale è stata richiesta l'autorizzazione. Questo comporta una grande difficoltà: cercare di armonizzare rispettando le diverse esigenze di ogni singolo Stato ed adeguarsi anche a diversi tempi di revisione. Altre differenze si possono trovare nella stesura dell'Allegato I e nella gestione del Modulo VI del RMP, poiché queste sezioni richiedono requisiti propri di ogni Stato. Nella fase successiva all'approvazione, ciascuna Agenzia può richiedere, in qualsiasi momento revisioni del RMP.

Esempio 3 - Farmaco generico

Presumiamo di voler registrare un farmaco generico, pertanto sul mercato già da almeno 6-10 anni, attraverso una procedura nazionale. Quando si decide di seguire questa strada, la stesura di un RMP è molto semplificata in quanto è possibile omettere alcune sezioni:

- Dati epidemiologici
- Dati clinici e non clinici
- Dati post-autorizzativi
- Dati sulle attività di farmacovigilanza (se non espressamente richieste per l'originatore) e studi post-autorizzativi di sicurezza o efficacia (nella maggior parte dei casi)

Vi sono comunque delle possibili difficoltà, anche nel caso di un RMP semplificato. Cosa accade nel caso in cui il medicinale di riferimento non sia più disponibile sul mercato (ovvero sia stato revocato, non per ragioni di sicurezza)? I dati di natura epidemiologica per l'indicazione o l'identificazione della popolazione interessata ed i dati non clinici (se possibile basati sulla letteratura scientifica) devono essere forniti al fine di discutere i rischi del medicinale? Sarebbe logico presentare dati riservati relativi, ad esempio, all'esperienza post-marketing con il farmaco generico? È necessario fornire le analisi di rischio proprie del richiedente?

Una attenta valutazione clinica e farmacologica del prodotto è essenziale per dirimere queste questioni ed offrire un RMP adeguato. Un ulteriore aiuto fondamentale è rappresentato dalle tabelle consolidate dei "safety concerns" per i RMP già approvati pubblicate sul sito del CMDh.

Conclusioni

La gestione del rischio legato ad un farmaco rappresenta l'insieme delle azioni messe in atto per migliorare la qualità delle terapie e garantire una consapevole sicurezza dei pazienti, basata sulla cultura dell'apprendere dall'errore e su una modalità culturale di sorveglianza continua.

Il RMP è uno strumento di particolare potenza ed efficacia in farmacologia clinica, in quanto specchio delle conoscenze e dell'esperienza terapeutica, che modella le informazioni dedicate all'operatore sanitario e al paziente. Esso rappresenta l'evoluzione delle monografie farmacologiche statiche e permette di distillare informazioni tra loro non necessariamente strutturate, come quelle derivanti dagli studi clinici controllati e dall'esperienza quotidiana.

Bibliografia

- [1] Hillman D, Ryder C. Applying for an EU marketing authorisation: a Pharmacovigilance perspective. *Regulatory Rapporteur* 2019; 16(3): 23-7.
- [2] Akos Limited. Risk Management. *Regulatory Rapporteur*, March 2019.
- [3] European Medicine Agency. Good Pharmacovigilance practices (GVP) modules. Disponibile al sito: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>. Ultimo accesso: 06.06.2019

APPLICAZIONE DELLA RANDOMIZZAZIONE MENDELIANA ALLO SVILUPPO DEI FARMACI

Mendelian randomization studies applied to drug development

Federica Galimberti^{1,2}

¹Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano

²MRC/BHF Cardiovascular Epidemiology Unit, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Worts Causeway, CB1 8RN Cambridge, United Kingdom

Keywords

Mendelian randomization
Genetic variant
Instrumental variables
Casual inferences

Abstract

Several efforts and attempts have been made to overcome the limitations that differently affect randomized controlled trials and observational studies. Mendelian randomization approach, in which a functional genetic variants act as instruments (instrumental variables, IV) that proxy for environmentally modifiable exposures, has been developed and implemented within observational epidemiological studies to strengthen causal inferences in non-experimental situations. As the genetic variants are randomly transferred from parent to offspring at the time of gamete formation, they can realistically mimic the treatment allocation process in a randomized clinical study, offering a strategy for eliminating or reducing residual confounding in observational studies. Therefore, if correctly conducted and carefully interpreted, Mendelian randomization studies can provide useful evidence to support or reject causal hypotheses linking environmental exposures to common diseases.

Introduzione

Dall'esigenza di superare i limiti degli studi epidemiologici osservazionali da una parte e degli studi randomizzati controllati dall'altra, nasce l'approccio della randomizzazione Mendeliana.

Una delle finalità dell'epidemiologia genetica è quella di studiare la frequenza, le cause, la distribuzione e il controllo della malattia in relazione ai fattori genetici e di approfondire il ruolo di tali fattori e della loro interazione con i fattori ambientali nella frequenza di malattia nelle popolazioni [1]. Con l'introduzione di nuove tecniche di studio del genoma umano, questa scienza è via via diventata un supporto all'epidemiologia osservazionale, che studia invece le caratteristiche delle malattie (frequenza, andamento, cause) a livello di popolazione, per poter comprendere gli aspetti ereditari delle patologie e la predisposizione individuale a queste, aprendo le porte verso l'era della medicina personalizzata [2].

L'incontro tra queste due scienze nasce da un'esigenza ben precisa: ottenere solide evidenze scientifiche osservando e studiando soggetti "reali", ossia donne, uomini e anziani che sono sottoposti alla pratica clinico-assistenziale quotidiana, caratterizzati da problemi clinici compositi e/o malattie croniche, che spesso comportano l'assunzione di molti farmaci; in altre parole, studiare soggetti che per la loro "complessità" non rientrerebbero nei criteri di inclusione degli studi clinici controllati e randomizzati, che da sempre sono considerati il *gold-standard* della ricerca clinica, ovvero il disegno di studio più accurato per rispondere a un determinato quesito diagnostico, relativo la maggior parte delle volte all'efficacia e alla sicurezza di un trattamento farmacologico. Questo tipo di studio infatti si basa sulla tecnica di randomizzazione, per la quale i soggetti reclutati vengono assegnati in modo casuale al gruppo di intervento (soggetti esposti al farmaco) o al gruppo di controllo (soggetti non esposti). Ciò permette di

Corrispondenza: Federica Galimberti, Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano, via Balzaretto, 9 - 20133, Milano. E-mail: federica.galimberti@unimi.it

evitare l'influenza dei cosiddetti fattori confondenti, cioè di tutte quelle variabili e condizioni (ad esempio, uso di altri farmaci, stile di vita, fattori ambientali, patologie concomitanti, ecc.) specifiche per ogni individuo che potrebbero impattare e alterare la relazione causale intervento-outcome. Il trial randomizzato controllato quindi consente, al contrario degli studi osservazionali, di distribuire equamente tutti gli altri fattori prognostici tra i due gruppi di pazienti in studio, tra i quali l'unica differenza risulta essere l'intervento somministrato. Dunque, se da una parte i trial clinici randomizzati riescono a tenere conto dell'effetto dei fattori confondenti, dall'altra non sono sempre rappresentativi della popolazione per la quale viene preso in considerazione un intervento. In più, possono incorrere in problematiche, di tipo tecnico-procedurale, economico ed etico per molte esposizioni di rilevanza per la salute pubblica, come tossine, attività fisica o regimi nutrizionali complessi, che ne rendono impossibile la realizzazione pratica.

Per quanto fino ad ora esposto, l'ideale sarebbe ricreare la tecnica di randomizzazione anche nel contesto osservazionale, per potere da un lato suddividere la popolazione in gruppi omogenei che differiscono solo per il fattore esposizione che si vuole studiare, controllando perciò il *bias* derivante dall'effetto di fattori confondenti, dall'altro lato studiare questa relazione in un campione eterogeneo che consenta di ottenere risultati generalizzabili all'intera popolazione.

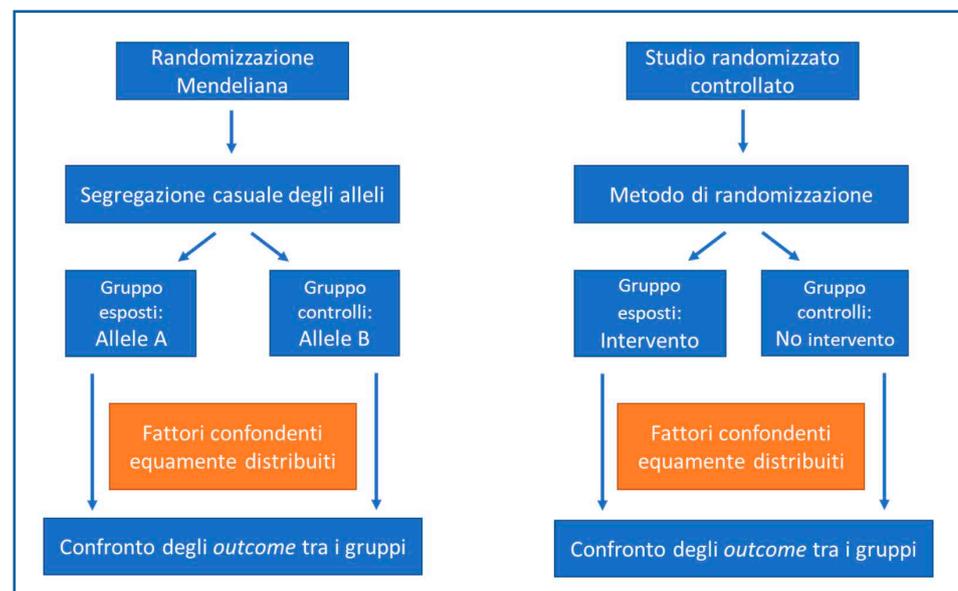
L'approccio della "randomizzazione Mendeliana" fornisce una risposta a questa necessità, rappresentando un tentativo di introduzione dello schema di randomizzazione in uno studio osservazionale. Tale tecnica, infatti, utilizza dati genetici per definire e stimare l'effetto causale di fattori di rischio modificabili (non genetici) basati su dati osservazionali.

L'approccio della randomizzazione Mendeliana

L'approccio della randomizzazione Mendeliana sfrutta il fenomeno biologico dell'ereditarietà e della distribuzione random dei geni per ogni individuo, generando un nuovo disegno di studio epidemiologico.

Il principio della randomizzazione Mendeliana risale ad almeno 30 anni fa [3] ed è stato attribuito a Katan [4], sebbene nel contesto dell'epidemiologia osservazionale tale termine sia stato utilizzato solo verso la fine dello scorso millennio [5]. Thomas e Conti hanno sottolineato che la randomizzazione Mendeliana è un'applicazione del metodo delle variabili strumentali, le quali sono comunemente usate in econometria [6]. L'uso di questo metodo in epidemiologia ha suscitato un forte interesse e ha subito una rapida crescita, con un ampio riconoscimento delle sue potenzialità statistiche [7-9]. Come suggerisce il nome stesso, il concetto di randomizzazione Mendeliana si basa sul principio dell'assortimento indipendente dei caratteri di Mendel (che è ricordato come "il padre della genetica"), secondo il quale i geni parentali vengono trasferiti alla progenie distribuendosi in maniera casuale (*random*, appunto) al momento della

Figura 1 Confronto tra studio di randomizzazione Mendeliana e studio randomizzato controllato.



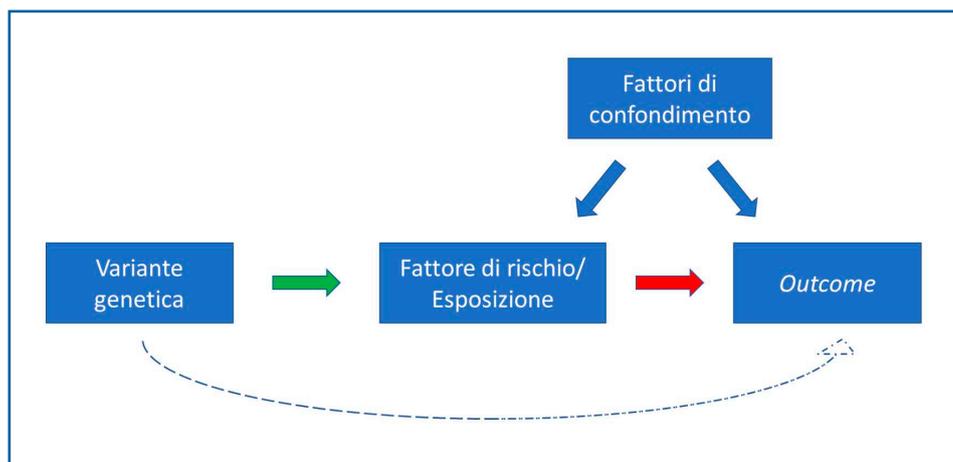
formazione dei gameti. Con questo fenomeno biologico si genera un contesto simile al trial randomizzato controllato, il cosiddetto studio randomizzato controllato “naturale”, in quanto gli individui di una popolazione ereditano casualmente solo un certo allele di un dato genotipo (variante genetica), proprio come i partecipanti a un trial clinico ricevono casualmente il trattamento che viene testato nel trial. Questa variante genetica quindi può essere utilizzata per suddividere i soggetti in gruppi, nei quali le condizioni cliniche, anche quelle più complesse, sono equamente distribuite, proprio come avviene tramite la randomizzazione.

In **Figura 1** è rappresentata l’analogia tra studio di randomizzazione Mendeliana e trial randomizzato controllato, richiamando l’attenzione sulla natura, non influenzata da fattori confondenti, delle esposizioni determinate da varianti genetiche (analogo alla natura libera da confondimento di un intervento randomizzato), sulla impossibilità di causalità inversa nell’associazione esposizione-outcome (sia nella randomizzazione mendeliana sia nel disegno randomizzato controllato) e sull’importanza dei confronti tra i gruppi definiti dalla variante genetica, indipendentemente dall’associazione tra la variante genetica e l’esposizione in un particolare individuo [10, 11].

Assunti degli studi di randomizzazione Mendeliana e analisi delle variabili strumentali

Nelle analisi di randomizzazione Mendeliana si utilizzano varianti genetiche note come strumento (per questo sono definite variabili strumentali) per identificare e provare l’esistenza di un rapporto di causalità tra l’esposizione a fattori di rischio modificabili e outcome correlati normalmente al rischio di malattia, in assenza di confondimento (**Figura 2**).

Figura 2 Rappresentazione grafica degli assunti di una variabile strumentale.



Più in dettaglio, la variante genetica in studio, che si sa essere associata ad un’esposizione di interesse (freccia verde), funge da *proxy* per livelli più alti o più bassi di esposizione; perciò, un’associazione osservata tra la variante genetica e l’outcome, sostiene l’ipotesi che l’esposizione in questione sia correlata in maniera causale all’outcome stesso (freccia rossa). Perché questa relazione causa-effetto sia valida, è importante e necessario che la variabile strumentale sia associata all’outcome indirettamente (freccia tratteggiata), cioè solo tramite il suo effetto sull’esposizione di interesse [4, 11].

Ricapitolando, affinché una variante genetica sia indicata per stabilire delle inferenze di causalità, deve soddisfare gli assunti fondamentali di una variabile strumentale:

1. ASSUNTO DI RILEVANZA: la variante genetica sia associata in modo causale al fattore di rischio/esposizione di interesse;
2. ASSUNTO DI INDIPENDENZA: i fattori confondenti che intervengono nell’associazione fattore di rischio-outcome non siano correlati in alcun modo alla variante genetica;
3. ASSUNTO DI RESTRIZIONE DI ESCLUSIONE: la variante genetica sia associata all’outcome solo e soltanto tramite il suo effetto sul fattore di rischio.

Si noti che tali ipotesi devono essere giustificate da una base biologica attendibile.

Né il primo né il terzo assunto possono essere testati a livello statistico, dal momento che dipendono da fattori di confondimento che, per definizione, non possono essere osservati e misurati [12].

Il primo assunto garantisce che i gruppi definiti dalla variante genetica abbiano livelli medi diversi di esposizione, in modo tale che esista una differenza sistematica tra i due gruppi. Se una variante genetica non è associata in modo significativo (si intenda significatività statistica della forza di associazione) all'esposizione, si parla di variabile strumentale debole, che è differente da variabile strumentale non valida. Si può ancora effettuare un'analisi valida, ma il potere di predizione di un vero effetto causale risulterà essere basso. Il secondo assunto, come già discusso precedentemente, assicura che il confronto tra i gruppi sia libero da *bias*, in quanto tutte le altre variabili possibilmente interferenti sono equamente distribuite tra i gruppi. Infine, il terzo assunto garantisce che il nesso causa-effetto tra la variante genetica e l'outcome sia mediato esclusivamente dal fattore di rischio. Questo significa che la variante genetica non è direttamente associata con l'outcome, e che non ci sono altri *pathway* alternativi all'esposizione, attraverso i quali la variante possa essere associata all'outcome [13].

Nel momento in cui questi assunti sono verificati, è possibile misurare l'associazione tra variante e outcome, fornendo una stima, in assenza di confondimento, dell'effetto che l'esposizione "permanente" (*lifelong exposure*) al fattore di rischio ha sull'outcome, in maniera analoga ad un trial randomizzato a lungo termine.

Applicazione della randomizzazione Mendeliana allo studio di farmaci

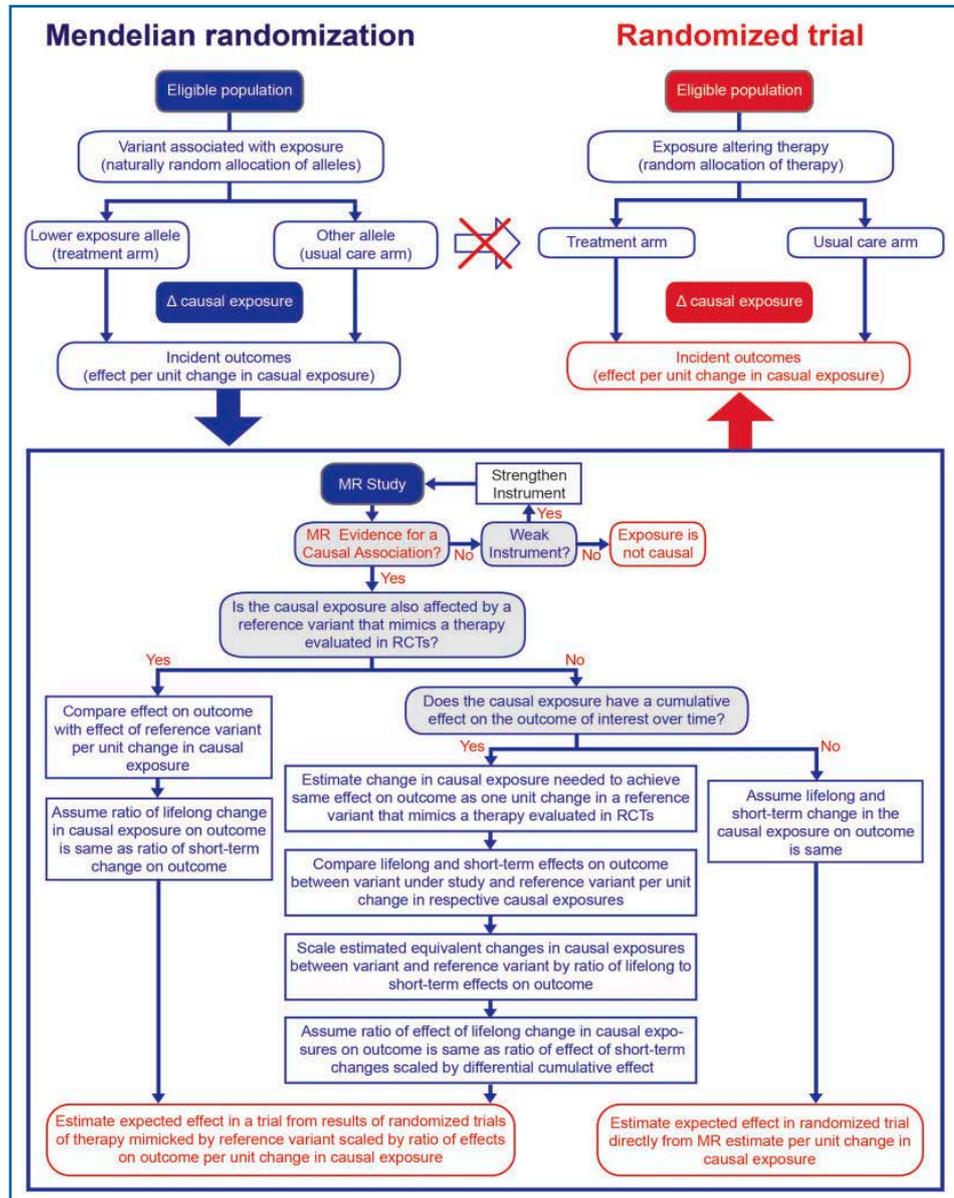
I risultati degli studi di randomizzazione Mendeliana, se ben interpretati, possono predire i risultati di studi clinici in modo accurato.

L'analogia tra studio di randomizzazione Mendeliana e trial randomizzato ha creato un grande interesse nell'uso di questo disegno di studio per anticipare i risultati attesi dagli studi clinici randomizzati stessi. Tuttavia, tale analogia presenta delle limitazioni. Gli studi di randomizzazione Mendeliana infatti valutano l'effetto di cambiamenti geneticamente determinati, che perciò durano da tutta la vita, di un'esposizione su un outcome, mentre gli studi randomizzati valutano l'effetto di cambiamenti, a breve termine e terapeuticamente indotti, della stessa esposizione. La sfida quando si tenta di utilizzare la randomizzazione Mendeliana per anticipare i risultati di studi randomizzati è quindi quella di tradurre l'effetto causale di cambiamenti permanenti di un'esposizione nell'effetto che ci si può attendere in risposta a cambiamenti terapeutici a breve termine di quella esposizione sul risultato di interesse [14].

Sfortunatamente, spesso i risultati di uno studio di randomizzazione Mendeliana non possono essere utilizzati per stimare direttamente l'effetto atteso di una terapia in uno studio a breve termine. Questo perché l'effetto della maggior parte delle esposizioni sembra avere effetti cumulativi nel tempo sull'outcome associato. Ad esempio, durante il trattamento con una statina, un'esposizione *lifelong* a livelli inferiori di colesterolo LDL (C-LDL) è associata a una riduzione circa tre volte maggiore del rischio di eventi cardiovascolari, per unità di variazione dei livelli di C-LDL, rispetto alla riduzione a breve termine di C-LDL [15]. Pertanto, utilizzando i risultati di uno studio di randomizzazione Mendeliana per anticipare direttamente i risultati di uno studio randomizzato, in generale si otterrà una sovrastima delle dimensioni dell'effetto atteso.

D'altra parte, in alcuni casi, la randomizzazione Mendeliana può essere utilizzata per predire i risultati di studi clinici randomizzati [16, 17], confrontando l'effetto di una variante di interesse con l'effetto di una variante di riferimento che mimi una terapia che è stata valutata in studi randomizzati. Purtroppo, la scoperta che un'esposizione sia causalmente associata ad un outcome non è sufficiente per dire se una terapia diretta contro tale esposizione migliorerà l'outcome in uno studio clinico randomizzato. Per anticipare i risultati di uno studio randomizzato, la domanda cruciale che deve essere risolta riguarda la misura in cui l'esposizione causale deve essere modificata per migliorare l'outcome associato in uno studio randomizzato a breve termine. Recentemente, sono stati sviluppati degli algoritmi (un esempio è riportato in **Figura 3**) che se ben applicati dovrebbero aiutare a rispondere a questa domanda critica e, quindi, a migliorare la precisione con cui gli studi di randomizzazione Mendeliana possano essere utilizzati per anticipare i risultati di studi randomizzati [14].

Figura 3 Esempio di algoritmo che sfrutta gli studi di randomizzazione Mendeliana (*Mendelian Randomization*, MR) per anticipare i risultati di studi controllati randomizzati (*Randomized Controlled Trials*, RCT).



Problemi e limiti degli studi di randomizzazione Mendeliana

La randomizzazione Mendeliana viene ad oggi considerata una delle metodiche più promettenti per migliorare la comprensione della causalità negli studi basati sulla popolazione. Vi sono, tuttavia, alcuni limiti potenziali all'applicazione di questa metodologia [10, 18].

Mancanza di varianti genetiche idonee come proxy per l'esposizione di interesse

Pur essendo una tecnica molto promettente, la randomizzazione Mendeliana non è esente da alcuni limiti che vanno tenuti bene in considerazione durante la sua applicazione.

Un'ovvia limitazione della randomizzazione Mendeliana è che può solo esaminare aree per cui esistono varianti e polimorfismi funzionali (o marcatori genetici legati a tali polimorfismi funzionali) che siano rilevanti per l'esposizione modificabile di interesse. Nel contesto degli studi di associazione genetica più in generale, è stato sottolineato che, in molti casi, anche se un *locus* è coinvolto in un processo metabolico correlato alla malattia, potrebbe non esserci un marcatore adatto o un polimorfismo funzionale per consentire lo studio di questo processo [19]. Recentemente, comunque, la riduzione dei costi di genotipizzazione e il conseguente aumento degli studi di associazione su tutto il genoma (studi GWAS) hanno facilitato la scoperta di un numero considerevole di nuove varianti genetiche associate a fattori di rischio e outcome di malattia [20].

Confondimento del genotipo: associazioni tra fattori di rischio modificabili e outcome

Come ampiamente discusso in precedenza, il potere della randomizzazione Mendeliana risiede nella sua capacità di evitare il confondimento spesso sostanziale osservato nell'epidemiologia classica. Tuttavia, in alcuni casi il confondimento può essere reintrodotta negli studi di randomizzazione Mendeliana (**Box 1**) e deve essere appropriatamente considerato quando si interpretano i risultati delle analisi [21, 22].

STRATIFICAZIONE DELLA POPOLAZIONE. Avviene quando esistono sottogruppi della popolazione che differiscono sia per tassi di malattia che per frequenza degli alleli di interesse. Ciò può provocare associazioni spurie (non libere da confondimento) tra genotipo e malattia nell'intera popolazione in studio.

LINKAGE DISEQUILIBRIUM. È possibile che il *locus* sul cromosoma in studio sia in *linkage disequilibrium* con un altro *locus* polimorfico. Ciò sarà fonte di confondimento se sia il *locus* in studio che quello con cui si trova in *linkage disequilibrium* sono entrambi associati all'outcome di interesse. Date le distanze fisiche relativamente brevi in cui si osserva il *linkage disequilibrium* nel genoma umano, può sembrare improbabile, ma non lo è, che un polimorfismo che influenza, ad esempio, il rischio di malattia coronarica sia associato a un altro polimorfismo che influenza lo stesso rischio di malattia coronarica, provocando quindi confondimento.

PLEIOTROPIA E MULTIFUNZIONALITÀ DEI GENI. La randomizzazione Mendeliana è molto utile quando può essere usata per correlare una singola esposizione con un outcome di malattia. Tuttavia, i singoli polimorfismi possono influenzare più di un'esposizione, e questo può significare che essi rappresentano una *proxy* per più di un fattore di rischio modificabile, i quali a loro volta possono avere effetto sull'outcome di interesse. Se non viene studiata in modo approfondito la variante genetica e il suo effetto sull'esposizione, gli effetti pleiotropici possono rappresentare un problema, in quanto viene invalidato uno degli assunti fondamentali per le variabili strumentali.

CANALIZZAZIONE. Estremamente importante è che esista una relazione stretta tra variata genetica ed esposizione in modo tale da poter stimare gli effetti di quest'ultima sull'outcome. Ciò richiede che non avvengano fenomeni quali la canalizzazione o adattamento biologico. La canalizzazione consiste nel forzare, o appunto "canalizzare", l'espressione genica verso determinati percorsi. Tale adattamento può essere ottenuto attraverso la ridondanza genetica (più di un gene che ha la stessa o simile funzione) o attraverso percorsi metabolici alternativi.

Box 1 Limitazioni di tipo genetico negli studi di randomizzazione Mendeliana.

- 1) *Stratificazione della popolazione:* confondimento dell'associazione gene-malattia per appartenenza etnica; frequenze alleliche, tassi di malattia o di esposizione possono essere molto differenti e variabili tra diversi sottogruppi della popolazione e ciò può portare ad associazioni spurie.
- 2) *Linkage disequilibrium:* si riferisce ad un'associazione statistica (o correlazione) tra polimorfismi genetici, di solito perché sono posizionati vicini sul gene.
- 3) *Pleiotropia:* effetti delle varianti genetiche su più di un sistema biologico (una variante genetica può avere funzioni multiple, portando ad una stima errata del rapporto causa-effetto).
- 4) *Canalizzazione:* adattamento biologico compensativo degli effetti sul rischio di malattia.

Conclusioni

Uno studio randomizzato controllato è un *setting* sperimentale in cui vengono testate semplici ipotesi predefinite - l'efficacia di interventi mirati sull'uomo. Al contrario, uno studio di randomizzazione Mendeliana non presuppone un *setting* sperimentale, ma richiede che il *setting* determinato al concepimento rimanga tale quando i dati sull'esposizione e sulla malattia vengono raccolti. Questo è equivalente a supporre che le relazioni tra il gene e l'esposizione, tra il gene e la malattia e tra l'esposizione e la malattia siano tutte correttamente specificate, permettendo di stabilire una vera relazione di causalità. Pertanto, benché sia necessaria molta cautela nell'interpretare correttamente gli studi che utilizzano la tecnica della randomizzazione Mendeliana, essi possono apportare un importante contributo all'epidemiologia osservazionale, quando svolti con adeguata attenzione alla progettazione dello studio, con uso appropriato dei

metodi statistici e se basati su chiare evidenze circa gli assunti sottesi alle inferenze di causalità.

Inoltre, il continuo sviluppo e i progressi relativi alle tecnologie associate alle discipline “*omics*”, insieme al perfezionamento degli attuali metodi statistici, fanno di questo approccio uno strumento fondamentale per la ricerca clinica e lo sviluppo terapeutico. Di conseguenza, questi studi diventeranno essenziali elementi di supporto per il disegno di nuovi trial clinici randomizzati, per la stesura di linee-guida per la pratica clinica e per l’implementazione delle *policies* e delle misure di sanità pubblica.

Bibliografia

- [1] Kaprio J. Genetic epidemiology. *BMJ* 2000; 320: 1257.
- [2] Ebrahim S, Smith GD. Mendelian randomization: can genetic epidemiology help redress the failures of observational epidemiology? *Hum Genet* 2008; 123: 15-33.
- [3] Smith GD, Ebrahim S. ‘Mendelian randomization’: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003; 32: 1-22.
- [4] Katan MB. Apolipoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer. *Lancet* 1986; 1: 507-8.
- [5] Youngman LD, Keavney BD, Palmer A. Plasma fibrinogen and fibrinogen genotypes in 4685 cases of myocardial infarction and in 6002 controls: test of causality by ‘Mendelian randomization’. *Circulation* 2000; 102 (Suppl. II): 31-32.
- [6] Thomas DC, Conti DV. Commentary: the concept of ‘Mendelian Randomization’. *International Journal of Epidemiology* 2004; 33: 21-25.
- [7] Thompson JR, Minelli C, Abrams KR, Tobin MD, Riley RD. Meta-analysis of genetic studies using Mendelian randomization—a multivariate approach. *Statistics in Medicine* 2005; 24: 2241-54.
- [8] Bautista LE, Smeeth L, Hingorani AD, Casas JP. Estimation of bias in nongenetic observational studies using ‘Mendelian triangulation’. *Annals of Epidemiology* 2006; 16: 675-80.
- [9] Thomas DC, Lawlor DA, Thompson JR. Re: estimation of bias in nongenetic observational studies using ‘Mendelian triangulation’ by Bautista et al. *Annals of Epidemiology* 2007.
- [10] Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, Timpson N, Smith GD, Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Statist Med.* 2008; 27: 1133-63.
- [11] Smith GD, Ebrahim S. Mendelian Randomization: Genetic Variants as Instruments for Strengthening Causal Inference in Observational Studies. In: Weinstein M, Vaupel JW, Wachter KW, editors. “National Research Council (US) Committee on Advances in Collecting and Utilizing Biological Indicators and Genetic Information in Social Science Surveys”. 2008; 336-65.
- [12] Sheehan NA, Didelez V, Burton PR, Tobin MD. Mendelian Randomisation and Causal Inference in Observational Epidemiology. *PLoS Med* 2008; 5(8): e177.
- [13] Burgess S, Thompson SG. Mendelian Randomization: Methods for Using Genetic Variants in Causal Estimation. In: Keiding N, Morgan BJT, Wirkle CK, van der Heijden P, editors. “Interdisciplinary Statistics Series”. 2015; 25-40.
- [14] Ference BA. How to use Mendelian randomization to anticipate the results of randomized trials, *European Heart Journal* 2018; 39: 360-2.
- [15] Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower lowdensity lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631-39.
- [16] Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2x2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1552-61.
- [17] Ference BA, Robinson J, Brook RD, Catapano AL, Chapman J, Neff DR, Voros S, Guigliano RP, Davey Smith G, Fazio S, Sabatine MS. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 2144-53.
- [18] Little J, Khoury MJ. Mendelian randomization: A new spin or real progress? *Lancet* 2003; 362: 930-1.
- [19] Weis K, Terwilliger J. How many diseases does it take to map a gene with SNPs? *Nature Genetics* 2000; 2626: 151-57.
- [20] Palmer TM, Lawlor DA, Harbord RM, Sheehan NA, Tobias JH, Timpson NJ, Davey Smith G, Sterne JA. Using multiple genetic variants as instrumental variables for modifiable risk factors. *Stat Methods Med Res* 2012; 21: 223-42.
- [21] Nitsch D, Molokhia M, Smeeth L, DeStavola BL, Whittaker JC, Leon DA. Limits to causal inference based on Mendelian randomization: a comparison with randomized controlled trials. *Am J Epidemiol.* 2006; 163: 397-403.
- [22] Bennett DA. An Introduction to Instrumental Variables - Part 2: Mendelian Randomisation. *Neuroepidemiology* 2010; 35: 307-10.

UNDER-REPORTING OF ADVERSE EVENTS FOLLOWING IMMUNIZATION OBSERVED IN A SINGLE HOSPITAL SETTING IN ITALY

Mancata segnalazione di eventi avversi successivi all'immunizzazione osservata in un singolo setting ospedaliero in Italia

Anna Patrignani¹, Giorgia Palmieri², Nino Ciampani¹, Vincenzo Moretti³, Gianfranco Maracchini⁴, Antonio Mariani¹, Lucia Racca²

¹Cardiology Department, Senigallia Hospital, Area Vasta n. 2, ASUR Marche, Italy

²Pharmacy Department, Area Vasta n. 2, ASUR Marche, Italy

³Pharmacy Department, Azienda Ospedali Riuniti di Ancona, Italy

⁴Emergency Department, Senigallia Hospital, Area Vasta n. 2, ASUR Marche, Italy

Keywords

Pharmacovigilance
Under-reporting
AEFI
Vaccine safety
Adverse drug reaction

Abstract

Introduction Spontaneous reporting system is widely used by pharmacovigilance centres. Its voluntary nature is the main cause of under-reporting of adverse drug reactions and adverse events following immunization (AEFIs). In literature, few studies explored the under-reporting phenomenon of AEFIs. The aim of this study was to investigate the under-reporting of AEFIs from healthcare professionals, by means of 44-month-long active pharmacovigilance study in a single hospital setting.

Methods In Senigallia Hospital (Italy), patients presented at the Emergency Department (ED) within the time window of 30 days after vaccine administration were identified retrospectively between January 1, 2014, and August 31, 2017. During the same period of time, the number of AEFIs officially reported by healthcare professionals working in the same hospital, to Pharmacovigilance National System, was evaluated.

Results In the 44-months study period, a total of 109,217 ED admissions occurred, of which 70 within 30 days after vaccine administration, with an overall prevalence of 0.6 per 1,000 ED admissions. We observed 162 AEFIs, of whom 58 were serious (36%) in 17 patients. 53 patients (76%) experienced 104 non-serious AEFIs, mainly related to fever, injection-site local reactions and gastrointestinal disorders. Overall, patients were mostly represented by Infants (43%) and Adult ≥ 65 years (23%). In the majority of cases, patients received only one vaccine (76%). The sex ratio of male to female was 0.9. ED presentation occurred at a mean of 5 days after vaccine administration. Of these 70 patients, only 4 ones who experienced non-serious events were officially reported to Pharmacovigilance National System by healthcare professionals. Causality assessment was performed in 61 cases. Considering the single-case judgment, in 44 patients (63%) the event was classified as "consistent" (35 and 9 cases in the "Non serious" and "Serious" events group respectively) and in 17 (24%) "inconsistent" (9 and 8 cases in the "Non serious" and "Serious" events group respectively).

Conclusions The number of AEFIs observed in this study is considerably larger than the number of events officially reported. Causality assessment allowed to demonstrate that the under-reporting from healthcare professional is not limited to events clearly not related to vaccination or to non-serious AEFIs. The single-centre nature of the study and the small sample size do not allow for the generalizability of results. However, given increasing public concern about risks associated with immunization, many strategies should be encouraged to improve this situation. It is likely that the most useful approach should be to take advantage of electronic vaccination registries linked to electronic healthcare databases for rigorous pharmacoepidemiological studies, in which associations between drug use and outcomes, as they occur in clinical practice, are assessed without relying on spontaneous reporting.

Introduction

Post-marketing drug safety surveillance is a challenging and vital component of contemporary medical practice. Pharmacovigilance refers to the science and activities relating to the detection, assessment, understanding, and prevention of adverse effects (AE) or any other drug-related problem [1]. Responsibility should be shared by the pharmaceutical industry, drug regulators, health professionals, patients, and the public.

Worldwide, the main source of information on the occurrence of adverse drug reactions (ADRs) and of adverse events following immunization (AEFIs) is the spontaneous reporting system (SRS). In this passive surveillance system, case reports of suspected ADRs/AEFIs are submitted to a national pharmacovigilance centre by healthcare providers, such as physicians, pharmacists, dentists and nurses, either directly or via the manufacturer of the drug. In some countries, including Italy, the national SRS provides an opportunity for direct reporting by patients.

The SRS has many advantages but also several limitations [2]. This system frequently depends on patient reporting of events that they experience during the use of a drug to healthcare professionals, who must recognize that the event could be an ADR/AEFI, complete a reporting form and submit it. This chain of events may never be started or, if it is, it is easily broken [3]. Therefore, under-reporting is a major problem with this system. According to a review on ADRs, published in 2006 [4], the median rate of under-reporting across 37 studies was 94% and there was no significant difference in the median under-reporting rates calculated for general practice and hospital-based studies. Under-reporting phenomenon among healthcare professionals also concerns drugs subject to additional monitoring and serious reactions including death [5]. Besides under-reporting problems, clinical information from spontaneously reported adverse events sometimes lacks essential data, such as temporal relationship, responses to challenges and/or re-challenge, and underlying patient condition, each one essential for identification of the causality of suspected drugs. Furthermore, analysis of passive surveillance data does not yield an incidence rate [4].

Given the deficiencies inherent in systems that rely on spontaneous reporting, there are other approaches to investigate causal relationship between medical interventions and harmful effects. In particular, active surveillance programs may supplement some weak points of SRS [6], using phone-structured interviews [7], ward rounds and chart review [8], computer monitoring [9], systematic clinical data mining [10].

Immunization is among the most successful and cost-effective public health interventions. Immunization safety has become as important as the efficacy of the national vaccine-preventable disease control programs. Unlike drugs, the expectations from vaccinations are much higher, and problems arising from the vaccine or vaccination are less acceptable to the general public [11]. Vaccines are usually administered to healthy people, including entire birth cohorts of infants, and in vast numbers. In many countries, specific vaccinations are mandatory for school admission as well as international travel. For these reasons, vaccines are drugs under additional monitoring, identified with a black inverted triangle displayed in their package leaflet and in the information for healthcare professionals. The concept of additional monitoring and the black symbol were introduced by European laws on the safety-monitoring of medicines, called the pharmacovigilance legislation, which started to come into effect in 2012 [12, 13].

The World Health Organization (WHO) defines AEFI any untoward medical occurrence that followed immunization with a consistent temporal relationship but that did not necessarily have a causal relationship with the usage of the vaccine [11]. In literature, few studies explored the under-reporting phenomenon of AEFIs. An active surveillance study in an out-patient setting in the Czech Republic identified a rate of AEFIs six times higher than the officially reported rate, although the vast majority of AEFI were non-serious and only 16% required medical attention [14]. The aim of the present study was to investigate the under-reporting of AEFIs from healthcare professionals by means of 44-month-long active pharmacovigilance study in a single hospital setting in Italy.

Methods

We conducted an active surveillance study on Emergency Department (ED) records of Principe di Piemonte Hospital of Senigallia, covering the period between January 1, 2014, and August 31, 2017. Patients presented at the ED within the time window of 30 days after vaccine administration were identified retrospectively, performing a search using keywords (vaccine, vaccination, tetanus, diphtheria, pertussis, polio, chickenpox, hepatitis, measles, mumps, rubella, trivalent, tetravalent, pentavalent, hexavalent vaccine, influenza, meningococcal, pneumococcal, haemophilus, rotavirus, yellow fever, rabies vaccine, papillomavirus, herpes zoster, tick-borne encephalitis, Japanese encephalitis, typhoid, cholera) from the database of ED clinical charts.

An AEFI was considered “serious” when it resulted in death, was life-threatening, required in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, resulted in persistent or significant disability/incapacity, was a congenital anomaly/birth defect, or resulted in other clinically relevant situations [15]. The description of the AEFI, according to diagnosis and symptoms, was coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) and organized by System Organ Class (SOC) [16]. For the causality assessment of vaccine-related adverse drug reactions the specific WHO algorithm was used [11].

During the same period of time, the number of AEFIs officially reported by health-care professionals working in the same hospital, to the National Pharmacovigilance Network (a database of Italian Drug Agency officially responsible for recording such events), was evaluated.

Descriptive statistics was used to summarize data. Categorical data were reported as frequencies and percentages, whereas continuous data were reported as means with standard errors. Data extraction was conducted independently by 2 members of the research team. Medical records consultation was performed having obtained the authorization from the Medical Records Department. The study was conducted following the principles of the Declaration of Helsinki [17].

Results

In the 44-months study period, a total of 109,217 ED admissions occurred, of which 70 within 30 days after vaccine administration, with an overall prevalence of 0.6 per 1,000 ED admissions. **Table 1** shows characteristics of patients.

Table 1 Characteristics of patients admitted to Emergency Department at Senigallia Hospital, from 01 January 2014 until 31 August 2017, for AEFIs.

		Non serious events	Serious events	Total
Involved patients N (%)		53 (76)	17 (24)	70 (100)
Sex (F/M)		27 F / 26 M	10 F / 7 M	37 F / 33 M
Tot AEFIs N (%)		104 (64)	58 (36)	162 (100)
N AEFIs/patient	1	27 (51.0)	2 (11.8)	29 (41.4)
	2	13 (24.5)	4 (23.6)	17 (24.3)
	≥3	13 (24.5)	11 (64.6)	24 (34.3)
N vaccines/patient	1	37 (69.8)	16 (94.1)	53 (76)
	2	7 (13.2)	1 (5.9)	8 (11)
	Not available	9 (17.0)	0 (0)	9 (13)
Age classes, years	Infants (<2)	28 (11 F / 17 M)	2 (1 F / 1 M)	30 (43)
	Children and Adolescent (≥2 – 17)	11 (6 F / 5 M)	3 (2 F / 1 M)	14 (20)
	Adult (≥18 - 64)	7 (5 F / 2 M)	3 (1 F / 2 M)	10 (14)
	Adult ≥65	7 (5 F / 2 M)	9 (6 F / 3 M)	16 (23)
Causality assessment (single-case judgment)	Consistent	35 (66.0)	9 (52.9)	44 (63)
	Inconsistent	9 (17.0)	8 (47.1)	17 (24)
	Ineligible	9 (17.0)	0 (0)	9 (13)
ED admission, days after vaccination (mean ± SD)		6 ± 4	5 ± 4	5 ± 4

We observed 162 AEFIs, of whom 58 were serious (36%) in 17 patients (11 patients were hospitalized, 1 refused the hospitalization, 5 experienced a clinically relevant condition - **Table 2**); 53 patients (76%) experienced 104 non-serious AEFIs, mainly related to fever, injection-site local reactions and gastrointestinal disorders (**Tables 3 and 4**).

Table 2 Serious adverse events following immunization (AEFIs) identified from the emergency department (ED) clinical charts database, at Senigallia Hospital, from 01 January 2014 until 31 August 2017.

Case	Calendar year	Sex	Age, years(y), months(m), days(d)	Vaccine type	ED admission, days after vaccination	Type of AEFI	Hospitalization	Causality assessment for each AEFI and final causality category
1	2014	F	92y, 7m	Influenza	7	tremor dizziness postural	-	1) Incons; 2) Incons → Incons
2	2014	F	92y, 7m	Influenza	3	hyperpyrexia vomiting dehydration	Yes	1) Cons; 2) Cons; 3) Incons → Cons
3	2014	F	86y, 5m	Influenza	about 15 hours after vaccination	abdominal pain vomiting acute cholecystitis	Yes	1) Incons; 2) Cons; 3) Incons → Incons
4	2015	F	88y, 1m	Influenza	10	dyspnea pulmonary embolism	Yes	1) Incons; 2) Incons → Incons
5	2015	M	47y, 1m	Influenza	6	hyperpyrexia pneumonia	-	1) Cons; 2) Incons → Incons
6	2015	M	77y, 5m	Influenza	7	hyperpyrexia confusional state coordination abnormal presyncope	-	1) Cons; 2) Incons; 3) Incons; 4) Incons → Incons
7	2015	F	87y, 11m	Influenza	5	hyperpyrexia vomiting diarrhoea abdominal pain septic shock	Yes	1) Cons; 2) Cons; 3) Cons; 4) Incons; 5) Incons → Incons
8	2016	M	1y, 3m, 22d	Meningo (a) + chickenpox (b)	3	hyperpyrexia vomiting diarrhoea dehydration	Yes	1a) Cons; 2a) Cons; 3a) Cons; 4a) Incons + 1b) Cons; 2b) Cons; 3b) Cons; 4b) Incons → Cons
9	2016	M	78y, 7m (same patient of case 6)	Influenza	about 10 hours after vaccination	hyperpyrexia tremor vomiting confusional state coordination abnormal presyncope jaundice	Yes	1) Cons; 2) Incons; 3) Cons; 4) Incons; 5) Incon; 6) Incon; 7) Incon → Cons
10	2016	M	71y, 2m	Tetanus	1	facial paralysis or Bell's palsy	-	Cons → Cons
11	2016	F	95y, 9m	Influenza	3	hyperpyrexia, haematochezia	Yes	1) Cons; 2) Incons → Incons

Case	Calendar year	Sex	Age, years(y), months(m), days(d)	Vaccine type	ED admission, days after vaccination	Type of AEFI	Hospitalization	Causality assessment for each AEFI and final causality category
12	2016	M	2y, 0m, 2d	Meningo	2	hyperpyrexia diarrhoea dehydration Salmonella enteritis	Yes	1) Cons; 2) Cons; 3) Incons; 4) Incons → Incons
13	2016	F	1y, 11m, 27d	Meningo	7	hyperpyrexia coordination abnormal constipation	Yes	1) Cons; 2) Cons; 3) Incons → Cons
14	2016	F	47y, 7m	Influenza	1	paraesthesia skin rash orbital oedema throat tightness (bi-phasic allergic reaction)	-	1) Cons; 2) Cons; 3) Cons; 4) Cons → Cons
15	2017	F	12y, 5m	Meningo	1	hyperpyrexia headache abdominal pain vomiting	Yes	1) Cons; 2) Cons; 3) Incons; 4) Cons → Cons
16	2017	M	36y, 6m	Meningo	10	hyperthermia photophobia headache	Refused by the patient	1) Cons; 2) Cons; 3) Cons → Cons
17	2017	F	3y, 2m, 19d	Meningo	15	febrile convulsion	Yes	Cons → Cons

Cons: consistent with causal association to immunization; **Incons:** inconsistent with causal association to immunization.

Table 3 Non-Serious adverse events following immunization (AEFIs) identified from the emergency department (ED) clinical charts database, at Senigallia Hospital, from 01 January 2014 until 31 August 2017.

Case	Calendar year	Sex	Age - years(y), months(m), days(d)	Vaccine type	ED admission - days after vaccination	Type of AEFI	Causality assessment for each AEFI and final causality category
1	2014	F	59y, 9m	tetanus	7	hyperpyrexia vaccination site reaction (swelling, pain)	1) Cons; 2) Cons; 3) Cons → Cons
2	2014	F	93y, 7m	influenza	2	tremor	Incos → Incons
3	2014	F	84y, 0m	influenza	4	abdominal pain	Incons → Incons
4	2014	F	76y, 11m	influenza	1	dizziness confusional state abdominal pain	1) Incons; 2) Incons; 3) Incons → Incons
5	2014	F	0y, 9m, 5d	not available	5	hyperpyrexia diarrhea vaccination site reaction (swelling)	<i>Not applicable</i>
6	2014	F	1y, 4m, 16d	MMR (a)+ meningo (b)	7	hyperpyrexia	1a) Cons 1b) Cons → Cons
7	2014	F	1y, 8m, 6d	meningo	6	hyperpyrexia	Cons → Cons
8	2014	M	43y, 9m	tetanus	7	skin rash	Cons → Cons
9	2014	M	0y, 10m, 2d	typhus	15	skin rash	Cons → Cons
10	2014	F	5y, 2m	tetavalent (DPT-polio)	1	vaccination site reaction (erythema)	Cons → Cons

Case	Calendar year	Sex	Age - years(y), months(m), days(d)	Vaccine type	ED admission - days after vaccination	Type of AEFI	Causality assessment for each AEFI and final causality category
11	2014	F	54y, 7m	rabies	1	dizziness dyspnoea	1) Incons; 2) Incons → Incons
12	2015	M	1y, 8m, 30d	chickenpox	7	hyperpyrexia lymphadenopathy (submandibular)	1) Cons; 2) Cons → Cons
13	2015	M	5y, 4m	not available	5	hyperpyrexia dyspnea vomiting	<i>Not applicable</i>
14	2015	M	75y, 9m	influenza	2	dyspnoea cardiac failure acute	1) Incons; 2) Incons → Incons
15	2015	M	83y, 9m	influenza	6	dyspnoea cardiac failure acute	1) Incons; 2) Incons → Incons
16	2015	F	88y, 1m	influenza	3	hyperpyrexia, cough	1) Cons; 2) Cons → Cons
17	2015	M	0y, 11m, 19d	hexavalent	6	hyperpyrexia	Cons → Cons
18	2015	M	0y, 5m, 10d	not available	1	hyperpyrexia	<i>Not applicable</i>
19	2015	F	9y, 3m	yellow fever	15	hyperpyrexia abdominal pain vomiting	1) Cons; 2) Cons; 3) Cons → Cons
20	2015	F	0y, 3m, 25d	hexavalent (a) + pneumo (b)	1	hyperpyrexia	1a) Cons 1b) Cons → Cons
21	2016	M	0y, 5m, 11d	hexavalent (a) + pneumo (b)	5	hyperpyrexia tonsillitis skin rash (after intake of antibiotic)	1a) Cons; 2a) Incons; 3a) Incons 1b) Cons; 2b) Incons; 3b) Incons → Incons
22	2016	F	28y, 5m	yellow fever	5	hyperpyrexia diarrhoea,	1) Cons; 2) Cons → Cons
23	2016	M	1y, 4m, 27d	not available	12	hyperpyrexia cough vomiting diarrhoea	<i>Not applicable</i>
24	2016	M	10y, 1m	meningo	1	vaccination site reaction (swelling, pain)	1) Cons; 2) Cons → Cons
25	2016	M	1y, 0m, 26d	tetravalent (MMR, chickenpox)	9	hyperpyrexia	Cons → Cons
26	2016	M	1y, 1m, 17d	not available	7	hyperpyrexia	<i>Not applicable</i>
27	2016	F	1y, 3m, 1d	MMR	8	hyperpyrexia	Cons → Cons
28	2016	F	2y, 10m, 16d	MMR	7	hyperpyrexia	Cons → Cons
29	2016	F	1y, 6m, 23d	MMR	10	hyperpyrexia skin rash	1) Cons; 2) Cons → Cons

Case	Calendar year	Sex	Age - years(y), months(m), days(d)	Vaccine type	ED admission - days after vaccination	Type of AEFI	Causality assessment for each AEFI and final causality category
30	2016	M	1y, 3m, 10d	hexavalent (a) + MMR (b)	15	hyperpyrexia	1a) Cons + 1b) Cons → Cons
31	2017	M	4y, 1m	chickenpox	4	vomiting	Cons → Cons
32	2017	M	5y, 4m	meningo	6	hyperpyrexia vaccination site reaction (joint pain, joint movement impairment)	1) Cons; 2) Cons; 3) Cons → Cons
33	2017	M	0y, 5m, 6d	not available	4	hyperpyrexia, cough, decrease appetite	<i>Not applicable</i>
34	2017	M	11y, 8m	meningo	15	fatigue dizziness	1) Incons; 2) Cons → Incons
35	2017	F	1y, 6m, 25d	MMR	10	hyperpyrexia cough	1) Cons; 2) Incons → Cons
36	2017	M	0y, 8m, 16d	not available	4	hyperpyrexia dyspnea vomiting persistent crying	<i>Not applicable</i>
37	2017	F	50y, 6m	influenza	0	paraesthesia oral vaccination site reaction (paraesthesia, joint pain, joint movement impairment)	1) Incons; 2) Cons; 3) Cons; 4) Cons → Cons
38	2017	F	9y, 5m	meningo	8	vaccination site reaction (joint pain)	Cons → Cons
39	2017	F	8y, 3m	meningo	2	headache	Cons → Cons
40	2017	M	0y, 6m, 25d	tetanus	5	hyperpyrexia persistent crying dyspnoea	1) Cons; 2) Cons; 3) Incons → Cons
41	2017	F	1y, 4m, 17d	meningo	2	hyperpyrexia cough	1) Cons; 2) Incons → Cons
42	2017	F	1y, 0, 26d	tetavalent (MMR, chickenpox) (a) + meningo (b)	10	hyperpyrexia	1a) Cons 1b) Cons → Cons
43	2017	M	0y, 2m, 20d	tetavalent (DPT-polio) (a) + pneumo (b)	5	hyperpyrexia	1a) Cons 1b) Cons → Cons
44	2017	F	0y, 4m, 12d	not available	1	hyperpyrexia	<i>Not applicable</i>
45	2017	M	1y, 2m, 22d	not available	10	hyperpyrexia cystitis	<i>Not applicable</i>
46	2017	M	1y, 1m, 24d	MMR	4	hyperpyrexia	Cons → Cons
47	2017	F	8y, 4m	meningo	0	dizziness	Cons → Cons
48	2017	F	1y, 2m, 30d	hexavalent	2	hyperpyrexia vomiting asthenia	1) Cons; 2) Cons; 3) Incons → Cons
49	2017	M	1y, 1m, 24d	chickenpox	20	skin rash	Cons → Cons

MMR: measles, mumps and rubella vaccine; DPT-polio: diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccine; **Cons**: consistent with causal association to immunization; **Incons**: inconsistent with causal association to immunization.

Table 4 Non-Serious adverse events following immunization (AEFIs) identified from the emergency department (ED) clinical charts database, at Senigallia Hospital, from 01 January 2014 until 31 August 2017 and officially reported to Pharmacovigilance National System.

Case	Calendar year	Sex	Age, years (y), months (m), days (d)	Vaccine type	ED admission-days after vaccination	Type of AEFI	Causality assessment for each AEFI and final causality category
1	2015	M	0y, 5m, 17d	hexavalent	0	hyperpyrexia vomiting	1) Cons; 2) Cons → Cons
2	2016	F	67y, 2m	tetanus	not available	dysphagia	Incons → Incons
3	2016	M	60y, 10m	yellow fever	not available	abdominal pain	Cons → Cons
4	2017	F	26y, 11m	DTP (a) + meningo (b)	0	Presyncope (vaso-vagal reaction)	1 a) Cons 1 b) Cons → Cons

DTP: diphtheria, tetanus, pertussis vaccine; **Cons**: consistent with causal association to immunization; **Incons**: inconsistent with causal association to immunisation.

Overall, patients were mostly represented by infants (43%) and adult ≥ 65 years (23%). In the majority of cases, patients received only one vaccine (76%). In the “Non-serious events group” the majority of patients experienced only one AEFI; on the contrary, in the “Serious events group” the majority of patients experienced three or more AEFIs. The ratio of male to female was 0.9. ED presentation occurred at a mean of 5 ± 4 days after vaccine administration. Of these 70 patients, only 4 ones who experienced non-serious events were officially reported to Pharmacovigilance National System by healthcare professionals (**Table 4**).

Causality assessment was performed in 61 cases; the remaining 9 cases (13%) were ineligible because vaccine type was not available (**Table 1**). Globally 93 AEFIs were classified as “consistent” with causal association to immunization and 47 “inconsistent”. Considering the single-case judgment in 44 patients (63%) the event was classified as “consistent” (35 and 9 cases in the “Non serious” and “Serious” events group respectively) and in 17 patients (24%) “inconsistent” (9 and 8 cases in the “Non serious” and “Serious” events group respectively).

Table 5 shows the distribution of AEFIs according to SOC classification. The most frequently reported SOCs were: general disorders and administration site conditions (39%), followed by gastrointestinal disorders (19%) and nervous system disorders (15%).

Table 5 Distribution of AEFIs according to System Organ Class (SOC) classification.

SOC	Tot AEFIs N (% out of 162)	Serious AEFIs N (% out of corresponding SOC)
General disorders and administration site conditions	64 (39.5)	12 (19)
Gastrointestinal disorders	31 (19.1)	16 (52)
Nervous system disorders	25 (15.4)	14 (56)
Cardiac disorders	9 (5.6)	1 (11)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (5.7)	2 (22)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (4.3)	1 (14)
Metabolism and nutrition disorders	5 (3.2)	3 (60)
Psychiatric disorders	4 (2.5)	3 (75)
Infections and infestations	2 (1.2)	2 (100)
Blood and lymphatic system disorders	2 (1.2)	1 (50)
Eye disorders	2 (1.2)	2 (100)
Renal and urinary disorders	1 (0.6)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	1 (0.6)	1 (100)

Discussion

In this study, we retrospectively collected data on AEFIs observed in the ED of a single hospital, over a 44-month period. The number of identified AEFIs is considerably larger than the number officially reported to Pharmacovigilance National System. As established by the WHO [11], even if some cases might seem not related to vaccination, they should be equally reported. It is important not to disregard any AEFI, because at some point similar events may be considered a “signal” and may lead to hypotheses regarding a link between a vaccine and the event in question, with specific studies designed to test for a causal association. For example, cases of cholecystitis, pneumonia, sepsis, enteritis etc., following vaccination should be reported to Pharmacovigilance National System, to survey that vaccinations don't contribute to the onset or progression of such inflammation/infection events [18]. Adverse events, especially those that result from drug–drug or drug–clinical context interactions, presumably are more likely to occur among the sicker and more complex patient population, making them harder to discover [10].

As described in literature, the most frequently observed AEFIs were fever/hyperpyrexia [19] and vaccination injection site reactions [20]. One case of severe bi-phasic allergic reaction was observed in a 47-year-old female after influenza vaccination [21].

Causality assessment allowed to demonstrate that the under-reporting from healthcare professional is not limited to events clearly not related to vaccination or to non-serious AEFIs.

Several limitations need to be considered when interpreting results of the present study. First, the single-centre nature of the study and the small sample size do not allow for the generalizability of results. Second, the retrospective nature of the study may have led to an underestimation of the number of ED admissions identified, as a result of missing or inaccurately documented clinical data. Frequently, patients do not communicate vaccine information to the nurse or physician because they do not consider their symptoms to be related to vaccination administered days or weeks before. On the other hand, when a patient relates his or her vaccination-related symptoms, nurse or physician frequently consider a causal relationship to be improbable and they do not report this information in the clinical chart.

Under-reporting of ADRs is a well-recognized problem, worldwide [3-5]. Nevertheless, few studies explored under-reporting of AEFIs. It is known that active surveillance provides better case identification than passive surveillance [6, 14, 22]. In fact, we confirmed this difference. Similar active surveillance studies could be useful to highlight the under-reporting phenomenon of AEFIs in others in-patient and out-patient settings in different countries. There is need to sensitize and train healthcare professionals in post-licensure surveillance of AEFIs. This is a fundamental activity to improve safety and maintain public confidence in these crucial medicinal products.

Which policies could be used? SRS provides the highest volume of information. Continuing training of healthcare professionals and education of the general public about pharmacovigilance and about all possible AEFIs are essential [23, 24]. This is a pivotal aspect for healthcare workers in vaccine centres, paediatricians, family doctors and emergency care practitioners. Compulsory and not voluntary reporting from doctors could be considered [25]. A Chinese experience demonstrated that a financial intervention based on a fine and a bonus significantly improved spontaneous reporting of ADRs by physicians in a hospital setting [26]. However, reporting would still depend on medical suspicion of a possible causal relationship with the product in question. Active surveillance studies, even if more efficient than SRS, as confirmed by our results, can be complex and costly to implement [6, 27]. The digitization of the healthcare industry is needed to try to overcome these last limitations. Electronic vaccination registries [28-29] are warranted together with other electronic healthcare databases (general practitioners, in- and outpatient pharmacies, clinical laboratories, hospitals, cancer registries, pathology registries, perinatal registries); they should be “linked” on a patient level through validated algorithms for as complete as possible capture of both vaccine exposure and medical visit outcomes [30, 31]. This kind of health digitalization should prevent the verification of the effectiveness and safety of vaccines from relying mainly on the “goodwill” of some healthcare professionals or patients.

Conclusions

The problem of under-reporting of ADRs to SRS (or public health passive surveillance system) has been well recognized for many decades. Few studies explored the under-reporting phenomenon of AEFIs. In this study we observed a relevant number of AEFIs that weren't reported to Pharmacovigilance National System by healthcare professionals. The single-centre nature of the study and the small sample size do not allow for the generalizability of results. However, given the increasing public concerns about risks associated with immunization, many strategies should be encouraged to improve this situation. There is no easy solution. It is likely that the most useful approach should be to take advantage of electronic vaccination registries linked to administrative healthcare databases for rigorous pharmacoepidemiological studies, in which associations between drug use and outcomes, as they occur in clinical practice, are assessed without relying on spontaneous reporting. This would allow the SRS to continue to be used for signalling unusual, new, or clusters of known AEFIs.

References

- [1] World Health Organization. Geneva: WHO; 2002. [cited 12 December 2018]. The importance of pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>.
- [2] Harmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 (64): 743-752.
- [3] Rawson NSB. Canada's Adverse drug reaction reporting system: a failing grade. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2015; 22(2): e167:172.
- [4] Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006; 29(5): 385-396.
- [5] Patrignani A, Palmieri G, Ciampani N, et al. Under-reporting of adverse drug reactions, a problem that also involves medicines subject to additional monitoring. Preliminary data from a single-center experience on novel oral anticoagulants. *G Ital Cardiol*. 2018; 19(1): 54-61.
- [6] Yun IS, Koo MJ, Park EH, et al. A comparison of active surveillance programs including a spontaneous reporting model for pharmacovigilance of adverse drug events in a hospital. *Korean J Intern Med*. 2012; 27(4): 443-450.
- [7] Zancan A, Locatelli C, Ramella F, et al. A new model of pharmacovigilance? A pilot study. *Biomed Pharmacother*. 2009; 63(6): 451-455
- [8] Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care*. 2004; 13(4): 306-314.
- [9] Hwang SH, Lee S, Koo HK, Kim Y. Evaluation of a computer-based adverse-drug-event monitor. *Am J Health Syst Pharm*. 2008; 65: 2265-2272
- [10] Moses C, Celi LA, Marshall J. Pharmacovigilance: an active surveillance system to proactively identify risks for adverse events. *Popul Health Manag*. 2013; 16(3): 147-149.
- [11] Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition). Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259959/9789241513654-eng.pdf?sequence=1&isAllowed>
- [12] Directive 2010/84/EU. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>
- [13] Regulation (EU) No 1235/2010. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF>
- [14] Danova J, Kocourkova A, Celko AM. Active surveillance study of adverse events following immunization of children in the Czech Republic. *BMC Public Health* (2017); 17(1): 167.
- [15] Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences, 2012. Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf
- [16] Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA). Last updated: July 6, 2018. Available at: <http://bioportal.bioontology.org/ontologies/MEDDRA?p=classes>
- [17] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013; 310(20): 2191-2194.
- [18] Carty CL, Heagerty P, Nakayama K, et al. Inflammatory response after influenza vaccination in men with and without carotid artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(12): 2738-2744.
- [19] Kohl KS, Marcy SM, Blum M, et al; Brighton Collaboration Fever Working Group. Fever after immunization: current concepts and improved future scientific understanding. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(3): 389-394.
- [20] Cook IF. Best vaccination practice and medically attended injection site events following deltoid intramuscular injection. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(5): 1184-1191.
- [21] Nilsson L, Brockow K, Alm J, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28(7): 628-640.
- [22] Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, et al. Characterization of serious adverse drug reactions as cause of emergency department visit in children: a 5-years active pharmacovigilance study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018 ;19(1): 16.
- [23] Figueiras A, Herdeiro MT, Polónia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 1086-1093.
- [24] Herdeiro MT, Polónia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Improving the reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized trial among pharmacists in Portugal. *Drug Saf* 2008; 31: 335-344.
- [25] Appel WC. Adverse drug reaction reporting controversy. *CMAJ* 2002; 166: 884-885.
- [26] Chang F, Xi Y, Zhao J, et al. A time series analysis of the effects of financial incentives and mandatory clinical applications as interventions to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital medical staff in China. *J Eval Clin Pract*. 2017; 23(6): 1316-1321.
- [27] Mann M, Mengistu A, Gaeseb J, et al. Active Surveillance versus Spontaneous Reporting for First-Line Antiretroviral Medicines in Namibia: A Cost-Utility Analysis. *Drug Saf*. 2016; 39(9): 859-872
- [28] Pebody R. Vaccine registers—experiences from Europe and elsewhere. *Euro Surveill* 2012; 17(17): pii=20159.
- [29] Johansen K, Lopalco PL, Giesecke J. Immunisation registers—important for vaccinated individuals, vaccinators and public health. *Euro Surveill* 2012; 17(16): pii=20151.
- [30] Rousseau MC, Conus F, Li J, et al. Vaccination Registry (1956-1992): assessing data quality and linkage with administrative health databases. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2014; 14: 2.
- [31] Hallas J, Wangs SV, Gagne JJ, et al. Hypothesis-free screening of large administrative databases for unsuspected drug-outcome associations. *Eur J Epidemiol*. 2018; 33(6): 545-555.



ANALISI DELLA QUALITÀ DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA FARMACI IN LOMBARDIA NEL 2018

Quality analysis of adverse drug reaction reports in Lombardy region during 2018

Francesco Congi, Olivia Leoni¹

Progetto di stage svolto presso il ¹Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

Keywords

CRFV
National Pharmacovigilance Network (RNF)
ADR (Adverse Drug Reaction)

Abstract

Background The purpose of this study was to evaluate how effectively the quality management of Adverse Drug Reactions (ADRs) system established by the Lombardy Pharmacovigilance Regional Center (CRFV) is being carried out according to the national Guidelines for CRFVs.

Objective The tasks assigned by AIFA (Italian Medicines Agency) to the CRFV include the quality control of the reports included in the national database, with particular reference to the completeness and accuracy of the data, as reiterated by the operating procedure of July 16th, 2018. The purpose of this analysis was to verify the efficiency of the reporting system of Lombardy CRFV in 2018, in terms of the number of incomplete/incorrect reports, missing/incorrect data types, and time trend of both indicators (2017/2018).

Methods Lombardy reports regarding serious adverse drug reactions (ADRs) entered into the National Pharmacovigilance Network (RNF) from January to December 2018 were checked on a monthly basis and evaluated for data completeness and accuracy. The analyses were performed by using the VigiSegn application.

Results During the study period, Lombardy entered 13,361 reports into the RNF (+46.5% compared with 2017), 6,164 of which regarding serious ADRs (46% of the total). After 12 month-period of CRFV evaluation and subsequent involvement of Local Heads of Pharmacovigilance (LHPV) in completing and correcting reported information, the percentage of complete reports increased from 22.02% in 2017 to 36.25% in 2018. Missing data on suspected drugs also were reduced: dosage (from 18% to 14%), therapeutic indication (20%-10%), taken actions (32%-20%), rechallenge (65%-42%); start and end date of therapy (respectively: 27%-24%, 39%-36%), outcome (30%-12%).

Conclusions Through the collaboration of CRFV and LHPV during the study period, the quality of serious ADR reports has clearly improved, thus contributing to ameliorate the safety profile of drugs and making potential alarm signals about ADRs faster and easier identifiable.

Introduzione

Nel 1970 il *Committee on Safety Drug* (ad oggi conosciuto come *Committee on Safety Medicine*, comitato per la sicurezza dei medicinali) concludeva il suo rapporto annuale affermando che: “È ben noto che nessun farmaco, che sia efficace, è sprovvisto

Corrispondenza: Francesco Congi. E-mail: francesco.congi01@universitadipavia.it

di rischi. Inoltre non tutti i rischi possono essere individuati prima che il farmaco venga messo in commercio: né gli studi sugli animali né i trial clinici in pazienti riveleranno sempre tutti i possibili effetti collaterali di un farmaco. Questi potranno essere noti solo quando il farmaco sarà stato somministrato ad un gran numero di pazienti e per un prolungato periodo di tempo” [1].

La sicurezza dei farmaci nella pratica clinica infatti non è garantita solo dagli studi pre-marketing perché gli studi presentano spesso alcune limitazioni:

- *Selezione della popolazione:* sono esclusi dagli studi clinici i neonati, i bambini, le donne in gravidanza, pazienti molto anziani [2] o con patologie concomitanti e complicate (ad esempio: insufficienza epatica e renale) o con politerapie.
- *Breve durata della sperimentazione clinica* (in genere non superiore a 10 anni): fattore limitante in quanto, soprattutto per farmaci ad uso cronico, non saranno mai condotte sperimentazioni pre-marketing per il periodo di tempo in cui il farmaco verrà utilizzato che in alcuni casi può durare per anni o per tutta la vita del paziente.
- *Ambiente della sperimentazione:* i soggetti non sono liberi di gestire le proprie abitudini poiché gran parte degli studi clinici avviene in strutture ospedaliere con conseguenti regimi dietetici e comportamentali strettamente controllati, che favoriscono l'aderenza al trattamento farmacologico rispetto alle condizioni abituali di vita.
- *Numero ristretto di pazienti:* il numero di soggetti su cui viene studiato un farmaco, non superando le 5000-6000 unità tra volontari e pazienti, non permette di avere alte probabilità di individuare una o più reazioni avverse che presentano una frequenza bassa o intermedia. È necessario un numero di volontari ben più elevato [2].

A causa di questi limiti, gli studi pre-marketing non sono in grado di evidenziare tutte le sospette reazioni avverse (*adverse drug reaction*, ADR) ad un nuovo farmaco; quindi diventa fondamentale identificare e valutare gli effetti dei farmaci nei singoli pazienti dopo l'immissione in commercio anche attraverso il sistema di farmacovigilanza (FV), cioè mediante segnalazione delle sospette ADR riscontrate dagli operatori sanitari e dai cittadini alle autorità centrali e locali, come descritto di seguito. Ciò anche al fine di migliorare la sicurezza dei pazienti: nel corso degli ultimi anni gli studi di FV sulle ADR rilevate nella pratica clinica hanno dimostrato che esse portano ad un aumento della mortalità e della morbilità e ad una riduzione della qualità di vita dei pazienti. In Italia si stima infatti che il 5% di tutti gli accessi in ospedale sia dovuto a reazioni avverse e che circa il 5% di tutti i pazienti già ricoverati in ospedale presenti almeno una ADR, provocando un conseguente aumento delle spese sanitarie [3].

La Direttiva 2010/84/UE è la normativa europea odierna di riferimento per le attività di FV, recepita in Italia con il Decreto ministeriale del 30 aprile 2015 (GU n. 143 del 23/06/2015) [4]. Tale legislazione ha aggiornato la definizione di reazione avversa da farmaco (ADR) come “*Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale*”. L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) agisce in conformità alle norme stabilite da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per far sì che si mantenga un rapporto di rischio/beneficio positivo per i farmaci autorizzati al commercio. In Italia, la legge finanziaria annuale destina un fondo presso l'AIFA per la realizzazione di programmi di Farmacovigilanza attiva attraverso convenzioni tra l'AIFA e le regioni secondo gli indirizzi stabiliti dalla conferenza Stato-Regioni su proposta del Ministero della Salute. I Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) sono stati inseriti nel Sistema italiano di segnalazione spontanea dal DLvo 95/2003, anche se sono diventati operativi all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza solo nel corso del 2006. Le regioni, singolarmente o di intesa fra loro, collaborano con l'AIFA nell'attività di FV, fornendo elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati che pervengono all'AIFA ai sensi dell'articolo 131. Le regioni provvedono, nell'ambito delle proprie competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario e alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza. Le regioni collaborano inoltre a fornire i dati sui consumi dei medicinali mediante programmi di monitoraggio sulla prescrizione a livello regionale. In analogia al precedente accordo Stato-Regioni del 2013, l'Accordo formalizzato il 30 marzo 2017 tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva con i fondi 2012, 2013 e 2014, prevede che la quota destinata ai CRFV sia oggetto di convenzione tra l'AIFA e

le singole regioni e che, allo scopo di favorire l'ideale svolgimento delle attività di tali centri, l'AIFA predisponga le specifiche procedure operative di cui all'art. 14, comma 4 del DM 30 aprile 2015, oggetto delle procedure operative pubblicate nel Giugno del 2018.

Le procedure operative hanno lo scopo di definire e descrivere:

1. i requisiti base del personale e delle strutture del CRFV;
2. i compiti essenziali del CRFV, alla luce della normativa europea vigente e nel rispetto in particolare delle *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP);
3. le attività complementari del CRFV;
4. la gestione documentale del CRFV;
5. le attività di monitoraggio del CRFV.

Tra i compiti essenziali dei Centri Regionali di Farmacovigilanza sono elencati di seguito:

Coordinamento regionale delle attività di FV:

- rapporti con i Responsabili locali di Farmacovigilanza (RLFV) e altri operatori sanitari;
- valutazione periodica delle segnalazioni regionali;
- formazione e sensibilizzazione dei RLFV e altri operatori sanitari;
- informazione e divulgazione di argomenti di FV.

Gestione delle segnalazioni in RNF:

- supporto ai RLFV nella raccolta e inserimento delle segnalazioni di sospetta ADR nella RNF;
- controllo di codifica e qualità dei dati relativi alle segnalazioni della propria regione inserite nella RNF;
- valutazione del *causality assessment*;
- verifica e coordinamento delle attività di follow-up;
- supporto ai RLFV per l'informazione di ritorno al segnalatore.

Collaborazione con AIFA:

- Analisi dei Segnali.

Tra le attività complementari dei CRFV rientrano:

- predisposizione, partecipazione e coordinamento di progetti di farmacovigilanza attiva;
- collaborazioni tra CRFV;
- supporto ad altre attività di FV dell'AIFA.

Il Responsabile del CRFV redige una procedura operativa interna specifica per la "Gestione delle segnalazioni in RNF". Tale procedura deve comprendere, al minimo, la definizione e distribuzione dei compiti e responsabilità tra gli operatori del CRFV e le tempistiche di realizzazione di ciascuna attività in relazione alla gestione delle segnalazioni in RNF. Nella procedura operativa "Gestione delle segnalazioni in RNF" il Responsabile del CRFV deve descrivere le attività di verifica dei dati inseriti in RNF e deve individuare il personale preposto alle stesse. La procedura di verifica dei dati, basata sulla procedura operativa per i RLFV, deve prevedere, per tutte le schede inserite in RNF afferenti alla propria regione, un livello di controllo quotidiano ed un ulteriore controllo settimanale.

Le verifiche giornaliere devono comprendere al minimo:

- la valutazione della tempistica di inserimento delle schede in RNF da parte dei RLFV;
- la verifica della qualità (completezza e congruità) dei dati inseriti. Nello specifico, si valuta la presenza dei dati utili ai fini dell'identificazione completa del caso. Particolare attenzione deve essere dedicata alla sezione relativa al farmaco sospetto (indicazione della posologia e non solo dell'unità posologica, durata del trattamento, *dechallenge* e *rechallenge*, indicazione terapeutica del farmaco sospetto, ora di somministrazione, dose e numero di lotto per i vaccini, numero di lotto per i medicinali biologici);
- verifica della codifica delle ADR (mediante l'utilizzo del dizionario MedDRA) in base alla descrizione testuale della reazione;
- verifica del rispetto dei criteri di gravità delle ADR così come dettagliati nella Linea Guida per i RLFV.

Le verifiche settimanali devono prevedere al minimo:

- il monitoraggio in caso di esito non disponibile o di casi particolari (schede madre/figlio, abuso, misuso, uso *off label*, errore terapeutico, ecc.);
- il controllo dell'inserimento di informazioni aggiuntive (follow-up);
- nel caso di segnalazioni da studio provenienti da progetti di farmacovigilanza attiva, l'inserimento del nome dello studio nella sezione "Descrizione del caso" (o del campo specifico quando quest'ultimo sarà disponibile).

Le attività di controllo della qualità delle schede di segnalazione devono comprendere le modalità e le tempistiche di interazione con i RLFV in caso di lacune/incongruenze delle informazioni inserite in RNF, al fine di ricevere le informazioni mancanti o di chiarire quelle contraddittorie; tale procedura deve prevedere almeno due solleciti al RLFV, eventuali insuccessi devono essere opportunamente registrati, con relativa motivazione.

In considerazione del fatto che tra i compiti assegnati da AIFA ai CRFV è compreso il controllo qualitativo delle schede inserite nella RNF, con particolare riferimento alla completezza e all'accuratezza dei dati, come ribadito dalla Procedura operativa del 16 luglio 2018, scopo del presente progetto è stato di verificare l'efficienza del sistema di gestione delle segnalazioni da parte del CRFV della Lombardia nell'anno 2018, in termini di numero di schede incomplete/incorrette, tipi di dati mancanti/non corretti e andamento temporale di entrambi gli indicatori (confronto 2018 rispetto al 2017).

Metodi

Nell'ambito delle attività di controllo della qualità dei dati effettuate dal CRFV, sono state verificate le schede di segnalazione di sospette ADR gravi, riguardanti farmaci e vaccini, inserite dalla Lombardia nella RNF dal 01/01/2018 al 31/12/2018. Sono state escluse le segnalazioni provenienti dalla letteratura.

La normativa vigente richiede di porre particolare attenzione a definire la gravità della reazione segnalata in quanto, a seconda della gravità, cambia la tempistica di trasmissione elettronica delle schede alla banca dati Eudravigilance (EV). Una reazione è definita grave quando:

- è fatale;
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione;
- ha provocato invalidità grave o permanente;
- ha messo in pericolo la vita del paziente;
- ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita.

La reazione è grave anche quando:

- riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze. Per facilitare questa valutazione l'EMA ha pubblicato una lista di eventi considerati rilevanti (*Important Medical Event*, IME list), tra cui viene riportata la mancanza di efficacia per alcuni prodotti come farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini;
- si tratta di qualsiasi sospetta trasmissione di un agente infettante attraverso il medicinale;
- si tratta di una qualunque reazione riconducibile a:
 1. disturbi congeniti, familiari e genetici;
 2. neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi);
 3. infezioni e infestazioni.

L'analisi di completezza e correttezza ha riguardato i seguenti aspetti:

- codifica delle reazioni avverse (ADR);
- indicazione della gravità;
- esito della ADR e follow-up;
- dati relativi al farmaco sospetto (posologia, durata del trattamento, azioni intraprese, *rechallenge* indicazione terapeutica).

Tali dati sono rilevanti ai fini della valutazione del nesso di causalità tra farmaco sospetto ed evento avverso, compito specifico dei CRFV.

L'accesso alla RNF è stato effettuato presso il CRFV, in ottemperanza con la normativa inerente l'accessibilità e il trattamento dei dati in materia di farmacovigilanza.

Per l'estrazione e l'analisi dei dati è stato utilizzato l'applicativo web VigiSegn, piattaforma informatica realizzata nel 2010 che viene alimentato direttamente dalla RNF.

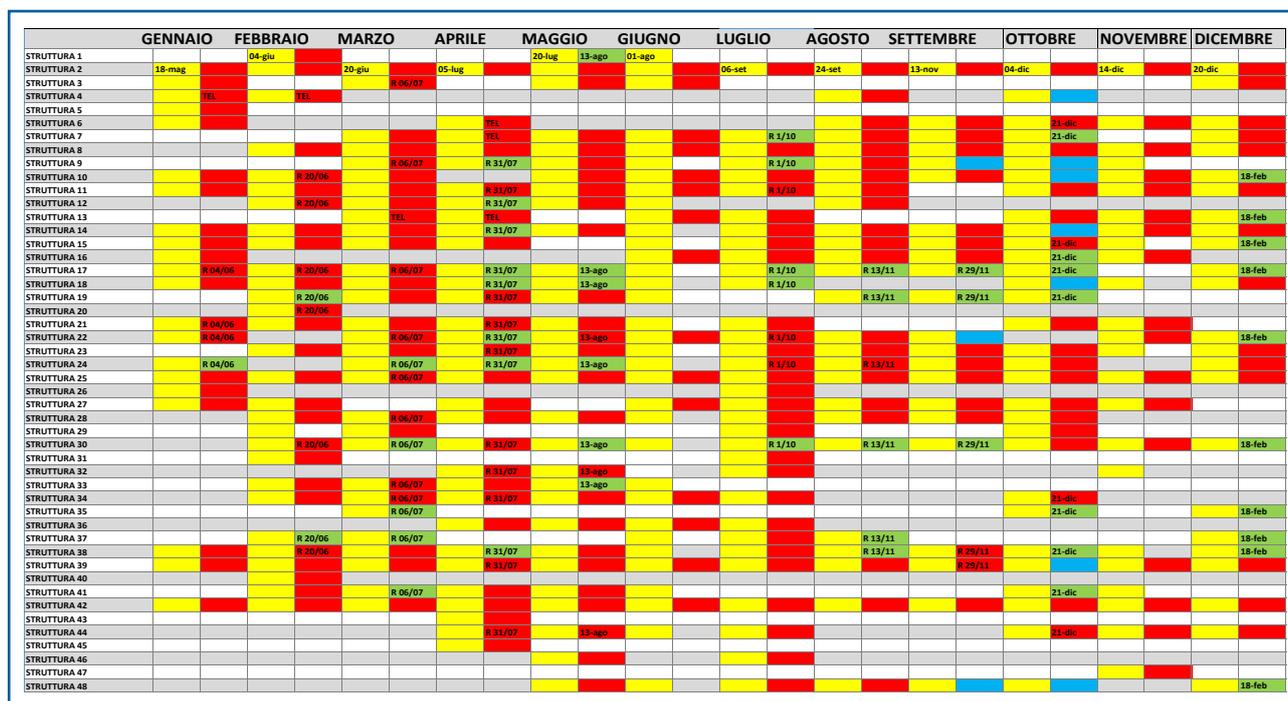


Figura 1 Contatti tramite e-mail tra il CRFV della Lombardia e i RLFV durante il 2018 distribuiti per mese e per struttura sanitaria.

Sulle schede non complete o non corrette, il CRFV ha effettuato mensilmente le richieste di recupero e di integrazione dei dati ai RLFV. Ciò è avvenuto attraverso l'invio di una mail "standardizzata" e tracciata attraverso un prospetto di seguito illustrato (**Figura 1**).

Per verificare l'efficienza del sistema di verifica della qualità, gli indicatori monitorati nell'anno 2018 sono stati il numero di schede mancanti dei dati (per cui è stata richiesta l'integrazione) e relativa quota percentuale sul totale delle schede, andamento temporale (confronto anni 2018/2017).

Risultati

Nel 2018, le strutture lombarde hanno inserito nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 13.361 segnalazioni, il 45,6% in più rispetto al 2017 (9176). Il 46% è rappresentato da segnalazioni gravi, mentre nel 2017 rappresentavano il 40% del totale (**Tabella 1**).

Tabella 1 Distribuzione delle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e 2018 suddivise per "Gravità".

	2017		2018	
	N. segnalazioni	% sul totale	N. segnalazioni	% sul totale
Non Gravi	5.242	57	7.182	54
Gravi	3.697	40	6.164	46
Non disponibile	237	3	15	0
TOTALE	9.176	100	13.361	100

La maggior parte di esse ha riportato come criterio di gravità "altra condizione clinicamente rilevante" (50,09%); al secondo posto "ospedalizzazione o il prolungamento di quest'ultima" (45,33%), "invalidità grave o permanente" rappresenta lo 0,44%, il "pericolo di vita" il 2,77% mentre le segnalazioni con criterio di gravità "decesso" sono state 84 (1,36%) (**Tabella 2**).

Tabella 2 Distribuzione delle segnalazioni gravi in Regione Lombardia nel 2018 suddivise per “Criterio di gravità”.

Criterio di gravità	N segnalazioni	% sul totale
Altra condizione clinicamente rilevante	3.088	50
Decesso	86	1
Invalità grave o permanente	25	0
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	2.794	45
Pericolo di vita	171	2
TOTALE	6.164	100

Per quanto riguarda l'esito della reazione avversa, nel 34,19% dei casi si è verificata la completa risoluzione dell'ADR segnalata e nel 43,42% si è assistito ad un miglioramento. In totale sono stati segnalati 88 casi con esito il decesso. Inoltre, rispetto allo scorso anno, è diminuita la percentuale di schede prive dell'informazione relativa all'esito: infatti nel 2017 questo dato manca nel 30% delle schede mentre nel 2018 nel 12% (**Figura 2**).

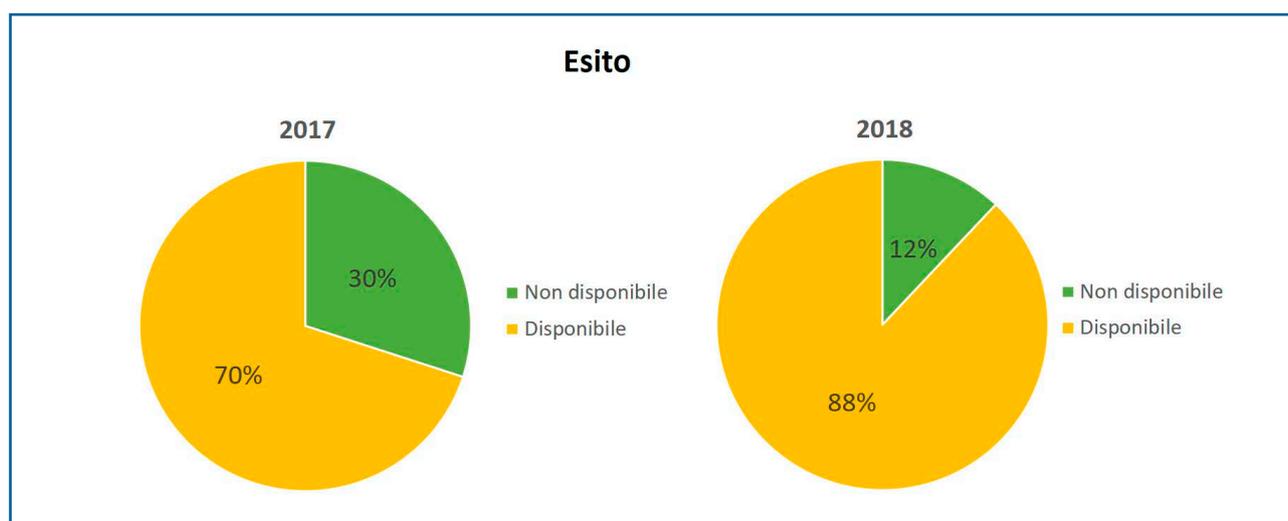


Figura 2 Distribuzione percentuale delle schede riportanti l'esito nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

I requisiti minimi per l'inserimento della scheda in RNF (segnalatore identificabile, paziente, reazione avversa e farmaco sospetto), come definiti nelle procedure operative del CRFV, non rendono esaustiva la valutazione del caso. Per stabilire correttamente il nesso di causalità tra farmaco sospetto ed evento avverso segnalato sono fondamentali anche altre informazioni relative al farmaco sospetto; ad esempio: indicazione terapeutica, durata del trattamento, posologia, azioni intraprese e *rechallenge*.

Indicazione terapeutica - È il motivo per cui il farmaco è stato somministrato. In Regione Lombardia nel 2018 risultano prive di questo dato il 10,12% del totale. Rispetto al 2017 questa percentuale è diminuita infatti era pari al 20,08% del totale delle segnalazioni inserite in RNF (**Figura 3**).

Durata del trattamento (data inizio e data fine terapia farmaco sospetto) - Il dato permette di valutare la correlazione temporale tra la data di insorgenza della reazione avversa e l'assunzione del farmaco, in particolar modo è importante la data di inizio della terapia. In Regione Lombardia nel 2018 il 24% delle schede di segnalazione inserite non riporta la data di inizio terapia del farmaco sospetto, mentre nel 2017 rappresentavano il 27% del totale (**Figura 4**). La data di fine terapia invece nel 2018 è presente nel 64% delle schede inserite), anche questo dato migliorato rispetto all'anno precedente (61%) (**Figura 5**).

Posologia - Il dato è utile per valutare se la dose somministrata sia corretta. In Regione Lombardia nel 2018 il 14% delle schede non presenta alcuna indicazione relativa alla posologia, quota in riduzione rispetto al 18% rilevato nel 2017 (**Figura 6**).

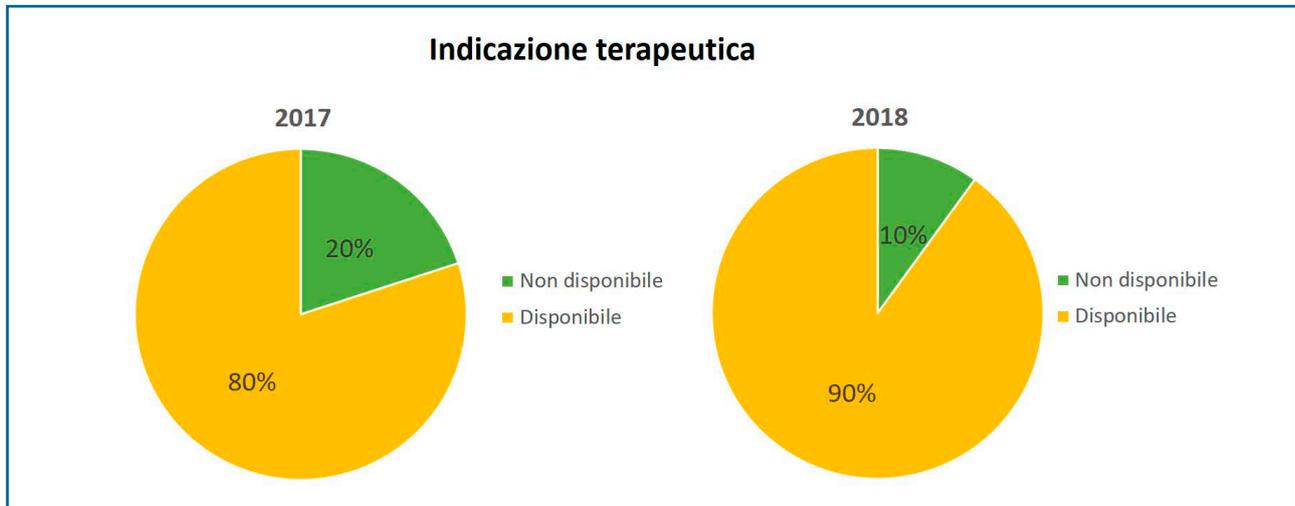


Figura 3 Distribuzione percentuale delle schede riportanti l'indicazione terapeutica del farmaco sospetto nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

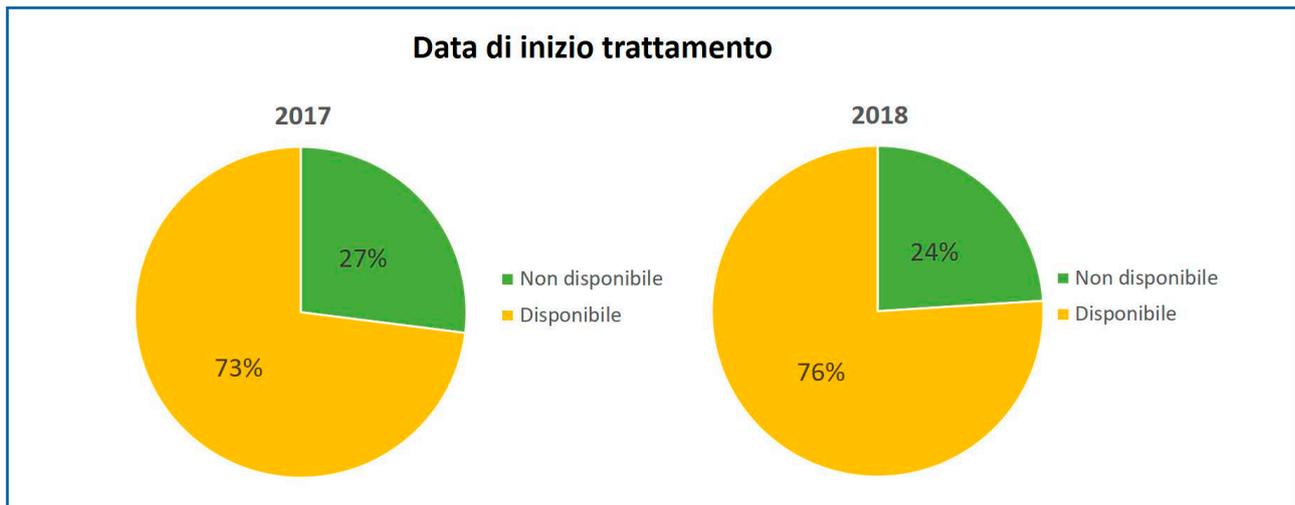


Figura 4 Distribuzione percentuale delle schede riportanti la data di inizio terapia del farmaco sospetto nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

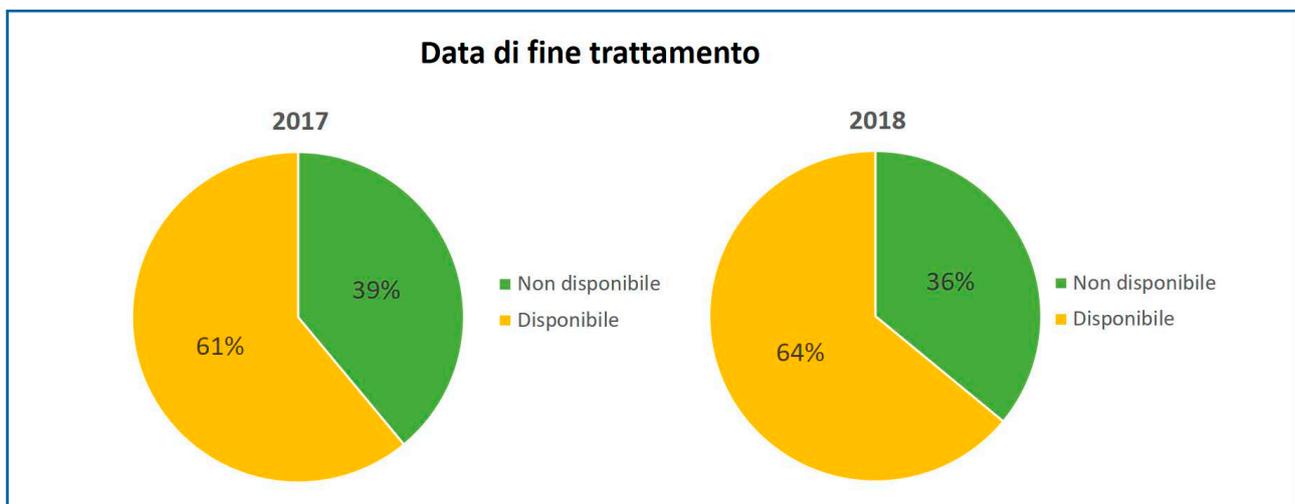


Figura 5 Distribuzione percentuale delle schede riportanti la data di fine terapia del farmaco sospetto nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

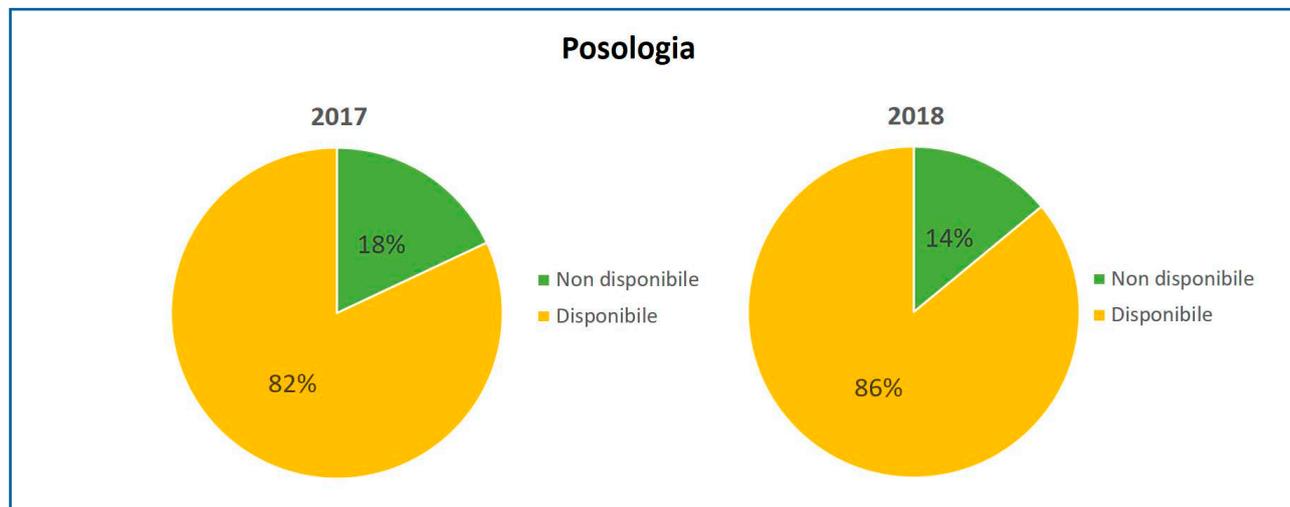


Figura 6 Distribuzione percentuale delle schede riportanti la posologia del farmaco sospetto nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

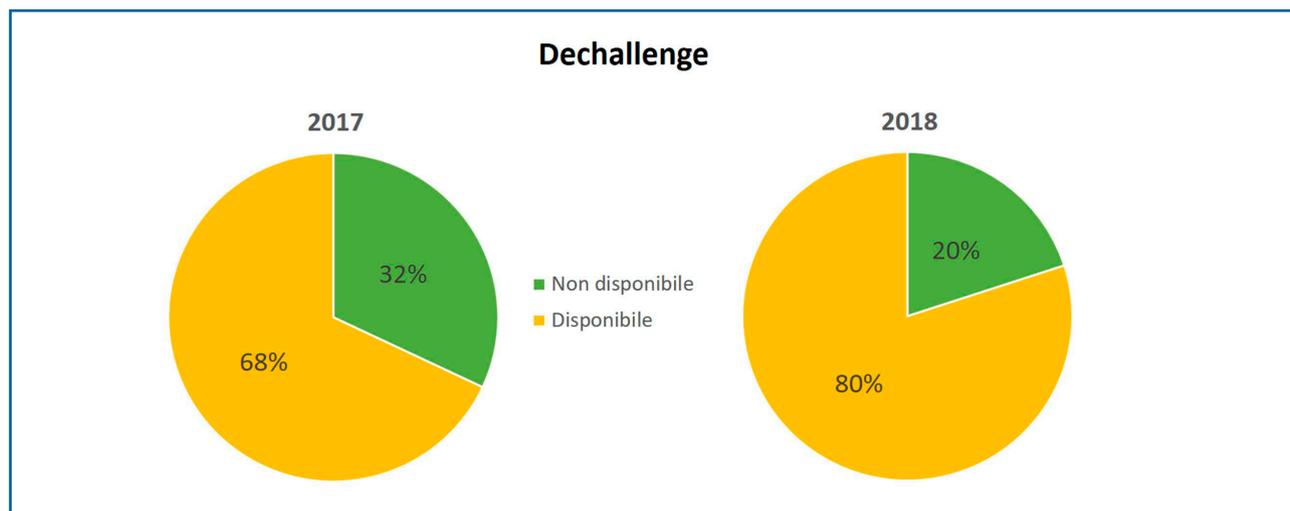


Figura 7 Distribuzione percentuale delle schede riportanti le azioni intraprese (tra cui anche il dechallenge) rispetto alla reazione del farmaco sospetto nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

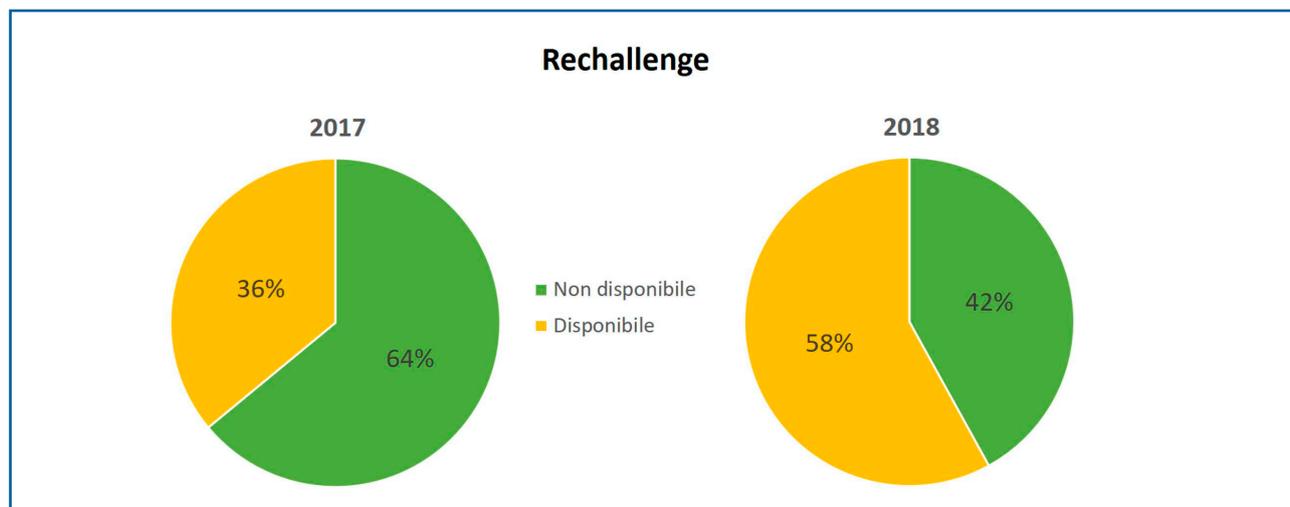


Figura 8 Distribuzione percentuale delle schede riportanti il rechallenge nelle segnalazioni in Regione Lombardia nel 2017 e nel 2018.

Dechallenge e rechallenge - Per definire correttamente la relazione di causalità tra farmaco sospetto e reazione avversa è importante avere a disposizione il dato riguardante le azioni intraprese, tra cui il *dechallenge* (sospensione del farmaco) e l'eventuale miglioramento che ne è conseguito. Questo dato risulta non disponibile nel 2018 nel 20% del totale, in riduzione rispetto al 32% del totale rilevato nel 2017 (**Figura 7**). Altrettanto importante risulta poter disporre dell'informazione sul *rechallenge* (risomministrazione del farmaco dopo sospensione) e sull'eventuale ricomparsa della reazione avversa. Questo dato risulta non disponibile nel 2018 nel 42% del totale, anch'esso in riduzione rispetto al 64% del totale rilevato nel 2017 (**Figura 8**).

Le schede di segnalazione appartenenti alle strutture della Regione Lombardia e inserite nel 2018 che riportano tutti questi dati sono il 36.25% del totale. Anche questo risulta migliorato rispetto all'anno precedente dove solo 22.08% delle segnalazioni risultano complete dei dati analizzati (**Tabella 3**).

Tabella 3 Percentuali segnalazioni complete dei dati richiesti dalle POS AIFA nel 2017 e nel 2018.

	2017		2018	
	N. segnalazioni	% sul totale	N. segnalazioni	% sul totale
COMPLETE	2.179	22	5.341	36
TOTALE	9.868		14.732	

Discussione

La verifica di qualità effettuata dal CRFV si dimostra un'attività utile ed efficiente, in quanto consente, grazie alla collaborazione dei Responsabili locali di Farmacovigilanza, la riduzione della quota di segnalazioni non corrette o incomplete. Infatti le schede inserite nel 2018 nella RNF da parte delle strutture ospedaliere e territoriali appartenenti alla Regione Lombardia sono risultate decisamente più complete rispetto a quelle inserite nel 2017. Le richieste di integrazione effettuate mensilmente hanno quindi contribuito al miglioramento delle informazioni sui farmaci sospetti delle schede di segnalazione e di conseguenza il nesso di causalità, effettuato col l'Algoritmo di Naranjo, è stato valutato meglio.

È importante migliorare nel tempo la qualità delle segnalazioni provenienti dalla nostra Regione affinché possano essere più facilmente individuabili eventuali segnali di allarme. Tuttavia, considerando il numero elevato di segnalazioni, sono opportuni continui monitoraggi e attività formative volte a migliorare la qualità dei dati inseriti. Il sistema di segnalazione spontanea in Lombardia, analogamente a quanto avvenuto su scala nazionale, ha superato nell'ultimo decennio i principali "gold standard" individuati dall'OMS come sintomi di efficienza di un sistema di segnalazione e rilevazione tempestiva di possibili "segnali": numerosità pari a 300 segnalazioni/anno per milione di abitanti, di cui almeno il 30% delle segnalazioni relative ad eventi gravi e almeno il 10% delle segnalazioni effettuate da medici. Accanto agli standard numerici, nel tempo si è dato progressivo valore agli aspetti "qualitativi" della segnalazione, che deve contenere un set di informazioni essenziali per valutare ogni singolo caso in modo accurato e completo. Il presente studio ha dimostrato l'efficacia di un sistema di "feed-back informativo e di richiamo" dei RLFV sulle informazioni discrepanti e/o mancanti ai fini di consentire una compilazione più corretta e completa delle schede di segnalazione, implementato dal CRFV lombardo anche in ottemperanza alle Procedure operative dei CRFV emanate da AIFA nel 2018.

Un possibile sviluppo futuro riguarda la verifica di fattori in grado di influenzare il livello di qualità delle segnalazioni (sugli indicatori analizzati), tra cui: fonte del segnalatore (diversa professionalità), struttura di appartenenza del RLFV (ATS/ASST), tipologia di farmaci sospettati (di recente immissione in commercio/da tempo sul mercato), tipo di ADR segnalate (generiche, specifiche, gravi/non gravi).

Bibliografia

- [1] Committee on Safety of Drugs (1971). Report for 1969 and 1970. London: HMSO.
- [2] Molokhia M, Tanna S, Bell D. Improving reporting of adverse drug reactions: Systematic review. Clin Epidemiol. 2009; 1: 75-92.
- [3] <http://www.farmacovigilanza.org>
- [4] Gazzetta Ufficiale No. 143 del 23/06/2015.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2016-2017

MONITORAGGIO DELLE REAZIONI AVVERSE DA VACCINO NELL'ASL NOVARA E IN ITALIA

Monitoring of adverse reactions from vaccines in the Novara Local Health Unit and in Italy

Laura Andorlini, Luisella Ferrari¹, Anna Maria Tinebra¹, Damiano Mones²

Progetto di stage svolto presso

¹S.C. Farmacia Ospedaliera del P.O. Borgomanero ASL Novara

²Servizio Igiene e Sanità Pubblica ASL Novara

Keywords

Vaccine
Vaccinovigilance
Adverse reactions
AEFI
RNF

Abstract

Background Vaccines are biological medicinal products, whose aim is to prevent one or more infectious diseases by stimulating the immune system and the consequent acquisition of so-called active immunity. The activities related to the collection, evaluation, analysis and communication of Adverse Events Following Immunization (AEFI) and any other problem inherent to vaccinations are called Vaccinovigilance. It is therefore a useful tool for constantly monitoring the efficacy and tolerability of vaccines, even after approval and marketing.

Aim To identify vaccines with the highest number of adverse reactions as reported in a three-year period (2016-2018); to evaluate the most common adverse drug reactions (ADRs); to estimate the influence of the variable "sex" in the onset of these ADRs in Novara Local Health Unit (LHU) and to compare the local data with the national data from National Pharmacovigilance Network (RNF) in the same period.

Methods We searched the RNF database for adverse reactions related to vaccines using the keyword "J07" based on the ATC classification, in the time period from 01/01/2016 to 31/12/2018. We then compared the results from Novara LHU and the national territory using System Organ Class (SOC) classification.

Results Collected data showed that Bexsero was the vaccine with the most spontaneous reports both in Novara LHU and in Italy. The most represented items from SOC classification were "General disorders and administration site conditions", "Skin and subcutaneous tissue disorders" and "Nervous system disorders". The variable "sex" was found to be irrelevant.

Conclusions Vaccines are an invaluable resource for protection of individual and collective health. Despite of the reduction trend of ADR reports in Novara LHU, an increase of AEFI reports was found. The evaluation of AEFI reports by year shows a relevant increase after the law 119/2017, which established some vaccinations as mandatory. The future goals could be to draw the attention of physicians to the importance of reporting suspect AEFI to vaccines to the local Pharmacovigilance manager not only for rare or uncommon reactions, but also for those already known and reported on the vaccine's labels.

Introduzione

I vaccini sono medicinali biologici che hanno lo scopo di prevenire una o più malattie infettive attraverso la stimolazione del sistema immunitario (produzione di anticorpi, attivazione di specifiche cellule) e la conseguente acquisizione dell'immunità attiva. Le sostanze attive dei vaccini sono rappresentate da:

- microrganismi (batteri o virus interi) opportunamente inattivati o uccisi in maniera tale da stimolare il sistema immunitario senza causare la malattia;
- antigeni, parti specifiche dei microrganismi che sono coinvolte direttamente nella risposta del sistema immunitario a quel patogeno;
- tossine, sostanze prodotte dal microrganismo stesso e coinvolte nel meccanismo con cui quel patogeno determina la malattia, rese sicure ed efficaci attraverso il processo di produzione del vaccino.

Oltre alla componente attiva, alcuni vaccini contengono nella loro composizione sostanze adiuvanti, cioè in grado di facilitare un'adeguata risposta del sistema immunitario con minori quantità di antigene o sostanze conservanti e/o stabilizzanti che sono necessarie a mantenere inalterate le caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche dei prodotti [1].

Classificazione dei vaccini

In base al tipo di componente attiva da cui sono formati, i vaccini si distinguono in:

- vaccini vivi attenuati, prodotti a partire da microrganismi resi non patogeni;
- vaccini inattivati, prodotti a partire da microrganismi uccisi tramite esposizione al calore oppure con specifiche sostanze;
- vaccini ad antigeni purificati, prodotti attraverso raffinate tecniche di purificazione di quelle componenti del batterio o del virus che interagiscono con l'organismo;
- vaccini ad anatossine/tossoidi, prodotti nella maggior parte dei casi da quelle proteine rilasciate dal microrganismo (tossine) che sono in grado di determinare la malattia;
- vaccini a DNA ricombinante (biotecnologici), prodotti a partire dalle porzioni del DNA dei microrganismi che codificano per un determinato antigene attraverso un procedimento biotecnologico.

Inoltre, i vaccini possono essere differenziati, a seconda di quante componenti attive contengono:

- vaccini monocomponenti o monovalenti (un solo antigene), in grado di prevenire una sola malattia;
- vaccini multicomponenti o multivalenti (più antigeni) per la prevenzione di più malattie con una sola somministrazione [2].

Ruolo dei vaccini

I vaccini rientrano fra le strategie di prevenzione primaria delle malattie infettive prevenibili, ovvero vengono somministrati in soggetti a rischio di esposizione a un determinato microrganismo prima che questa esposizione avvenga, per evitare che la malattia si manifesti nel peggiore dei modi. Alcuni vaccini (es. il vaccino per il tetano o per la rabbia) vengono utilizzati anche come strategia di prevenzione secondaria, cioè dopo che si è venuti a contatto con l'agente patogeno (profilassi post-esposizione), per limitare la gravità della malattia. La profilassi post-esposizione rappresenta comunque una procedura di emergenza e non sostituisce la vaccinazione primaria che rappresenta la strategia di prima scelta. Alcuni vaccini rappresentano inoltre una forma di prevenzione contro alcuni tipi di tumore di origine infettiva (es. vaccinazioni antivirale dell'epatite B e anti-papillomavirus umano prevengono rispettivamente il carcinoma epatico da cronicizzazione del virus dell'epatite B e i tumori del collo dell'utero e dell'ano [3]).

Meccanismo d'azione dei vaccini

I vaccini inducono una risposta del sistema immunitario nella persona vaccinata, chiamata immunizzazione, simile a quella causata dall'infezione naturale o più in generale dal contatto con il virus o il batterio presente in natura, senza innescare i meccanismi che sono alla base dei segni e dei sintomi della malattia naturale. Per immunità attiva si intende quel processo attraverso il quale il nostro sistema immunitario impara a riconoscere i microrganismi e a rispondere alla loro presenza in maniera rapida ed efficace al fine di neutralizzarne gli effetti nocivi. Affinché si realizzi in maniera appropriata, per alcuni vaccini, principalmente per i vaccini inattivati, è necessario fare dei richiami, ovvero ripetere la somministrazione a distanza di tempo. Il numero di richiami necessari e la frequenza con cui vengono effettuati dipendono dalle caratteristiche sia del vaccino che dell'agente patogeno.

I vaccini forniscono vari livelli di protezione a seconda della patologia che vogliono prevenire. Per le malattie non trasmissibili da uomo a uomo (es. tetano), i vaccini garantiscono la protezione della persona vaccinata (protezione individuale); per quelle trasmissibili da uomo a uomo (es. morbillo), i vaccini non solo proteggono la persona vaccinata, ma garantiscono la protezione della comunità, riducendo la diffusione di malattie trasmissibili all'interno di una popolazione e creando quella che viene definita immunità di gregge o di gruppo. Se il numero di persone immuni supera un valore soglia si interrompe la trasmissione e questo si verifica prima del raggiungimento di una copertura vaccinale del 100%. La percentuale di individui immuni in una popolazione sopra la quale una malattia non si propaga è la cosiddetta soglia dell'immunità di gregge. Questa percentuale varia a seconda di una serie di fattori tra cui la virulenza e la trasmissibilità di un determinato agente infettivo, l'efficacia e la copertura complessiva del vaccino e la copertura vaccinale della popolazione a rischio [4].

La Vaccinovigilanza

La Vaccinovigilanza è definita come l'insieme di attività connesse alla raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli AEFI (*Adverse Events Following Immunization*, ovvero eventi avversi dopo immunizzazione) e di ogni altro problema inerente alle vaccinazioni. Tra queste, una delle principali attività è la sorveglianza delle segnalazioni spontanee di sospetti AEFI o vigilanza passiva. La Vaccinovigilanza rappresenta, pertanto, uno strumento utile per monitorare l'uso sicuro dei vaccini, in quanto permette, anche dopo l'approvazione e l'immissione in commercio del prodotto medicinale, di controllarne costantemente efficacia e tollerabilità.

Allo scopo di gestire in maniera ottimale questo insieme complesso di attività, l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha istituito, con Determina del 30 luglio 2014, un Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza, costituito da rappresentanti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità e dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e di Prevenzione. Gli obiettivi del gruppo sono la gestione e l'approfondimento di eventuali segnali provenienti dalle segnalazioni di sospetti AEFI inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), l'approfondimento di argomenti rilevanti in ambito regolatorio o scientifico, la produzione e divulgazione di documenti utili per la gestione post-marketing dei vaccini (guide o linee di indirizzo) [5].

Legge 119/2017

In seguito all'approvazione della Legge 31 luglio 2017 n. 119, frutto della conversione del decreto-legge 7 giugno 2017 n. 73 "Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale", è in uso il Calendario vaccinale nazione 2017-2019 (**Figura 1**) che comprende un elenco di vaccinazioni obbligatorie e gratuite e quelle a offerta gratuita e facoltative per i minori di età compresa tra zero e sedici anni e i minori stranieri non accompagnati [6].

Figura 1 Calendario vaccinale nazionale 2017-2019 adottato dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) [7].

Vaccino	0 gg-30 gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	>64 anni
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa***		1dose dTPa****ogni 10 anni		
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV				
Epatite B	EnB-EnB*	Ep B		Ep B			Ep B							
Hib		Hib		Hib			Hib							
Pneumococco		PVC		PVC			PVC							PVC+PPSV
MPRV								MPRV		MPRV				
MPR								oppure MPR +		oppure MPR +				
Varicella								V		V				
Meningococco C								Men C'			Men ACWY coniugato			
Meningococco B**		Men B	Men B		Men B			Men B						
HPV											HPV ² -3dosi in funzione di età e vaccino			
Influenza														1 dose anno
Herpes Zooster														1 dose#
Rotavirus		Rotavirus 2-3 dosi a seconda del tipo di vaccino												

Legenda

IPV	vaccino antipolio inattivato	PPSV	vaccino pneumococcico polisaccaridico
Ep B	vaccino contro il virus dell'epatite B	MenC	vaccino contro il meningococco C coniugato
Hib	vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae tipo B	MenB	vaccino contro il meningococco B
DTPa	vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare	HPV	vaccino contro il papillomavirus
dTPa	vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare, formulazione per adulti	Influenza	vaccino contro l'influenza stagionale
dTPa-IPV	vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare e polio inattivato, formulazione per adulti	Rotavirus	vaccino contro i rotavirus
MPRV	vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella		
MPR	vaccino trivalente per morbillo, parotite e rosolia		
V	vaccino contro la varicella		
PCV	vaccino pneumococcico coniugato		

co-somministrazione (sfondo giallo)
somministrazione in seduta separata (sfondo blu)

*) Nei figli di madri HBsAg positive, somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche, la prima dose di vaccino. Il ciclo va completato con la 2a dose a distanza di 4 settimane dalla prima; a partire dalla 3° dose, che deve essere effettuata dal 61° giorno, si segue il calendario con il vaccino combinato esavalente

**) La terza dose va somministrata ad almeno 6 mesi di distanza dalla seconda.

**) La quarta dose, l'ultima della serie primaria, va somministrata nel 5°-6° anno di età. È possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTPa) a condizione che i genitori siano adeguatamente informati dell'importanza del richiamo all'adolescenza e che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale.

****) I successivi richiami vanno eseguiti ogni 10 anni.

*****) In riferimento ai focolai epidemici degli scorsi anni, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia di età (catch-up) anche una ricerca attiva dei soggetti non vaccinati (map-up).

∇) Dose singola. La vaccinazione contro il meningococco C viene eseguita per coorte a 13°-15° mese di vita. Per la seconda coorte a 12-14 anni, si raccomanda che una dose di vaccino Men ACWY coniugato sia effettuata sia ai soggetti mai vaccinati in precedenza, sia ai bambini già immunizzati nell'infanzia con Men C o Men ACWY. Nei soggetti a rischio la vaccinazione contro il meningococco C può iniziare dal terzo mese di vita con tre dosi complessive, di cui l'ultima, comunque, dopo il compimento dell'anno di vita.

*) Somministrare due dosi a 0 e 6 mesi (vaccino bivalente tra 9 e 14 anni; vaccino quadrivalente tra 9 e 13 anni); tre dosi ai tempi 0, 1, 6 (bivalente) o 0, 2, 6 mesi (quadrivalente) nelle età successive.

#) Somministrazione raccomandata a una coorte di soggetti di 65 anni di età.

La differenza sostanziale con il calendario vaccinale precedente è rappresentata dall'aumento del numero delle vaccinazioni obbligatorie, passate da 4 a 10, somministrate ai minori di età compresa tra zero e sei anni (Figura 2). Le vaccinazioni obbligatorie sono un requisito fondamentale per l'ammissione all'asilo nido e alle altre scuole dell'infanzia. Nel caso di inadempimento delle vaccinazioni per i minori tra 6 i 16 anni, sono previste sanzioni pecuniarie. Sono esonerati dall'obbligo di vaccinazione i soggetti immunizzati naturalmente perché hanno già contratto la malattia e i soggetti che si trovano in specifiche condizioni cliniche documentate dal medico di medicina generale o dalla pediatra.

L'obbligatorietà per le ultime quattro vaccinazioni dell'elenco (n. 7-8-9-10, Figura 2) è soggetta a revisione ogni tre anni in base ai dati epidemiologici raccolti e alle coperture vaccinali raggiunte. Inoltre, ad offerta attiva e gratuita, da parte delle Regioni e Province autonome, ma senza obbligo, sono le vaccinazioni: anti-meningococcica B, anti-meningococcica C, anti-pneumococcica e anti-rotavirus.

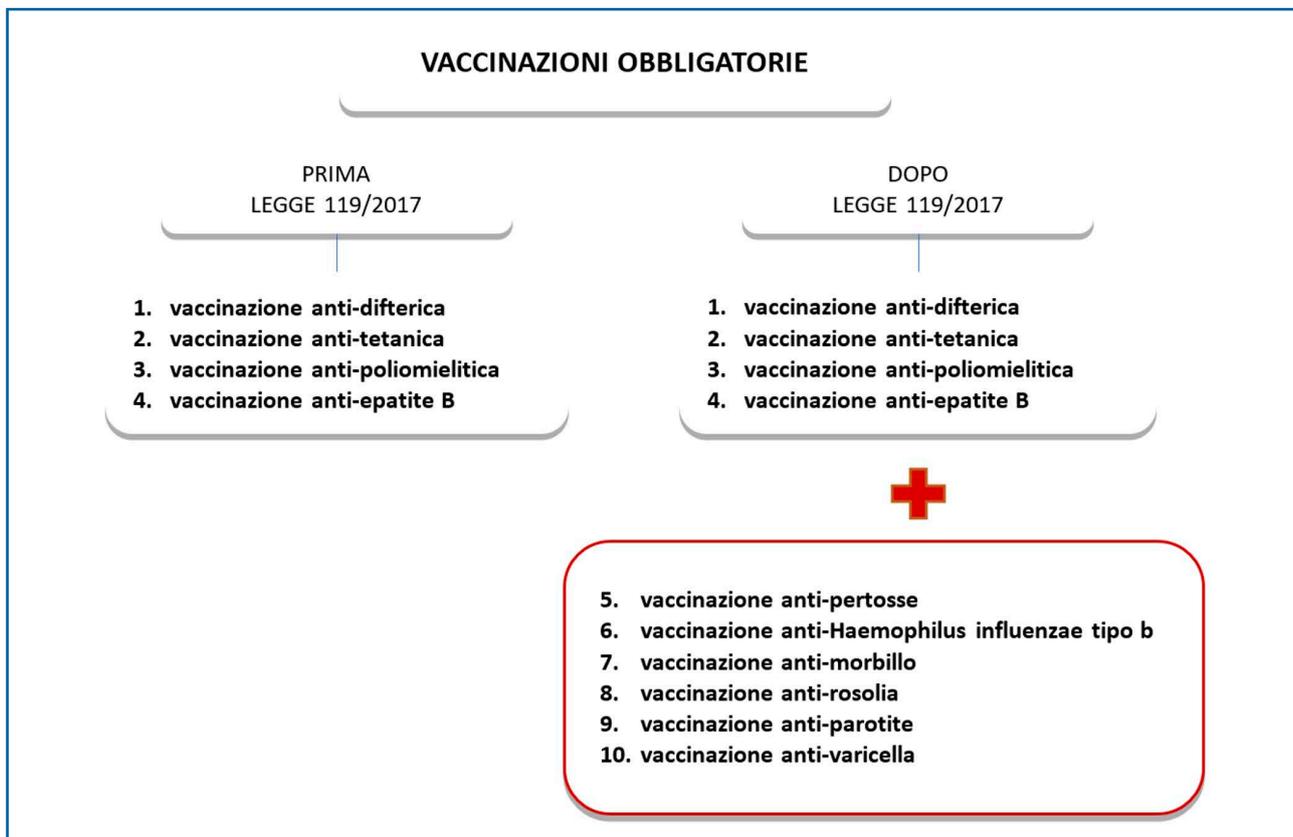


Figura 2 Rappresentazione delle principali differenze introdotte dalla Legge 119/2017.

L'ASL di Novara (NO) comprende 348.515 abitanti e si colloca nel territorio della regione Piemonte; essa offre a titolo gratuito anche le vaccinazioni facoltative, compreso il vaccino anti-papilloma virus, per i minori di età compresa tra zero e sedici anni, seguendo per la somministrazione le specifiche indicazioni del Calendario vaccinale Nazionale 2017-2019 [6].

Obiettivi del progetto

Gli obiettivi di questo progetto sono stati:

- identificare i vaccini con il maggior numero di reazioni avverse al farmaco (*Adverse Drug Reaction*, ADR) segnalate in un periodo di tre anni (2016-2018);
- descrivere la frequenza dei più comuni AEFI;
- valutare l'influenza della variabile genere nell'insorgenza di questi AEFI; su scala locale ASL NO e su scala nazionale per confrontare i dati raccolti nello stesso arco temporale.

Metodi

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccini nella RNF sono state ricercate sulla base della classificazione ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification*) "J07" (Farmaci antinfettivi ad uso sistemico - Vaccini). Il periodo temporale considerato era il triennio dall'1 gennaio 2016 al 31 dicembre 2018. Prima sono stati ricercati nella banca dati RNF gli AEFI provenienti dall'ASL NO, poi tutte quelli riportati in Italia. I casi estratti sono stati analizzati come segue: inizialmente, è stato applicato come filtro il nome commerciale di ciascun vaccino sul mercato nel triennio, ottenendo il numero di reazioni inserite per ciascuno di essi. Successivamente è stata applicata come filtro la classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC) ottenendo i principali apparati colpiti da AEFI. Infine, è stata applicata come filtro la variabile "genere" per valutarne l'influenza nell'insorgenza di AEFI. Le analisi hanno confrontato i dati raccolti dall'ASL NO e sul territorio nazionale.

Risultati e discussione

Le segnalazioni di sospette ADR inserite nella RNF [8] nel triennio 2016 – 2018 da tutto il territorio nazionale sono state 167.080, di cui 18.140 relative ai vaccini. Nello stesso periodo di tempo sono state inserite dall'ASL NO nella RNF 687 segnalazioni di cui 57 relative ai vaccini (**Tabella 1**). La **Figura 3** mostra la percentuale degli AEFI sulle ADR totali nell'ASL NO e sul territorio nazionale.

Nell'ASL NO nel triennio considerato, le segnalazioni da AEFI hanno mostrato un aumento costante, nonostante il decremento del numero totale di segnalazioni riscontrato nel 2018. Pertanto, nell'anno 2018 il rapporto AEFI/ADR totali è risultato fortemente incrementato. A livello nazionale, sebbene sia stato osservato un incremento sia delle ADR totali che degli AEFI, nel 2018 si è riscontrato un lieve decremento del rapporto, dal momento che le segnalazioni di AEFI non hanno manifestato un aumento paragonabile a quello delle segnalazioni di ADR.

Tabella 1 Segnalazioni complessive e per vaccini nell'ASL NO/ e sul territorio nazionale divise per anni.

	ASL NO		Territorio nazionale	
	AEFI	ADR totali	AEFI	ADR totali
2016	5	274	4729	48.373
2017	21	259	6476	54.249
2018	32	154	6935	64.457
Totale	57	687	18.140	167.080

La **Figura 4** mostra il tasso di segnalazione di reazione ai vaccini per 100.000 abitanti, per ciascun anno del triennio in esame. Dall'osservazione dei dati emerge un incremento del tasso di segnalazioni di AEFI per 100.000 abitanti sia a livello dell'ASL NO che sul territorio nazionale.

I vaccini coinvolti nelle 57 segnalazioni erano 67; 47 AEFI sono stati attribuiti a un solo vaccino sospetto, 6 AEFI a due vaccini sospetti e 4 AEFI a tre vaccini sospetti. Ogni segnalazione può riguardare più di un vaccino come sospetto, dal momento che più di un vaccino può esser somministrato in un'unica seduta. Il 89,5 % delle segnalazioni è stato classificato come "non grave", il restante 8,51% è stato ritenuto "grave"; distinguendo tra i diversi criteri di gravità, nel 50% dei casi era riportata ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione, nel 16,6% invalidità grave o permanente, mentre nel 33,3% altra condizione clinicamente rilevante.

I dati riguardanti i vaccini coinvolti nelle segnalazioni nell'ASL NO sono stati riportati in ordine decrescente in **Tabella 2**. Nella **Tabella 3** sono riportati i vaccini maggiormen-

Figura 3 Rappresentazione della percentuale degli AEFI sulle ADR totali.

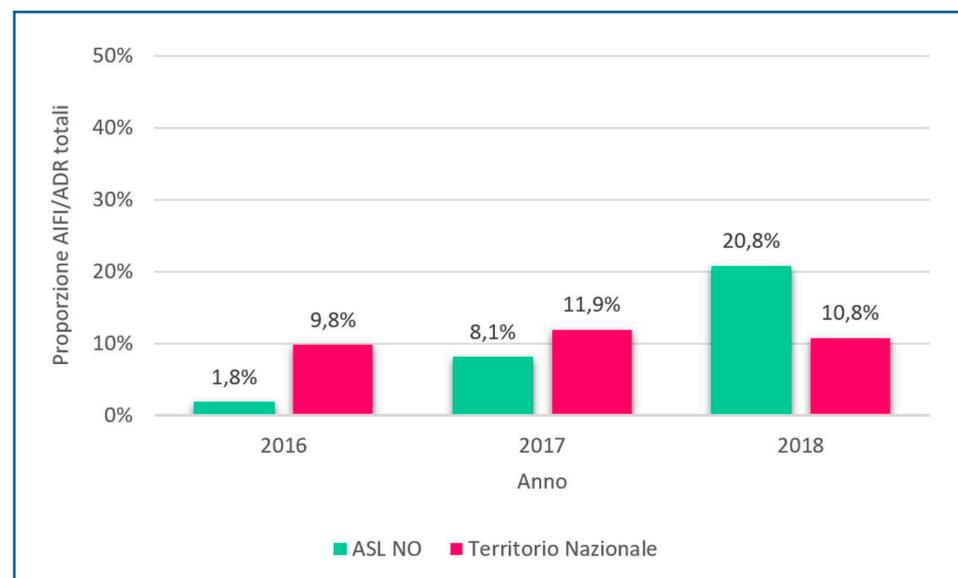
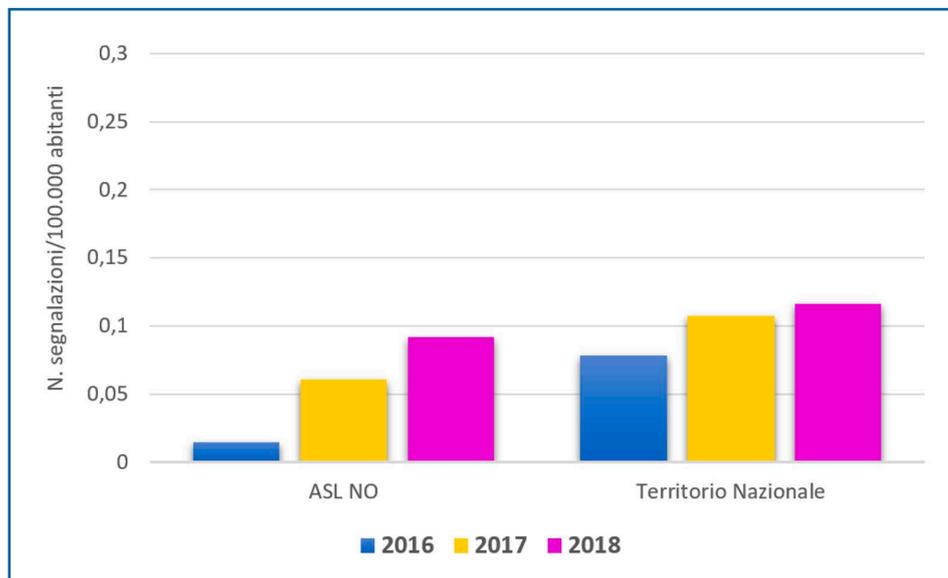


Figura 4 Rappresentazione del tasso di segnalazione di reazione ai vaccini per 100000 abitanti nel triennio 2016-2018.



te coinvolti nelle segnalazioni di AEFI a livello italiano. Dal confronto tra i dati relativi all'ASL NO e i dati nazionali raccolti, emerge che il vaccino per cui sono state inserite il maggior numero di ADR è stato Bexsero. A seguire, con percentuali diverse, Infanrix Hexa, Prevenar -13, Priorix Tetra e M-M-RVaxpro. È evidente una differenza nel numero di segnalazioni per sospetti AEFI nell'ASL NO tra vaccini batterici (b) (47,8%), vaccini virali (v) (35,2%) e vaccini batterici e virali in associazione (b/v) (17,0%). La stessa evidenza è presente a livello nazionale dove le segnalazioni per sospette ADR per vaccini batterici, virali e vaccini in associazione sono rispettivamente il 52,3%, 28,9% e 18,8%.

Tabella 2 Dati relativi alle segnalazioni di sospette AEFI per ciascun vaccino nell'ASL NO

VACCINI	N. SEGNALAZIONI ASL NO (%)
BEXSERO (b)	19 (33,3%)
INFANRIX HEXA (b/v)	6 (10,5%)
M-M-RVAXPRO (v)	5 (8,8%)
PREVENAR-13 (b)	5 (8,8%)
PRIORIX TETRA (v)	5 (8,8%)
MENVEO (b)	4 (7,0%)
ROTARIX (v)	4 (7,0%)
GARDASIL 9 (v)	3 (5,3%)
POLIOINFANRIX (b/v)	3 (5,3%)
VAXIGRIP TETRA (v)	3 (5,3%)
CERVARIX (v)	2 (3,5%)
BOOSTRIX (b)	1 (1,8%)
DIFTETALL (b)	1 (1,8%)
ENGERIX B (v)	1 (1,8%)
INFLUVAC S (v)	1 (1,8%)
HIBERIX (b)	1 (1,8%)
PNEUMOVAX (b)	1 (1,8%)
SYNFLORIX (b/v)	1 (1,8%)
TETRAVAC (b/v)	1 (1,8%)
(b) 32 (47,8%)	(v) 24 (35,2%)
	(b/v) 11 (17,0%)

b: vaccino batterico; v: vaccino virale; b/v: vaccino batterico e virale in associazione.

Tabella 3 Dati relativi alle segnalazioni di sospette AEFI da vaccino sul territorio nazionale.

VACCINO	N. SEGNALAZIONI Territorio nazionale (%)	
BEXSERO (b)	5294 (29,2%)	
INFANRIX HEXA (b/v)	3202 (17,7%)	
PREVENAR-13 (b)	3175 (17,5%)	
PRIORIX TETRA (v)	2570 (14,2%)	
M-M-RVAXPRO (v)	1142 (6,3%)	
HAVRIX BB (v)	936 (5,2%)	
NIMENRIX (b)	681 (3,8%)	
ROTARIX (v)	633 (3,5%)	
MENVEO (b)	496 (2,7%)	
HEXYON (b)	464 (2,6%)	
GARDASIL 9 (v)	418 (2,3%)	
VARIVAX (v)	390 (2,2%)	
POLIOINFANRIX (b/v)	393 (2,2%)	
BOOSTRIX (b)	374 (2,1%)	
POLIOBOOSTRIX (b/v)	374 (2,1%)	
MENJUGATE (b)	315 (1,7%)	
PNEUMOVAX (b)	245 (1,4%)	
ALTRO	3013 (16,6%)	
(b) 11044 (52,3%)	(v) 6089 (28,9%)	(b/v) 3969 (18,8%)

b: vaccino batterico; v: vaccino virale; b/v: vaccino batterico e virale in associazione.

In **Figura 5** e in **Figura 6** sono riportate le SOC maggiormente interessate da AEFI rilevati rispettivamente nella ASL NO e sul territorio nazionale. Analizzando le SOC, si osserva che quella più frequentemente riportata è stata “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione”, seguita da “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” e “Patologie del sistema nervoso”, sia per l’ASL NO che a livello nazionale. Una netta differenza era evidente per la SOC “Disturbi psichiatrici”, che risulta avere una percentuale più alta sul territorio nazionale rispetto alla ASL NO. Per quanto riguarda “Patologie del tessuto muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo”, “Patologie vascolari” e “Infezioni ed infestazioni” è stata osservata invece una percentuale più alta nell’ ASL NO rispetto al territorio nazionale. Per tutti gli altri apparati interessati da AEFI, è stata riscontrata una maggiore similitudine.

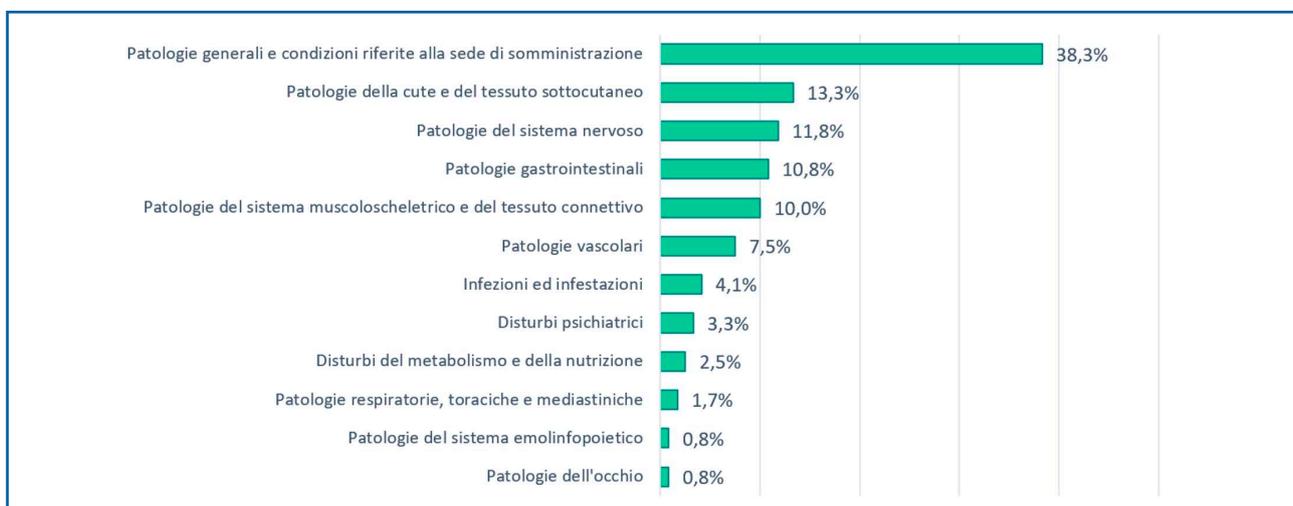
**Figura 5** Distribuzione delle segnalazioni per apparato colpito (SOC) nell’ASL NO.



Figura 6 Distribuzione delle segnalazioni per apparato colpito (SOC) sul territorio nazionale.

Analizzando per apparati più colpiti (**Tabella 4**), gli AEFI, riportati mediante *Preferred Term* (PT), per “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione”, si osserva che, sia nell’ASL NO che a livello nazionale, il PT più segnalato è stato la piresia. Per la SOC “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” a livello dell’ASL NO prevaleva come AEFI il prurito, mentre a livello nazionale l’eruzione cutanea; nel caso della SOC “Patologie del sistema nervoso” il PT più frequente era la cefalea in entrambi.

Tabella 4 AEFI indicati mediante PT, suddivisi per le tre SOC più riportate.

SOC	ASL NO		Territorio nazionale	
	PT	%	PT	%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piresia	13,3	Piresia	19,9
	Edema in sede d’iniezione	4,8	Iperpiresia	5,9
	Brividi	3,3	Dolore	2,6
	Esantema	2,5	Pianto	2,6
	Dolore	1,7	Dolore in sede di vaccinazione	1,6
	Iperpiresia	1,7	Dolore in sede di iniezione	1,4
	Dolore ascellare	1,7	Eritema in sede di iniezione	1,2
	Dolore in sede di iniezione	1,7	Gonfiore in sede di vaccinazione	1,0
	Pianto	0,8	Astenia	1,0
	Malessere	0,8	Reazione locale	0,8
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	2,5	Rash	2,9
	Pomfi	1,7	Eritema	1,6
	Dermatite	1,7	Orticaria	1,5
	Orticaria	1,7	Prurito	0,8
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	3,3	Cefalea	1,6
	Tremori	1,7	Sonnolenza	1,5
	Convulsioni febbrili	1,7	Convulsione febbrile	0,7
	Ipertonia	0,8	Ipotonia	0,6

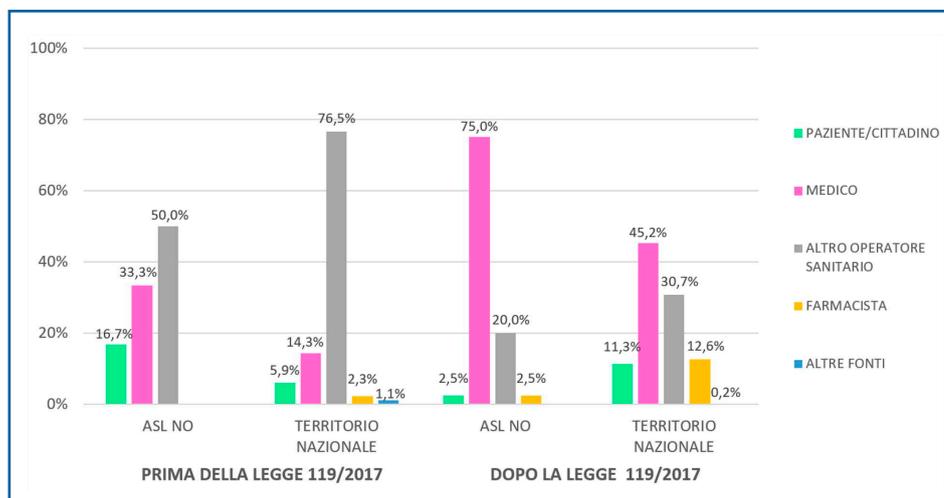
Dall'analisi delle segnalazioni, è emerso che la frequenza per genere nelle 47 segnalazioni era pari al 48,9% per i maschi e 51,0% per le femmine nella ALS NO e al 48,1% per i maschi e 51,9% per le femmine sul territorio nazionale (**Figura 6**). Si osserva una percentuale simile tra maschi e femmine coinvolti sia per l'ASL NO che a livello nazionale, si può quindi dedurre che la variabile sesso non è influente nell'insorgenza delle AEFI da vaccino.

Figura 7 Confronto sulla distribuzione del genere nelle segnalazioni tra l'ASL NO e il territorio nazionale.



In **Figura 8** sono illustrati i dati ottenuti dal RNF riguardo alle segnalazioni di ADR da vaccini prima e dopo l'entrata in vigore della Legge 119/2017, rilevati per l'ASL NO e il territorio nazionale. Dall'estrapolazione dei dati dalla RNF prima e dopo l'entrata in vigore della Legge 119/2017, si è osservato che le segnalazioni di ADR da vaccini a livello nazionale hanno avuto un incremento del 28%. Approfondendo la ricerca e filtrando i dati per fonte, si osserva che le segnalazioni dei medici sono triplicate, quelle dei farmacisti sono sestuplicate e quelle del paziente/cittadino sono raddoppiate, mentre quelle degli altri operatori sanitari sono nettamente diminuite. Analizzando i dati riguardanti l'ASL NO è emerso che le segnalazioni provenienti da medici e altri operatori sanitari sono sovrapponibili alla situazione riscontrata a livello nazionale, invece, è evidente una netta differenza per segnalazioni provenienti dalla fonte pazienti/cittadini e farmacisti. Le segnalazioni da parte dei pazienti/cittadini sono diminuite di circa sette volte mentre quelle da parte dei farmacisti sono solamente raddoppiate.

Figura 8 Distribuzione delle segnalazioni di AEFI per segnalatore prima e dopo l'entrata in vigore della Legge 119/2017.



Conclusioni

I vaccini sono una risorsa inestimabile per la tutela della salute individuale e collettiva. Nonostante il calo di segnalazioni di ADR nell'ASL NO, si è riscontrato un aumento delle segnalazioni da AEFI. La distribuzione delle segnalazioni da AEFI nel corso del triennio mostra un significativo aumento successivamente all'entrata in vigore della Legge 119/2017 che ha reso obbligatorie alcune vaccinazioni. Bexsero è stato il vaccino più reattogeno, perciò non è somministrato in concomitanza con altri vaccini, come già indicato nel Calendario Vaccinale Nazionale 2017-2019 [6]. La somministrazione deve esser effettuata ad almeno 20 giorni di distanza dagli altri vaccini.

Per quanto concerne gli apparati maggiormente colpiti da AEFI, il maggior numero di reazioni segnalate sono quelle relative al sito di somministrazione, seguite da quelle a carico della cute e del sistema nervoso. L'AEFI maggiormente segnalata stata la pirolessia. Questo AEFI è presente negli RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto) della maggior parte dei vaccini come ADR comune e frequente.

Pertanto, l'obiettivo futuro potrebbe essere quello di richiamare l'attenzione dei medici sull'importanza di segnalare i sospetti AEFI da vaccini non solo quelli rari o non comuni, ma anche quelli già noti e presenti negli RCP, così da poter individuare tempestivamente i cambiamenti di frequenza delle ADR note [8], i fattori di rischio per particolari reazioni, valutare il nesso di causalità, quantificare i rischi e sviluppare misure atte a minimizzare gli stessi.

Bibliografia

- [1] AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco link: www.aifa.gov.it/content/cosa-sono-i-vaccini (data aggiornamento 22.02.2019)
- [2] AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco link: www.aifa.gov.it/content/come-si-classificano-i-vaccini (data aggiornamento 22.02.2019)
- [3] AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco link: www.aifa.gov.it/content/cosa-servono-i-vaccini (data aggiornamento 22.02.2019)
- [4] AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco link: www.aifa.gov.it/content/come-agiscono-i-vaccini (data aggiornamento 22.02.2019)
- [5] AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco - "La vaccinovigilanza in Italia: ruolo ed obiettivi (18.04/2017)" scaricato alla pagina: www.aifa.gov.it/content/la-vaccinovigilanza (data aggiornamento 22.02.2019)
- [6] AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco link: www.aifa.gov.it/content/vaccini-obbligatori-e-offerta-gratuita-e-attiva-legge-1192017 (data aggiornamento 22.02.2019)
- [7] Ministero della Salute - "Calendario delle vaccinazioni" scaricato alla pagina: www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto (data aggiornamento 22.02.2019)
- [8] Rete Nazionale di Farmacovigilanza link: www.agenziadelfarmaco.gov.it/Farmacovigilanza/

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Aspirina nella prevenzione primaria cardiovascolare

THE RISE AND FALL OF ASPIRIN IN THE PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, et al. *Lancet* 2019; 393: p2155-2167

Introduzione

Aspirina è oggi uno dei farmaci più utilizzati. Solo negli Stati Uniti si stima che 35,8 milioni di adulti assumano questo principio attivo per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari, spesso senza consultare i propri medici. Nonostante la sua popolarità, l'uso di aspirina per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari è controverso. La *Food and Drug Administration* (FDA) americana non ha mai approvato l'indicazione di aspirina per questo scopo. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) non ha affrontato questa domanda. Inoltre, i trial clinici recenti hanno riportato sotto esame l'uso di aspirina per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari a causa di risultati neutrali o di evidenze suggestive di danno.

Trial con aspirina per la prevenzione primaria, prima del 2000

I primi trial di prevenzione primaria che hanno indagato l'utilità di aspirina nella prevenzione delle malattie cardiovascolari avevano arruolato medici, come da prassi comune all'epoca. Nel *British Male Doctors* (BMD) trial, 5.139 uomini di età inferiore agli 80 anni, il 10-15% dei quali aveva una storia di malattia cardiovascolare (non di infarto del miocardico), sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere 300-500 mg/die di aspirina o nessun farmaco (in aperto). Dopo un follow-up di 6 anni, non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di ictus, infarto miocardico o altre malattie cardiovascolari, o nella mortalità associata a questi eventi. È importante sottolineare che i tassi di infarto miocardico non fatale e fatale erano simili, con l'end point di morte improvvisa inclusa nell'end point di infarto fatale del miocardico. Studi successivi hanno spostato l'attenzione su dosi più basse di aspirina e gruppi a più alto rischio di malattie cardiovascolari, come i pazienti con ipertensione e diabete. Nel trial *Primary Prevention Project* (PPP), 4.495 uomini e donne con uno o più fattori di rischio cardiovascolare sono stati assegnati in modo casuale a ricevere 100 mg/die di aspirina o nessun farmaco, in aperto. Lo studio è stato interrotto alla seconda analisi *ad interim* (nonostante nessuna differenza nell'end point primario pre-specificato) dopo un follow-up mediano di 4 anni, avendo osservato una riduzione del 44% nella morte

cardiovascolare (RR 0,56; IC 95% 0,31-0,99) e una riduzione del 23% degli eventi cardiovascolari totali (RR 0,77; 0,62-0,95) con aspirina. Non è stato osservato alcun effetto significativo del trattamento per la mortalità per tutte le cause, ma era evidente un aumento del sanguinamento grave nel gruppo in trattamento (1,1% vs 0,3%, $p=0,0008$).

Trial con aspirina per la prevenzione primaria, 2000-2017

Importanti progressi nella riduzione del rischio cardiovascolare sono stati ottenuti negli ultimi 20 anni, tra cui marcate riduzioni del fumo di tabacco, una diffusa prescrizione *evidence-based* di statine e un migliore controllo della pressione arteriosa della popolazione. Il cambiamento dello scenario epidemiologico ha portato a una rivalutazione della sicurezza e dell'efficacia di aspirina per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.

Nel trial *Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis* (AAA), 3350 uomini e donne di età compresa tra 50-75 anni con basso indice di Winsor (*ankle-brachial index*) e nessuna storia di malattia cardiovascolare sono stati arruolati e assegnati in modo casuale a ricevere 100 mg di aspirina al giorno contro placebo. L'esito dello studio era neutrale per l'end point primario, un composito di eventi coronarici fatali o non fatali, ictus o rivascolarizzazione (HR 1,03; 0,84-1,27) e per la mortalità per tutte le cause (HR 0,95; 0,77-1,16) in un follow-up medio di 8,2 anni. Nel *Japanese Primary Prevention Project* (JPPP), 14464 individui di età compresa tra 60 e 85 anni con più fattori di rischio cardiovascolare sono stati assegnati in modo casuale a ricevere aspirina 100 mg/die vs nessun farmaco. Lo studio è stato interrotto precocemente per inefficacia sull'end point primario composito di morte cardiovascolare, ictus non fatale e infarto miocardico non fatale, sebbene sia stata osservata una riduzione dell'infarto miocardico non fatale (HR 0,53; 0,31-0,91).

Trial con aspirina per la prevenzione primaria, 2018

Nel trial *Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events* (ARRIVE), 12.546 uomini (età ≥ 55 anni) e donne (età ≥ 60 anni) con rischio cardiovascolare moderato (definito come rischio a 10 anni di malattia coronarica del 10-20%) sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere 100 mg di aspirina al giorno o placebo. Il risultato dell'end point primario, un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, angina instabile, ictus o attacco ischemico transitorio, era neutro (HR 0,96; 0,81-1,13) e non è stata osservata alcuna differenza nell'infarto miocardico non fatale. Il sanguinamento gastrointestinale era più alto nei partecipanti assegnati ad aspirina (HR 2,11; 1,36-3,28), ma i tassi di ictus emorragico erano simili per aspirina e placebo (0,13% [8/6270] vs 0,18% [11/6276]). La popolazione dello studio comprendeva pazienti con pressione alta (63%),

consumo di sigarette (29%) e alto livello di colesterolo LDL (44%). Sebbene il rischio medio stimato di malattia cardiovascolare nella popolazione dello studio fosse del 17,3%, il tasso di eventi cardiovascolari era molto più basso del previsto per tutti i pazienti (<10% su 10 anni). Il fatto che i tassi di eventi fossero inferiori alle aspettative forse riflette i benefici delle strategie di prevenzione cardiovascolare concomitanti.

Nel trial *Study of Cardiovascular Events in Diabetes* (ASCEND), 15.480 partecipanti sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere aspirina 100 mg/die o placebo. La popolazione in studio aveva un BMI medio superiore e una percentuale maggiore di uomini, ma una percentuale inferiore di fumatori, rispetto ai precedenti studi su aspirina nella prevenzione delle complicanze del diabete. Aspirina ha determinato una riduzione del 12% degli eventi vascolari non fatali (RR 0,88; 0,79-0,97), ma ha anche aumentato il sanguinamento maggiore (RR 1,29; 1,09-1,52). L'incidenza di sanguinamento fatale (0-2% vs 0,2%) e ictus emorragico (0,3% vs 0,3%) non differivano tra i gruppi. Non è stata osservata alcuna riduzione degli end point maggiori, come la morte vascolare. Durante lo studio, a causa di tassi di eventi inferiori alle attese, il comitato direttivo ha aggiunto "eventi ischemici transitori" all'end point composito primario, esteso la durata dello studio ed aumentato la dimensione del campione. Quest'ultima modifica ha consentito di rilevare una riduzione del rischio assoluto relativamente piccola, dell'1,1%, nell'end point di efficacia; tuttavia, questo risultato deve essere confrontato con l'aumento del rischio assoluto di sanguinamento maggiore (0,9%) e l'assenza di effetti sulla mortalità cardiovascolare o per tutte le cause.

Il più grande dei trial sulla prevenzione primaria di aspirina nel 2018 ha esaminato l'uso di aspirina in pazienti anziani (di età ≥ 65 anni). Nel trial *Aspirin in Reducing Events in the Elderly* (ASPREE), 19.114 pazienti sani di età ≥ 70 anni (≥ 65 anni per i neri e gli ispanici) sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere di aspirina 100 mg/die o placebo. Dopo un follow-up medio di 4,7 anni, non è stata osservata alcuna differenza negli eventi cardiovascolari, inclusi infarto e ictus del miocardio fatale e non fatale, tra i due gruppi (HR 0,95; 0,83-1,08). Tuttavia, è stato riscontrato un aumento del rischio di emorragia intracranica ed extracranica (HR 1,38; 1,18-1,62) e di mortalità per tutte le cause (HR 1,14; 1,01-1,29). Lo studio non ha mostrato alcuna riduzione dell'end point primario, un composito di demenza, morte o disabilità fisica persistente, che potrebbe essere più importante per molti pazienti rispetto agli end point cardiovascolari valutati, ma meno probabilmente influenzato dalla terapia con aspirina.

Alcune limitazioni dei trial più recenti potrebbero aver contribuito a questi risultati nulli. Innanzitutto, in tutti e tre i trial del 2018 su aspirina, la compliance alla randomizzazione aspirina/placebo era relativamente scarsa (60-70%) con conseguenti crossover sostanziali che potrebbero aver influito sui risultati nulli. In secondo luogo, le popolazioni studiate avevano un tasso di eventi cardiovascolari inferiore all'atteso, il che lascia senza risposta la domanda se aspirina possa avere beneficio nelle po-

polazioni più giovani a rischio più elevato (persone <70 anni). In terzo luogo, solo una piccola percentuale di pazienti era trattata con inibitori di pompa protonica, un intervento che potrebbe ridurre la dispepsia indotta da aspirina e il sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore. Quarto, c'era una scarsità di informazioni riguardanti l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e di alcol, che potrebbero aumentare il rischio di sanguinamento. In quinto luogo, il tempo mediano di follow-up variava da 4,7 anni a 7,4 anni, che potrebbe essere troppo breve per apprezzare gli effetti di prevenzione primaria di aspirina sulle malattie cardiovascolari o sui risultati del cancro (che sono particolarmente importanti tra le persone con un rischio aumentato di cancro del colon). Infine, gli studi del 2018 non hanno fornito informazioni sugli effetti di aspirina negli individui ad alto rischio cardiovascolare quando selezionati sulla base delle moderne modalità di stratificazione del rischio, come ad es. il punteggio di calcio coronarico (CAC score).

È possibile armonizzare i risultati discordanti tra i trial più vecchi e quelli più recenti sull'aspirina?

Sebbene alcuni Autori possano ragionevolmente sostenere che aspirina non si è mai dimostrata efficace nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari in modo definitivo, la maggior parte probabilmente concorda sul fatto che eventuali benefici potenziali di aspirina per questa indicazione (in particolare riduzione nelle malattie cardiovascolari non fatali) sono molto meno evidenti nei trial contemporanei rispetto ai trial pregressi. Come si può spiegare questo apparente cambiamento sulla riduzione dell'infarto miocardico non fatale e dell'ictus nella prevenzione primaria? Una delle ipotesi principali è che il miglioramento del controllo dei fattori di rischio di malattie cardiovascolari, tra cui fumo, ipertensione e iperlipidemia, abbia reso l'aspirina obsoleta nella prevenzione primaria. Questa ipotesi è plausibile, poiché aspirina non inibisce direttamente l'aterogenesi o stabilizza la placca, né specificamente interferisce riducendo l'impatto dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali. Piuttosto, il presunto beneficio di aspirina nella prevenzione primaria è quello di impedire a un infarto miocardico imminente o subclinico di manifestarsi, inibendo la coagulazione piastrinica. Esistono alcune evidenze che la maggior parte degli infarti miocardici sono piccoli e subclinici e che la lisi spontanea di un coagulo blocca questi eventi prima che si verifichino manifestazioni cliniche, anche senza aspirina. Tuttavia, se si verificano meno eventi infartuali subclinici di questo tipo a causa di un migliore controllo dei fattori di rischio causali per l'aterosclerosi (ad es. fumo di tabacco, infiammazione, ipertensione, iperlipidemia o disglucemia), il ruolo di aspirina diventerà meno rilevante per la prevenzione primaria.

Inoltre, negli studi di prevenzione con aspirina, l'uso di statine non era generalmente riportato ed era presumibilmente molto basso. La prima approvazione da parte della FDA di una terapia con statine avvenne solo nel 1987 e i risultati dei trial clinici randomizzati che hanno valutato l'uso di statine nella prevenzione cardiovascolare prima-

ria non sono stati riportati fino alla fine degli anni '90 e 2000. Secondo i dati disponibili, tuttavia, l'uso di statine era nettamente più elevato nei più recenti trial di prevenzione primaria con aspirina rispetto a quelli meno recenti (47% vs 16%). Pertanto, l'uso maggiore della terapia con statine insieme a miglioramenti nel controllo della pressione arteriosa e alla cessazione del fumo in studi più recenti potrebbero aver ridotto il rischio di eventi di rottura della placca, limitando così l'opportunità di aspirina di prevenire eventi cardiovascolari clinici.

Le revisioni della definizione di infarto miocardico e l'uso di biomarcatori cardiaci più sensibili potrebbero anche aver ridotto il beneficio riportato di aspirina negli studi contemporanei. In particolare, l'infarto miocardico non fatale è degno di essere esaminato attentamente, poiché questo è l'end point che ha mostrato il miglioramento più consistente nei precedenti trial su aspirina. I primi studi hanno utilizzato la definizione di infarto del miocardio dell'OMS a partire dagli anni '70, che non includeva esplicitamente la misurazione di un biomarcatore cardiaco standardizzato, o una sua soglia, per classificare l'infarto del miocardio, poiché non esistevano sufficienti dati a quel tempo per supportare l'approvazione di un particolare test sui biomarcatori. Pertanto, in molti degli studi più vecchi non erano richiesti aumenti obiettivi di marcatori cardiaci per la diagnosi di infarto del miocardio. L'ipotesi che aspirina possa modificare la presentazione, ma non prevenire, l'infarto del miocardio è coerente con l'aumento della proporzione dei cosiddetti infarti miocardici silenti su tutti gli infarti del miocardio tra i pazienti assegnati ad aspirina (48%) rispetto al placebo (31%) nel trial HOT (*Hypertension Optimal Treatment*). Questo concetto suggerisce che aspirina potrebbe essere responsabile della conversione dell'infarto miocardico clinicamente manifesto a quello silente. Poiché la prognosi dell'infarto miocardico appare simile a prescindere dal fatto che sia o meno silente, questa idea potrebbe aiutare a spiegare la coerente assenza di beneficio per aspirina sulla morte per malattia cardiovascolare o sulla mortalità per tutte le cause.

Conclusioni

In conclusione, aspirina non riduce gli eventi cardiovascolari fatali nei soggetti che non hanno ancora sperimentato un primo evento, ma aumenta il rischio di sanguinamento. Tuttavia, la fatalità da malattia cardiovascolare è diminuita drasticamente negli ultimi decenni, quindi bisogna tenere presente l'importanza degli end point non fatali, poiché aspirina sembra ridurre il rischio di infarto del miocardio non fatale, anche se in modo meno coerente e convincente nei trial contemporanei. Pertanto, sarà importante avere un follow-up più lungo per valutare se aspirina possa prevenire l'insufficienza cardiaca e altre complicanze patologiche dell'infarto del miocardio a lungo termine. Allo stesso modo, sebbene non esistano prove affidabili a sostegno di tale ipotesi, ulteriori studi randomizzati condotti in soggetti giovani a rischio più elevato rispetto a quelli arruolati negli studi contemporanei potrebbero ancora identificare una nicchia per l'uso di aspirina nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.

Nuove sfide per il trattamento dell'ipertensione

NEW CHALLENGES FOR HYPERTENSION TREATMENT

Rosas-Peralta M, Jiménez-Genchi GM
Arch Med Res 2018; 49: 548-557

Introduzione

L'innalzamento della pressione arteriosa (PA) sistemica è associato a un aumento di morbilità e mortalità cardiovascolare, tra cui morte cardiovascolare, infarto miocardico, insufficienza cardiaca e l'ictus. L'ipertensione è ancora il fattore di rischio più importante per accelerare i diversi stadi della malattia cardiovascolare. Si stima che circa 65 milioni di statunitensi adulti, quasi un individuo su quattro, soffrano di ipertensione. Tuttavia, con la nuova classificazione delle linee guida ACC/AHA che hanno definito un valore pressorio >130/80 mmHg come nuova soglia per la diagnosi di ipertensione, il numero di pazienti è almeno raddoppiato. Anche se questa nuova classificazione aveva come scopo quello di sottolineare la necessità dei cambiamenti dello stile di vita e delle strategie non invasive nell'ipertensione di fase 1, le evidenze *real world* suggeriscono che si deve porre maggiore attenzione nella selezione dei pazienti da avviare all'intervento farmacologico.

Questo articolo si è posto l'obiettivo di rivedere gli attuali valori target della PA e le terapie mediche per l'ipertensione nell'era moderna, tenendo in considerazione caratteristiche cliniche variabili come le comorbilità e il profilo di rischio del paziente.

Valori pressori target nei pazienti con o senza malattia coronarica

Dopo l'inizio della terapia antipertensiva, indipendentemente dal rischio di aterosclerosi (ASCVD), il target raccomandato è un valore di PA <130/80 mmHg. La qualità delle evidenze a sostegno di questo valore è più forte per i pazienti con patologie cardiovascolari (CVD) note o un rischio di ASCVD a 10 anni stimato di almeno il 10%, rispetto ai pazienti non a rischio elevato.

Una recente revisione sistematica e una metanalisi network hanno mostrato una riduzione continua del rischio di CVD (eventi cardiovascolari maggiori, ictus, malattia coronarica e mortalità per tutte le cause) a livelli progressivamente più bassi di PA sistolica raggiunti.

Negli adulti con ipertensione confermata e CVD conclamata o rischio di ASCVD $\geq 10\%$, gli obiettivi pressori sono PA sistolica <130 mmHg e PA diastolica <80 mmHg; valori simili sono raccomandati per quei pazienti senza ulteriori fattori di rischio oltre alla pressione, ma il livello di evidenza è basato sull'opinione di esperti. Il concetto "the lower, the better" presuppone una relazione lineare tra outcome e valori pressori. Tuttavia, se siano auspicabili livelli pressori inferiori all'interno del range fisiologico della BP è una questione discussa da decenni. Alcuni studi hanno promosso l'ipotesi della "curva J", che descrive l'esistenza di un vantaggio marginale nel ridurre la PA a valori molto bassi e il rischio

di eventi avversi. Più recentemente, studi randomizzati sembrano confermare questi risultati. In uno studio clinico, l'approccio intensivo alla gestione della PA (obiettivo sistolico <120 mmHg) rispetto all'approccio standard (<140 mmHg) non ha ridotto il tasso di eventi cardiovascolari, ad eccezione dell'ictus nei pazienti diabetici, ma ha portato a un aumentato rischio di eventi avversi gravi in pazienti randomizzati al controllo intensivo della pressione arteriosa. Con target più aggressivi (PA <130 mmHg) è stata osservata un'eterogeneità d'organo, in quanto il rischio di ictus ha continuato a diminuire, ma non è stato osservato alcun beneficio sul rischio di altri eventi macro- o microvascolari (cardiaci, renali e retinici) e il rischio di eventi avversi gravi è persino aumentato. Pertanto, un approccio prudente nei pazienti senza malattia coronarica (CAD) sembra essere quello di raggiungere una PA sistolica <140 mmHg, personalizzando poi l'eventuale decisione di scendere a valori più bassi in base al numero di farmaci in uso, alle comorbidità, includendo l'età e discutendo con i pazienti sui rischi/benefici di un obiettivo più ambizioso.

Valori target negli anziani

C'è molta discussione nella identificazione dei target pressori negli anziani, a partire già dalla definizione di età anziana. Le linee guida del *Joint National Committee 8* (JNC 8) raccomandano un obiettivo pressorio meno stringente, inferiore a 150/90 mmHg, nei pazienti di età >60 anni. Infatti, strategie più aggressive per abbassare la PA nei pazienti anziani portano a problematiche quali la polifarmacia e il potenziale aumento di effetti indesiderati come ipotensione, sincope, cadute e insufficienza renale.

Questo aspetto è stato valutato mediante un'analisi dei dati dello studio INVEST su 8354 pazienti con CAD, di almeno 60 anni in terapia, testando gli outcome per obiettivi di PA sistolica di 140, 140-150 o 150 mmHg. In questi pazienti, il raggiungimento di 140-150 mmHg era associato a minori benefici rispetto al valore precedentemente raccomandato (<140 mmHg).

Trial controllati randomizzati nei grandi anziani hanno dimostrato che il raggiungimento di valori di PA sistolica <150/80 mmHg può ridurre gli eventi cardiovascolari. Inoltre, nello studio SPRINT, sono stati osservati tassi significativamente più bassi di eventi cardiovascolari maggiori fatali e non fatali e di morte per qualsiasi causa in pazienti di età >75 randomizzati a un obiettivo sistolico <120 mmHg rispetto a <140 mmHg. È stata recentemente eseguita una revisione sistematica e metanalisi di 10.857 pazienti anziani con ipertensione per un periodo di follow-up di 3,1 anni. La strategia più intensiva a PA sistolica <140 mmHg era associata a una riduzione del 29% dei principali eventi cardiovascolari, del 33% della mortalità cardiovascolare e del 37% dello scompenso cardiaco, senza un aumento significativo degli effetti avversi. D'altra parte è stato osservato tasso più alto di insufficienza renale nel gruppo con la strategia più intensiva. L'approccio ad un anziano iperteso non dovrebbe basarsi solo sull'età cronologica, ma probabilmente più sulla sua fragilità. Secondo le linee-guida *National Institute for Health and Clinical Experience* (NICE), ai

pazienti ipertesi con età >80 anni possono essere proposti valori di PA simili solo dopo aver considerato le comorbidità.

Valori target negli adulti con diabete mellito

Negli adulti con diabete mellito (DM) e ipertensione, è raccomandato di avviare una terapia antipertensiva in caso di PA sistolica ≥ 130 mmHg o diastolica ≥ 80 mmHg, avendo come obiettivo terapeutico valori <130/80 mmHg (Linee guida AHA/ACC 2017).

Sebbene le linee guida incoraggino la valutazione del rischio ASCVD in tutti gli adulti con ipertensione, compresi quelli con DM, i medici possono assumere per comodità che la maggior parte degli adulti con DM e ipertensione si colloca in una categoria di rischio elevato che richiede l'inizio della terapia farmacologica a valori di PA >130/80 mmHg. Sebbene lo studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) non abbia documentato una riduzione statisticamente significativa dell'end point primario (composito CVD) con un abbassamento intensivo della PA rispetto a quello standard, lo studio era sottodimensionato per rilevare una differenza tra i gruppi di trattamento. Lo studio SPRINT ha dimostrato un beneficio CVD del trattamento intensivo a un obiettivo di PA sistolica <120 mmHg, ma non aveva incluso pazienti con DM. La metanalisi degli SPRINT e ACCORD ha suggerito che i risultati di entrambi gli studi sono coerenti. Un'analisi post-hoc di SPRINT ha suggerito che i pazienti con prediabete possano ottenere un beneficio simile a quello dei pazienti normoglicemici. Pertanto, negli adulti con DM la linea-guida raccomanda di iniziare il trattamento con farmaci antipertensivi con una PA $\geq 130/80$ mmHg con un target terapeutico <130/80 mmHg.

Conclusioni

Le linee guida più recenti per la diagnosi e la gestione dell'ipertensione hanno ridefinito radicalmente l'ipertensione. Questa svolta influenzerà probabilmente la gestione della patologia a livello globale. Sebbene i medici curino l'ipertensione da decenni, esistono controversie in merito al valore ottimale del trattamento della PA o alla scelta iniziale dell'agente antipertensivo. L'approccio più sensato sembra essere quello di individualizzare gli obiettivi terapeutici per cercare di raggiungere un valore di PA sistolica <130 mmHg. Un'ulteriore riduzione dovrebbe essere basata sulla valutazione dei rischi derivanti dall'utilizzo di più farmaci e dei conseguenti potenziali effetti avversi e dei benefici aggiuntivi dell'ulteriore abbassamento della PA, tenendo presente le comorbidità del paziente.

Profilo di sicurezza degli eccipienti nelle formulazioni orali

“INACTIVE” INGREDIENTS IN ORAL MEDICATIONS

Reker D, Blum SM, Steiger C, et al.

Science Translational Medicine 2019; 11: 6753

Ingredienti attivi e inattivi

I farmaci orali includono sia l'ingrediente farmaceutico attivo (*active pharmaceutical ingredient*, API) che una miscela specifica di ingredienti inattivi (eccipienti). La *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense definisce l'API come un composto volto a innescare l'effetto farmaceutico desiderato. Al contrario, gli eccipienti sono generalmente definiti come “un qualsiasi componente di un farmaco diverso da un principio attivo”. Ci si aspetta che questi componenti non abbiano un effetto biologico o terapeutico diretto; essi vengono invece aggiunti per alterare le proprietà fisiche di una forma solida per la somministrazione orale (compressa o capsula) per facilitarne l'assorbimento, migliorarne la stabilità, il gusto e l'aspetto o per rendere il principio attivo resistente alla manipolazione. API ed eccipienti insieme costituiscono una specifica formulazione farmaceutica. Decenni di sviluppo farmaceutico hanno adattato gli eccipienti per garantire che le proprietà desiderate della formulazione siano soddisfatte. I produttori spesso progettano formulazioni farmaceutiche attingendo a migliaia di eccipienti noti, poiché l'approvazione di nuovi eccipienti può richiedere una profilazione tossicologica ingente. Sebbene gli eccipienti comunemente impiegati abbiano mostrato sicurezza a livello di popolazione, gli effetti sulla salute che non sono rilevabili negli attuali screening di tossicologia preclinica potrebbero rimanere non noti.

Allergie e intolleranze associate agli eccipienti

Un aumentato numero di report clinici documentano effetti avversi causati da un eccipiente. Gli eccipienti associati a reazioni avverse (*adverse reaction-associated inactive ingredient*, ARAII) possono comunemente causare sintomi allergici (“una risposta immunologicamente mediata da un agente farmaceutico e/o eccipiente in una persona sensibilizzata”) o intolleranza. Molte reazioni allergiche agli eccipienti, come orticaria, angioedema, broncospasmo e anafilassi, sono reazioni di ipersensibilità di tipo I, mediate dal riconoscimento dell'immunoglobulina E di un antigene e caratterizzate da sintomi associati al rilascio di istamina. Questi rari effetti possono portare a eventi avversi molto dannosi in sottopopolazioni di pazienti di piccole dimensioni. Al contrario, le intolleranze a un eccipiente possono causare sintomi dovuti al meccanismo d'azione, come ad esempio malassorbimento, che generano effetti gastrointestinali attraverso meccanismi osmotici diretti o come risultato della loro fermentazione nel sistema digestivo. Queste intolleranze colpiscono potenzialmente una popolazione più numerosa, con sintomi più innocui rispetto alle reazioni allergiche. Gli effetti avversi da farmaci possono influire sul benessere dei pazienti e l'aderenza ai regimi

farmacologici se gli eccipienti sono presenti in quantità sufficienti per innescare una reazione.

Reazioni avverse associate ad eccipienti

Sono stati individuati 38 eccipienti in grado di causare sintomi allergici dopo esposizione orale attraverso il loro potenziale allergenico diretto o la contaminazione introdotta dagli eccipienti. Queste associazioni sono supportate da rechallenge con lo specifico ARAII o dalla segnalazione del paziente che tollera una formulazione alternativa.

Quasi tutte le formulazioni orali (92,8%) contengono almeno un potenziale allergene. Solo il 28% degli ingredienti attivi è disponibile in una formulazione che non presenta questi potenziali allergeni e solo il 12% è disponibile in una formulazione priva di eccipienti segnalati come causa di reazioni allergiche. In molti casi, particolari API contengono un ARAII specifico in tutte le formulazioni disponibili. Ad esempio, tutte le compresse di rosuvastatina e diclofenac disponibili contengono lattosio come eccipiente, che potrebbe causare reazioni allergiche attraverso la contaminazione con le proteine del latte.

A differenza del piccolo numero di pazienti che manifestano reazioni allergiche gravi agli eccipienti, molti pazienti sono comunque esposti a eventi avversi più lievi causati dagli ingredienti inattivi. Ad esempio, i sintomi della sindrome dell'intestino irritabile (*irritable bowel syndrome*, IBS) sono sempre almeno in parte controllati da una dieta a basso contenuto di oligosaccaridi fermentabili, disaccaridi, monosaccaridi e polioli (FODMAP). Il 55% di tutti i farmaci orali contiene almeno uno zucchero FODMAP e il 5% più di uno zucchero FODMAP. I FODMAP più comuni sono il lattosio, il mannitolo e il polidestrosio, riscontrati rispettivamente nel 45%, 7% e 4% di tutte le formulazioni orali. Le quantità di questi zuccheri potrebbero superare i 500 mg per pillola, contribuendo ad aumentare il consumo di FODMAP e causando disagio ai soggetti con questa sindrome. Il contenuto di allergeni ARAII e FODMAP nei farmaci orali indicati per i sintomi gastrointestinali è particolarmente preoccupante perché gli utilizzatori di questi farmaci possono manifestare un peggioramento dei loro sintomi a causa di questi eccipienti. Alcune classi di farmaci hanno più probabilità di contenere ARAII specifici, sebbene nella stessa classe siano spesso disponibili farmaci che non contengono nella loro formulazione questi eccipienti. Per esempio, polimeri come povidone, PEG e glicole propilenico si trovano comunemente negli inibitori della pompa protonica, ad eccezione del dexlansoprazolo. Le compresse di rifaximina (utilizzate per il trattamento dell'IBS) contengono glicole propilenico, che potrebbe peggiorare i sintomi. Questi dati evidenziano la necessità di una selezione appropriata non solo dell'API ma anche della formulazione nel suo insieme per evitare l'insorgenza di reazioni avverse o migliorare il controllo dei sintomi in alcuni pazienti.

Conclusioni

In futuro la ricerca sugli eccipienti avrà a disposizione maggiori informazioni e dataset più dettagliati. Il con-

tenuto dettagliato dei singoli eccipienti nelle pillole o capsule non è sempre riportato dai produttori e pertanto non è facilmente accessibile ai pazienti e agli operatori sanitari. Inoltre, per molti degli allergeni e degli irritanti segnalati, la distribuzione delle sensibilità tra le popolazioni di pazienti rilevanti è scarsamente compresa. Con l'aumento della disponibilità di dati, studi futuri potranno associare una gamma specifica di ingredienti critici alla dose massima tollerata da diversi pazienti, per caratterizzare le popolazioni di pazienti e le formulazioni potenzialmente dannose.

È noto che alcuni eccipienti selezionati hanno il potenziale di alterare le proprietà farmacocinetiche di un ingrediente attivo, ad esempio, attraverso interazioni fisico-chimiche o modulando gli enzimi metabolici e di trasporto. Un adeguato adattamento di una specifica formulazione per un paziente specifico potrebbe quindi non solo evitare reazioni avverse, ma anche consentire di ottenere profili farmacocinetici e metabolici finemente regolati. Tenere in considerazione gli effetti degli eccipienti consentirà di ottenere formulazioni avanzate per farmaci difficili da somministrare e potrebbe veicolare la pratica clinica verso una medicina personalizzata utile per le sottopopolazioni vulnerabili. Tale analisi consentirà ai medici di effettuare scelte di formulazioni mirate e volte al benessere dei loro pazienti.

Riconoscere che la porzione inattiva di un farmaco, che corrisponde in media ai due terzi del farmaco somministrato, può essere più "attiva" di quanto precedentemente ritenuto, significa ipotizzare potenziali implicazioni per protocolli medici, scienze regolatorie e sviluppo farmaceutico di farmaci orali.