

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 3 • Settembre 2019

RASSEGNA

Benefici cardiovascolari degli inibitori SGLT2

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

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



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

Direttore responsabile
Paolo E. Zoncada

Segreteria di Redazione
Elena Loggia

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

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

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

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

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

Pubblicazione trimestrale

Volume 11 • Numero 3 • Settembre 2019

Sommario

- ▶ **RASSEGNA**
Benefici cardiovascolari degli inibitori SGLT2
Manuela Casula, Flavio Barbone, Marta Gazzotti **5**
- ▶ **SELEZIONE DELLA LETTERATURA**
 - ▶ **Determinanti nella negoziazione dei prezzi per i nuovi farmaci: l'esperienza dell'Agenzia Italiana del Farmaco**
 - ▶ **Efficacia e sicurezza comparativa dei farmaci antipertensivi in prima linea**
Elena Tragni, Manuela Casula **14**
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA** **18**

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 terzo numero del GIFF 2019 vi propone alcuni interessanti contributi.

Nella rassegna di Casula et al. viene proposta una analisi dei risultati dei più recenti trial clinici sugli inibitori SGLT2 e che supportano un evidente effetto positivo sugli esiti cardiovascolari sia in pazienti diabetici in prevenzione cardiovascolare primaria sia in quelli che già ne soffrono.

Nell'angolo dedicato al Master in Farmacovigilanza, vengono presentati gli abstract di tutti i progetti di stage per l'anno accademico 2017-2018 conclusosi a marzo 2019.

Inoltre Fagioli et al. presentano una interessante valutazione, condotta presso Asgenia Srl, sulle modalità di utilizzo dei dati sulla sicurezza dei farmaci provenienti da Eudravigilance e sulle potenziali ricadute attuali e future.

Buona Lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

BENEFICI CARDIOVASCOLARI DEGLI INIBITORI SGLT2

Cardiovascular benefit of SGLT2-inhibitors

Manuela Casula, Flavio Barbone, Marta Gazzotti

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

Keywords

Cardiovascular outcomes
SGLT2 inhibitor
Type 2 diabetes

Abstract

Cardiovascular complications are among the main reasons for the high morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes, making the management of cardiovascular complications an integral component in the treatment of type 2 diabetes. Along the same line, the US Food and Drug Administration mandated all new diabetic drugs and therapies have a safe cardiovascular profile. Sodium-glucose cotransporter (SGLT)2 inhibitors (SGLT2i) represent a class of newly developed anti-diabetic agents with properties of mitigating cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. They have been demonstrated to reduce cardiovascular events in cardiovascular outcome trials. Large multi-national cohort studies have further shown the cardioprotective effects of SGLT2i. Moreover, new studies examining SGLT2i action on sodium-hydrogen exchanger proteins in both the heart and the kidney, on myocardial energetics and impact on inflammation and atherosclerosis continue to shed light on the multitude of pleiotropic effects of these agents. Therefore, SGLT2i should be considered not only in patients with diabetes, but they may have utility in providing cardiovascular protection also in patients who do not have diabetes.

Introduzione

Gli inibitori SGLT2 appartengono a una nuova classe di farmaci in grado di ridurre la glicemia mediante un aumento dell'escrezione urinaria di glucosio.

L'induzione farmacologica della glicosuria è diventata di recente una nuova strategia terapeutica per il paziente con diabete di tipo 2 (DM2). Questo approccio terapeutico rappresenta una novità assoluta nel trattamento del diabete ed è considerato un "cambio di paradigma", traducendo una manifestazione clinica del diabete (glicosuria) in un effetto terapeutico. Gli inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2i) agiscono bloccando il riassorbimento del glucosio dal filtrato nei tubuli renali; questo meccanismo d'azione è indipendente dalla via dell'insulina e di conseguenza non è influenzato dal declino della funzionalità delle beta-cellule [1-3]. Per questo motivo gli SGLT2i possono essere prescritti in qualsiasi fase della malattia diabetica. Oltre alla funzione anti-iperglicemizzante di base, questi farmaci agiscono sulle componenti metaboliche del DM2, tra cui ipertensione, dislipidemia e obesità. Ciò li rende i farmaci d'elezione nei pazienti con tali condizioni coesistenti. Inoltre, essi sono associati a un basso rischio di ipoglicemia. Alcune molecole della classe degli SGLT1i offrono anche benefici cardiovascolari e renali. I farmaci approvati per l'uso clinico negli Stati Uniti e in Europa sono canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ed ertugliflozin.

Benefici cardiovascolari

La protezione cardiovascolare del paziente con DM2 un end point primario della terapia antidiabetica. I farmaci ipoglicemizzanti finora in uso non hanno mostrato risultati significativi in questo senso, anzi, per alcuni è stato dimostrato un aumento di tale rischio. Di conseguenza, l'FDA (*Food and Drug Administration*) negli USA ha imposto di studiare gli effetti cardiovascolari e di mortalità di tutti i nuovi farmaci per il DM2. Un numero sempre maggiore di dati provenienti da studi randomizzati e

Corrispondenza: Manuela Casula, Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano, Va Balzaretto, 9 - 20133 Milano. E-mail: manuela.casula@unimi.it

studi osservazionali dimostra che i trattamenti con SGLT2i riducono il rischio di gravi complicanze cardiovascolari e di morte nelle persone a rischio di eventi cardiaci avversi maggiori [4].

Impatto degli SGLT2i sugli outcome cardiovascolari

Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha dimostrato come il trattamento con empagliflozin abbia determinato una riduzione significativa della mortalità per l'outcome composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale; le meta-analisi disponibili suggeriscono risultati analoghi per le altre molecole, soprattutto per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca.

Sono stati conclusi di recente tre grandi studi sugli outcome cardiovascolari: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, mentre un quarto studio (VERTIS-CV) è ancora in corso [5-8]. Questi studi hanno mostrato una chiara riduzione delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (heart failure, HF) nei pazienti trattati con SGLT2i; questo effetto è stato osservato in pazienti con e senza HF preesistente e in quelli con e senza malattia cardiovascolare (CVD) preesistente. È stata anche osservata una riduzione della mortalità globale e cardiovascolare (CV), che era significativa negli studi EMPA-REG e CANVAS ma non in DECLARE-TIMI 58. Una recente meta-analisi supporta la conclusione generale che gli SGLT2i sono efficaci nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF in un'ampia popolazione di individui con DM2, indipendentemente da una storia pregressa di CVD, ma che la riduzione dell'incidenza degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (*major adverse cardiovascular event*, MACE) sia solo apparente nei pazienti con CVD preesistenti [9]. Ciò è supportato anche da studi osservazionali su larga scala come lo studio CVD-REAL [10]. Un'altra meta-analisi recente comprendente 236 studi con 176.310 partecipanti ha esaminato studi clinici randomizzati che coinvolgono SGLT2i, agonisti del recettore del glucagone-like peptide 1 (GLP-1) e inibitori della Dipeptidil-Peptidasi-4 (DPP-4) [11]. L'analisi ha mostrato che il trattamento con SGLT2i è associato a un rischio notevolmente ridotto di insufficienza cardiaca, infarto del miocardio (IM) e mortalità per tutte le cause rispetto ai controlli (placebo o nessun trattamento). Inoltre, ha evidenziato che il trattamento con SGLT2i e con agonisti GLP-1 è associato a livelli significativamente più bassi di eventi cardiovascolari (CV) e mortalità per tutte le cause rispetto al trattamento con inibitori DPP-4.

Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha esaminato efficacia e sicurezza di empagliflozin nel ridurre mortalità e morbilità CV in 7020 soggetti con DM2 considerati ad alto rischio di eventi CV. Empagliflozin (10 o 25 mg) è stato somministrato una volta al giorno in aggiunta alle cure standard e gli outcome CV sono stati confrontati con placebo (per un periodo di follow-up mediano di 3,1 anni). L'outcome composito primario era rappresentato da tre dei MACE: morte per cause cardiovascolari, IM non fatale o ictus non fatale. L'outcome composito secondario era costituito dall'outcome primario più l'ospedalizzazione per angina instabile. L'outcome primario si è verificato in una percentuale significativamente più bassa di pazienti nel gruppo empagliflozin (490 su 4687 [10,5%]) rispetto al gruppo placebo (282 su 2333 [12,1%]). L'outcome secondario si è verificato in 599 pazienti su 4687 (12,8%) nel gruppo empagliflozin e in 333 su 2333 pazienti (14,3%) nel gruppo placebo. Rispetto al placebo, empagliflozin ha determinato un rischio significativamente più basso di morte per cause CV (-38%), morte per qualsiasi causa (-32%) e ospedalizzazione per HF (-35%). Non ci sono state differenze significative tra i gruppi nell'incidenza di IM o ictus (**Tabella 1**) [5].

Tabella 1 Outcome cardiovascolari primari e secondari.

Outcome	Empagliflozin (N=4687) numero (%)	Placebo (N=2333) numero (%)
Outcome primario: morte per cause CV, infarto miocardico non fatale, o ictus non fatale	490 (10,5)	282 (12,1)
Outcome primario: morte per cause CV, infarto miocardico non fatale, o ictus non fatale	599 (12,8)	333 (14,3)
Morte per qualsiasi causa	269 (5,7)	194 (8,3)
Morte per cause CV	172 (3,7)	137 (5,9)
Infarto miocardico fatale o non fatale	223 (4,8)	126 (5,4)
Ospedalizzazione per angina instabile	133 (2,8)	66 (2,8)
Ictus fatale o non fatale	164 (3,5)	69 (3,0)
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	126 (2,7)	95 (4,1)

Il programma CANVAS ha integrato i dati di due studi (CANVAS e CANVAS-renal) condotti su un totale di 10.142 partecipanti con DM2 e alto rischio CV. I partecipanti in ciascuno studio sono stati randomizzati a canagliflozin (100 o 300 mg) o placebo e sono stati seguiti per una media di 188,2 settimane. L'outcome composito primario era rappresentato da morte per cause CV, IM non fatale, o ictus non fatale. Gli outcome secondari erano morte per qualsiasi causa, morte CV, progressione dell'albuminuria e morte per cause CV, od ospedalizzazione per HF. Un numero significativamente inferiore di partecipanti nel gruppo canagliflozin rispetto al gruppo placebo ha avuto un evento: 26,9 contro 31,5 soggetti con un evento per 1000 pazienti-anno (RR 0,86; IC 95% 0,75-0,97) (**Figura 1**). Nessuno dei singoli componenti degli eventi MACE, né la mortalità per tutte le cause, sono stati significativamente ridotti da canagliflozin, ma il farmaco ha mostrato un beneficio simile a empagliflozin (rispetto al placebo) nel ridurre le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (RR 0,67; IC 95% 0,52-0,879) [6]. Lo studio DECLARE-TIMI 58 è uno studio randomizzato di fase 3, in doppio cieco, multinazionale, controllato con placebo, che ha valutato il trattamento giornaliero con dapagliflozin 10 mg in pazienti con DM2 e malattia CV aterosclerotica accertata o molteplici fattori di rischio per questa malattia [7]. L'outcome di sicurezza primario, costituito da morte CV, IM non fatale o ictus non fatale, si è verificato nell'8,8% dei pazienti con dapagliflozin rispetto al 9,4% dei pazienti con placebo (RR 0,93; IC 9% 0,84-1,03) (**Figura 2**). Nel gruppo dapagliflozin si è verificata una minore incidenza dell'outcome composito "morte CV o ospedalizzazione per HF" rispetto al gruppo placebo (4,9% rispetto a 5,8%; RR 0,83; IC 95% 0,73-0,95). È da notare che l'incidenza più bassa dell'outcome composito nel gruppo dapagliflozin rispetto al placebo è dovuta a una minor percentuale di ospedalizzazioni per HF nel gruppo dapagliflozin (RR 0,73; IC 95% 0,61-0,88); la mortalità CV è infatti risultata simile nei due gruppi di trattamento (RR 0,98; IC 95% 0,82-1,07). CVD-REAL, uno studio osservazionale internazionale, ha messo a confronto i tassi di ospedalizzazione per HF e di morte in pazienti che ricevevano SGLT2i rispetto a quelli ottenuti con altri agenti ipoglicemizzanti [10]. I dati sono stati raccolti da 309.056 pazienti naïve al trattamento con agenti ipoglicemizzanti, utilizzando registri ospedalieri e registri nazionali di 6 differenti Paesi (Stati Uniti, Norvegia, Danimarca, Svezia,

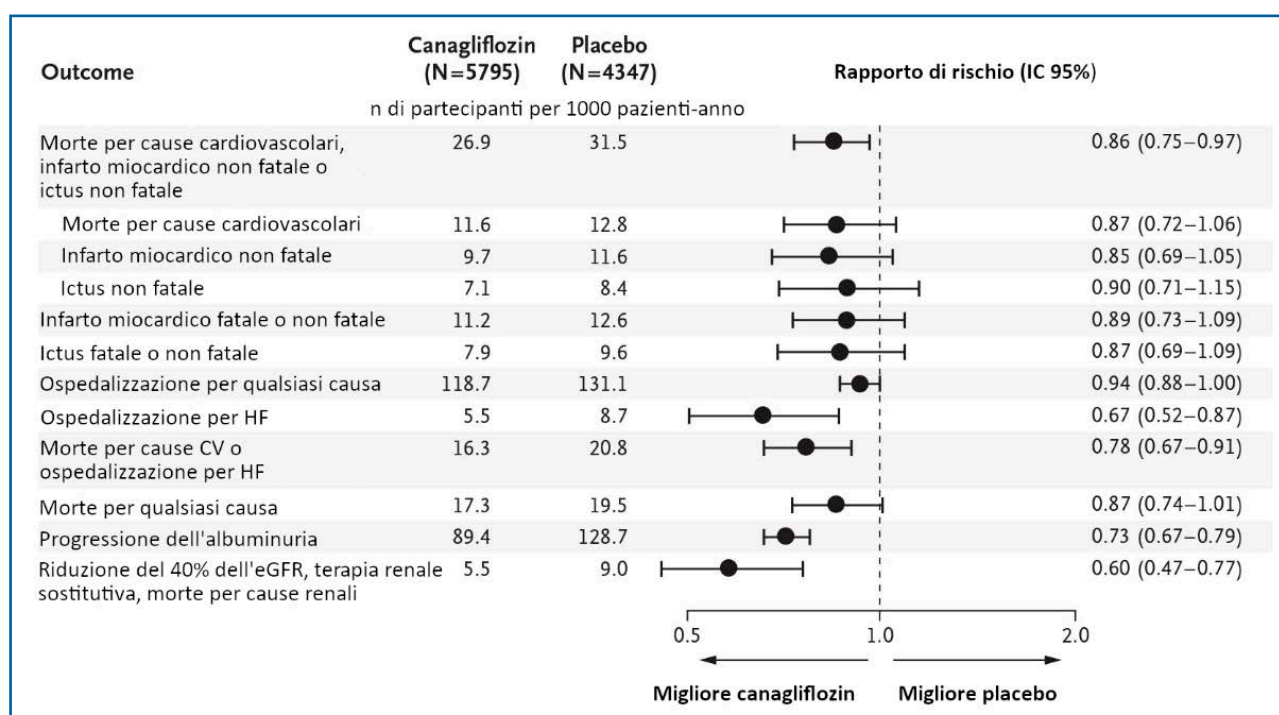


Figura 1 Effetti di canagliflozin sugli eventi cardiovascolari e renali, sulle ospedalizzazioni e i decessi nel programma CANVAS. CV cardiovascolari; HF insufficienza cardiaca.

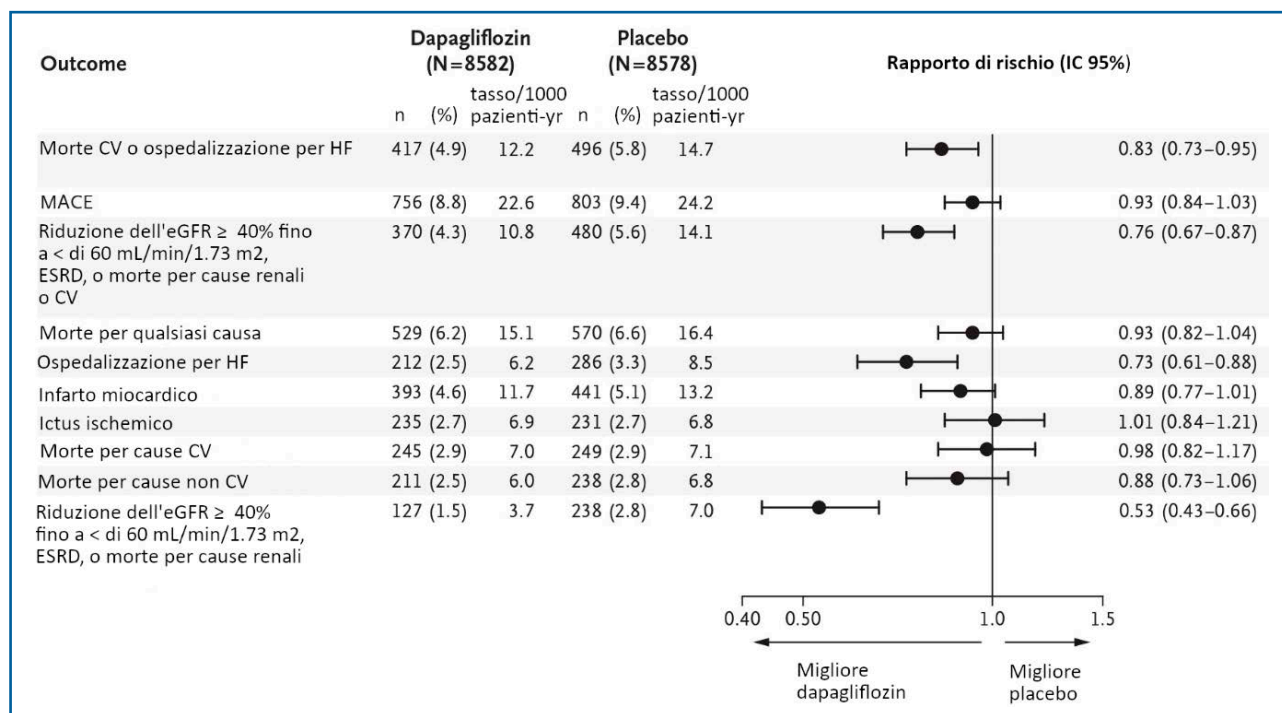


Figura 2 Effetti di dapagliflozin sugli eventi cardiovascolari, renali, sulle ospedalizzazioni e i decessi nello studio DECLARE-TIMI 58. CV cardiovascolari; ESRD malattia renale allo stadio terminale; HF insufficienza cardiaca; yr anno.

Germania e Regno Unito). Il trattamento con SGLT2i, rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti, era associato a rischi inferiori di ospedalizzazione per HF e di morte, senza una eterogeneità significativa tra i differenti Paesi. Inoltre, una recente sotto-analisi dei dati globali dello studio CVD-REAL, ha dimostrato una riduzione del rischio di IM e ictus con SGLT2i, rispetto ad altri trattamenti anti-iperglicemizzanti [12]. Nessuno specifico SGLT2i si è dimostrato superiore agli altri nella riduzione del rischio CV [4].

Dati comparativi

Nello studio EMPA-REG OUTCOME il trattamento con empagliflozin è risultato associato a una riduzione del rischio relativo di MACE pari al 14%, nello studio CANVAS si è osservata una riduzione del 14% nel gruppo canagliflozin rispetto al gruppo placebo e nello studio DECLARE-TIMI 58 una riduzione del 7% nel gruppo dapagliflozin rispetto al placebo [13]. Una meta-analisi di questi tre studi clinici, condotta da Zelniker et al. ha mostrato una riduzione del rischio di MACE pari all'11% associata all'uso di SGLT2i; tuttavia, questo effetto è stato osservato soltanto in pazienti con pregressa malattia CV aterosclerotica (**Figura 3**) [9]. Una meta-analisi che ha incluso dati provenienti da sei dossier regolatori (37.525 partecipanti) e da 57 studi clinici (33.385 partecipanti), ha fornito informazioni per sette differenti SGLT2i, mostrando una riduzione significativa del rischio di MACE nei pazienti trattati con SGLT2i rispetto al placebo (RR 0,84; IC 95% 0,75-0,95) [14].

I dati riguardanti l'incidenza di IM in pazienti trattati con SGLT2i sono contrastanti. Nello studio EMPA-REG OUTCOME nei pazienti trattati con empagliflozin 10 o 25 mg non è stata osservata una significativa riduzione dell'incidenza di IM rispetto al gruppo placebo (RR 0,87; IC 95% 0,70-1,09) [5]. Anche nello studio CANVAS non è stata riscontrata una significativa riduzione dell'incidenza di IM in seguito al trattamento con canagliflozin (RR 0,85; IC 95% 0,69-1,05) [6]. Una sotto-analisi dello studio CVD-REAL ha mostrato un minor rischio di IM associato alla terapia con SGLT2i (RR 0,85; IC 95% 0,72-1,00) [12]; questo risultato è stato confermato nello studio CVD-REAL2 (RR 0,81; IC 95% 0,74-0,88) [15]. Il tasso di IM nello studio DECLARE-TIMI 58 è risultato pari al 4,6% nel gruppo dapagliflozin e al 5,1% nel gruppo placebo (RR 0,89; IC 95% 0,77-1,01) [7].

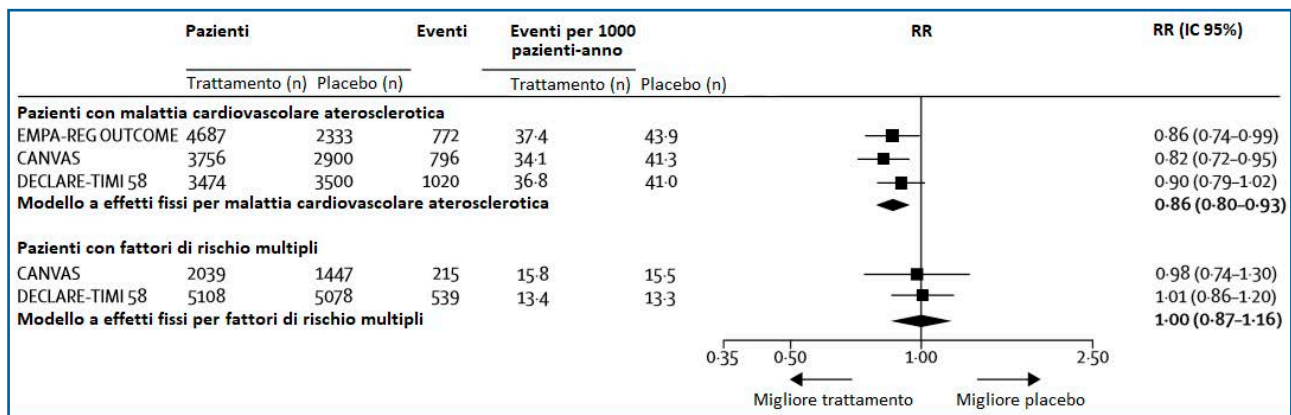


Figura 3 Metanalisi dei tre studi EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, sull'outcome composto di infarto miocardico, ictus e morte CV (MACE) stratificati in base alla presenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata.

Nella recente meta-analisi dei tre studi clinici EMPA-REG OUTCOME, CANVAS e DECLARE-TIMI 58 condotta da Sinha et al. non è stata osservata alcuna riduzione significativa del rischio di IM associata al trattamento con SGLT2i rispetto al placebo (OR 0,91; IC 95% 0,83-1,01) (**Figura 4**) [16].

Anche i dati riguardanti il rischio di ictus sono risultati eterogenei. Lo studio EMPA-REG OUTCOME non ha mostrato una riduzione significativa dell'incidenza di ictus nei pazienti trattati con empagliflozin 10 o 25 mg rispetto al gruppo placebo (RR 1,18; IC 95% 0,89-1,56) [5]. Nessuna riduzione significativa dell'incidenza di ictus è stata riscontrata negli studi CANVAS e DECLARE-TIMI 58 (RR 0,9; IC 95% 0,71-1,15 e RR 1,01; IC 95% 0,84-1,21, rispettivamente) [6, 7]. Lo studio CVD-REAL ha mostrato un minor rischio di ictus associato alla terapia con SGLT2i (RR 0,83; IC 95% 0,71-0,97) [12]; questo risultato è stato confermato nello studio CVD-REAL2 (RR 0,68; IC 95% 0,55-0,84) [15]. La meta-analisi condotta da Sinha et al. non ha evidenziato alcuna differenza nel rischio di ictus associato alla terapia con SGLT2i rispetto al placebo (OR 1,05; IC 95% 0,93-1,20) (**Figura 5**) [16].

L'insufficienza cardiaca è un'importante comorbilità del DM2, specialmente in pazienti anziani [17]. Nello studio EMPA-REG OUTCOME è stata osservata una riduzione significativa nell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HF) in pazienti trattati con empagliflozin rispetto al placebo (RR 0,65; IC 95% 0,50-0,85) [5]; un'analoga riduzione è stata riscontrata nello studio CANVAS nei pazienti trattati con canagliflozin rispetto al placebo (RR 0,67; IC 95% 0,52-0,87) [6]. La meta-analisi condotta da Zhang et al. ha mostrato una riduzione significativa nell'ospedalizzazione per HF in pazienti trattati con SGLT2i (RR 0,62; IC 95% 0,55-0,69) [18]. Nello studio DECLARE-TIMI 58 l'unico outcome CV che ha mostrato superiorità rispetto al placebo stato il tasso ridotto di ospedalizzazione per HF (RR 0,73; IC 95% 0,61-0,88) [7]. La meta-analisi condotta da Zelniker et al. ha mostrato una riduzione pari al 23% del rischio

Figura 4 Odds ratio aggregato di infarto miocardico per SGLT2i vs placebo.

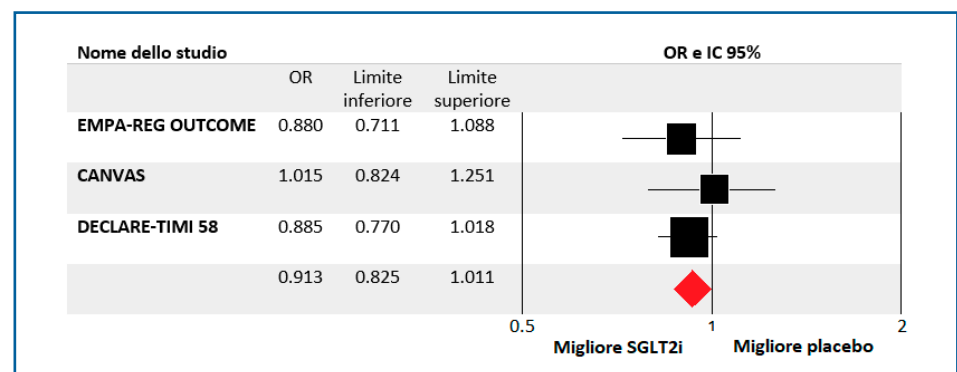
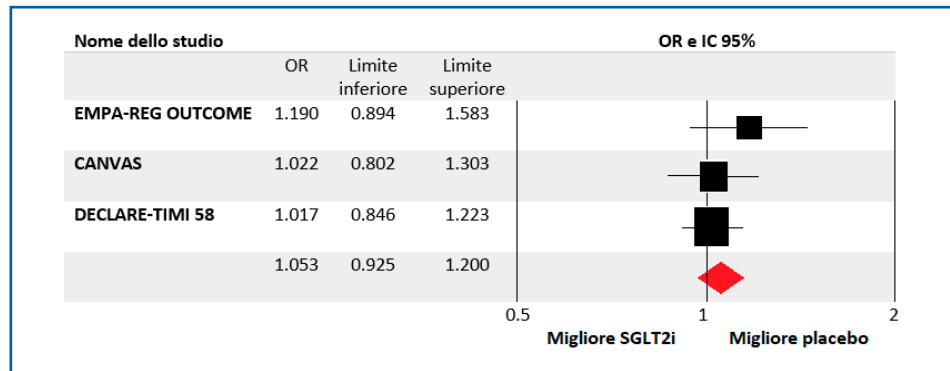


Figura 5 Odds ratio aggregato di ictus per SGLT2i vs placebo.



di morte CV e ospedalizzazione per HF, sia in pazienti con o senza patologia CV che in pazienti con o senza storia pregressa di HF [9]. Questi risultati hanno trovato conferma anche nella meta-analisi condotta da Sinha et al. che ha evidenziato una riduzione pari al 28% nell'ospedalizzazione per HF in pazienti trattati con SGLT2i (OR 0,72; IC 95% 0,63-0,82) (**Figura 6**) [16].

Nello studio EMPA-REG OUTCOME il tasso di mortalità CV è risultato più basso nei pazienti trattati con SGLT2i rispetto al placebo (RR 0,62; IC 95% 0,49-0,77) [5]. Il tasso di mortalità CV non era risultato significativamente ridotto negli studi CANVAS e DECLARE-TIMI 58 (RR 0,87; IC 95% 0,72-1,06 e RR 0,98; IC 95% 0,82-1,17, rispettivamente) [6, 7]. La successiva meta-analisi condotta da Sinha et al. non ha evidenziato alcun effetto significativo sulla mortalità CV associata al trattamento con SGLT2i (ad eccezione di empagliflozin) rispetto al placebo (OR 0,87; IC 95% 0,63-1,21) (**Figura 7**) [16].

Complessivamente, confrontando i tre studi EMPA-REG OUTCOME, CANVAS e DECLARE-TIMI 58, si può osservare che lo studio EMPA-REG OUTCOME ha registrato il maggior numero di eventi CV (in entrambi i bracci di trattamento e controllo), mentre lo studio DECLARE-TIMI 58 il numero minore (**Figura 8**). Inoltre, EMPA-REG OUTCO-

Figura 6 Odds ratio aggregato di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca per SGLT2i vs placebo.

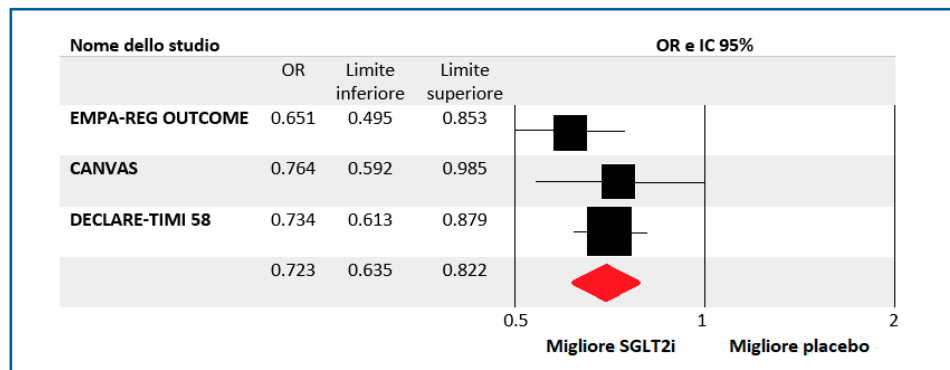
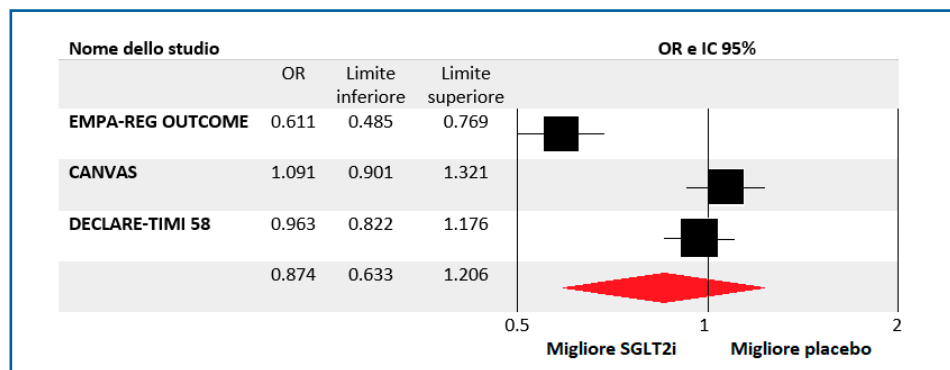


Figura 7 Odds ratio aggregato di mortalità per cause cardiovascolari per SGLT2i vs placebo.



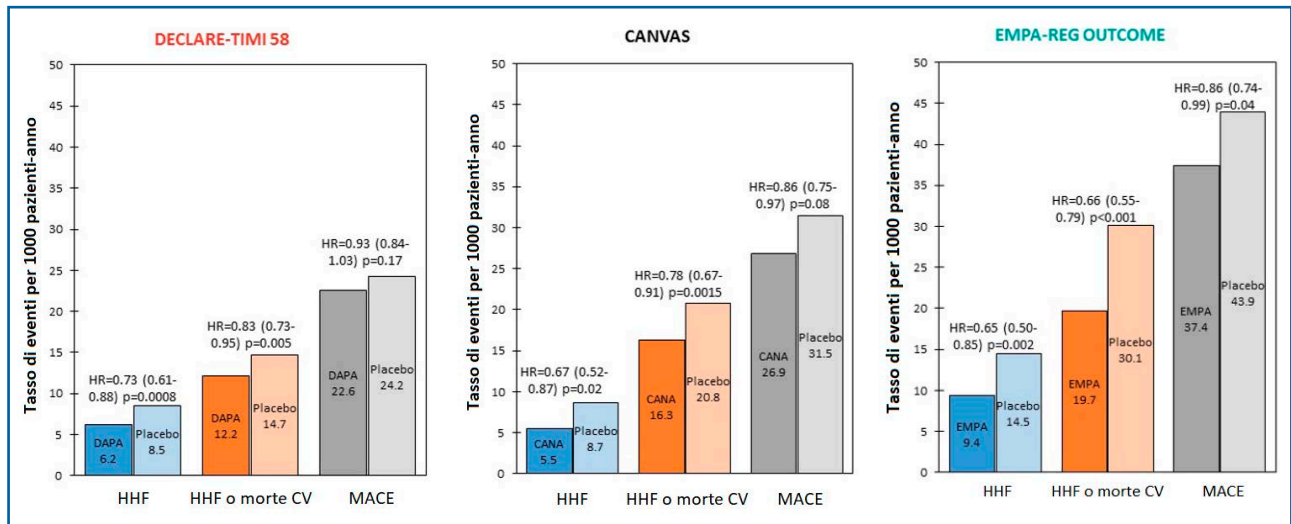


Figura 8 Tasso di eventi per 1000 pazienti-anno negli studi DECLARE-TIMI 58, CANVAS, EMPA-REG OUTCOME. HHF ospedalizzazione per insufficienza cardiaca; CV cardiovascolare; MACE eventi avversi cardiovascolari maggiori; DAPA dapagliflozin; CANA canagliflozin; EMPA empagliflozin.

ME ha mostrato la maggior riduzione del rischio relativo per tutti gli eventi CV mentre DECLARE-TIMI 58 la minore. Dato che tutti e tre i farmaci appartengono alla stessa classe e hanno strutture molecolari simili, è probabile che le diverse evidenze siano in gran parte dovute al disegno sperimentale e alla selezione dei partecipanti, piuttosto che a differenze effettive tra i farmaci [19].

Meccanismi proposti alla base dei benefici cardiovascolari degli SGLT2i

Gli effetti diretti cardiaci degli SGLT2i comprendono un miglioramento del precarico, secondario a natriuresi e diuresi osmotica, e del postcarico attraverso la riduzione della pressione arteriosa, secondaria alla riduzione del sodio e al volume plasmatico.

Sono stati proposti diversi meccanismi alla base dei benefici cardiovascolari degli SGLT2i, tra cui la diuresi osmotica e la natriuresi che determinano un abbassamento della pressione sanguigna, la diminuzione della rigidità arteriosa e della resistenza vascolare, le riduzioni di peso corporeo, acido urico e stress ossidativo e l'aumento dell'ematocrito (**Figura 9**) [13]. È stato ipotizzato, mediante evidenze ottenute da studi preclinici e clinici, che i suddetti meccanismi siano correlabili all'inibizione di SGLT2 e di altri trasportatori associati, in particolare gli scambiatori sodio-idrogeno (NHE). I vari meccanismi proposti includono:

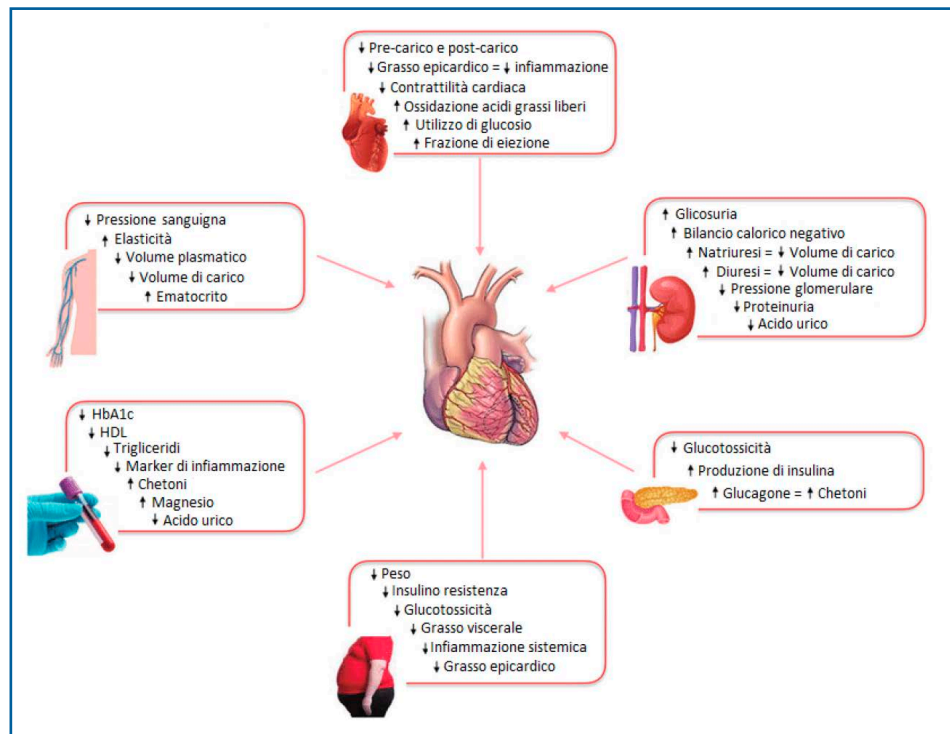
- Effetto glicosurico: l'inibizione del SGLT induce glicosuria e la diuresi osmotica associata porta a una deplezione del volume intravascolare, riducendo il precarico ventricolare e il consumo di ossigeno da parte del miocardio.
- Riduzione del sodio corporeo: una riduzione della concentrazione di sodio può ridurre la pressione sanguigna e migliorare la funzione ventricolare.
- Inibizione di NHE3: così come nei cardiomiociti, il blocco dell'isoforma cardiaca NHE1 determina una riduzione dell'ingresso di sodio e calcio nel citosol e quindi un aumento dell'ingresso di calcio nei mitocondri, vi sono evidenze che entrambi questi effetti prodotti dal blocco dell'isoforma renale NHE3, insieme all'effetto a livello cardiaco, possano in parte spiegare i benefici osservati nell'HF [20].
- Shift energetico: gli SGLT2i potrebbero migliorare l'efficienza del lavoro cardiaco tramite modificazione del metabolismo energetico, utilizzando come fonte di energia i chetoni (energeticamente più efficienti) al posto degli acidi grassi liberi.

Conclusioni

Gli SGLT2i hanno dimostrato la loro efficacia antidiabetica in numerosi studi controllati con placebo sia in monoterapia che in combinazione con vari agenti ipoglicemizzanti. Negli studi comparativi hanno dimostrato un'efficacia quantomeno paragonabile a quella di altri farmaci antidiabetici, quali metformina, sulfaniluree o sitagliptin. Oltre a migliorare il controllo glicemico, gli SGLT2i determinano una riduzione significativa di peso corporeo, pressione arteriosa e uricemia se paragonati a placebo o ad altri agenti

ipoglicemizzanti. Questi effetti risultano di particolare interesse nei pazienti con DM2, generalmente in sovrappeso/obesi, con ipertensione arteriosa, con sindrome metabolica e iperuricemia associate. Studi di fase 3 sugli outcome CV hanno mostrato una chiara riduzione delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con SGLT2i; questo effetto è stato osservato in pazienti con e senza insufficienza cardiaca preesistente e in quelli con e senza preesistente CVD. Oltre ad un rischio notevolmente ridotto di insufficienza cardiaca e IM, è stata anche osservata una riduzione della mortalità per tutte le cause.

Figura 9 Ipotesi alla base dell'effetto cardioprotettivo degli SGLT2i.



Alla luce del pesante impatto delle malattie cardiovascolari sul diabete mellito di tipo 2, i risultati dei trial sulla sicurezza cardiovascolare che riguardano i farmaci antidiabetici SGLT2i suggeriscono un cambio di paradigma, passando dalla riduzione della sola emoglobina glicata a un focus più ampio sulla riduzione del rischio cardiovascolare. Molti soggetti con diabete di tipo 2 potrebbero beneficiare di trattamenti che nei trial clinici hanno documentato effetti positivi sugli eventi cardiovascolari. Oggi solo una minima quota di tali pazienti risulta effettivamente in trattamento con questi farmaci, mentre un loro uso diffuso porterebbe a evitare ogni anno un numero sostanziale di decessi e di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca.

È auspicabile che nel prossimo futuro l'uso appropriato di queste molecole, in accordo con le più recenti linee guida italiane e internazionali, possa allargarsi a tutti i pazienti potenzialmente eleggibili, contribuendo a ridurre l'impatto clinico, sociale ed economico delle malattie cardiovascolari sulle persone con diabete di tipo 2.

Bibliografia

- [1] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(8):1963-1972.
- [2] Jabbour SA, Goldstein BJ. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *Int J Clin Pract*. 2008; 62(8):1279-1284.
- [3] Bays H. Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors: Targeting the Kidney to Improve Glycemic Control in Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2013; 4(2):195-220.
- [4] Wilding J, Fernando K, Milne N, et al. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Management: Key Evidence and Implications for Clinical Practice. *Diabetes Ther*. 2018; 9(5):1757-1773.

- [5] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22):2117-2128.
- [6] Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(3):387-393.
- [7] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4):347-357.
- [8] Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERtugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J.* 2018; 206:11-23.
- [9] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019; 393(10166):31-39.
- [10] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017; 136(3):249-259.
- [11] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018; 319(15):1580-1591.
- [12] Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, et al. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(8):1983-1987.
- [13] Rabizadeh S, Nakhjavani M, Esteghamati A. Cardiovascular and Renal Benefits of SGLT2 Inhibitors: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab.* 2019; 17(2):e84353.
- [14] Wu JH, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(5): 411-419.
- [15] Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(23):2628-2639.
- [16] Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 150:8-16.
- [17] Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(3):699-703.
- [18] Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, et al. Cardiovascular Safety, Long-Term Noncardiovascular Safety, and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2).
- [19] Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, et al. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev Cardiovasc Med.* 2018; 19(2):41-49.
- [20] Brown E, Rajeev SP, Cuthbertson DJ, et al. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21 (Suppl. 2):9-18.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Determinanti nella negoziazione dei prezzi per i nuovi farmaci: l'esperienza dell'Agenzia Italiana del Farmaco

DETERMINANTS OF PRICE NEGOTIATIONS FOR NEW DRUGS. THE EXPERIENCE OF THE ITALIAN MEDICINES AGENCY

Villa F, Tutone M, Altamura G, et al.
Health Policy 2019; 123: 595-600

Introduzione

La regolamentazione dei prezzi dei farmaci dovrebbe perseguire l'efficienza allocativa. La concorrenza dei prezzi dovrebbe essere rafforzata per i farmaci con un profilo rischio-beneficio simile, garantendo un prezzo di premio (*premium price*) ai prodotti che forniscono un valore aggiunto. Per raggiungere questo obiettivo, è opportuno ricorrere all'approccio della definizione del prezzo basato sul valore (*value-based pricing*, VBP). Il dibattito sul VBP è stato sollevato negli Stati Uniti, dove i prezzi non sono ancora regolamentati, ma gli sconti sui prezzi di listino sono abbastanza diffusi tra le compagnie di assicurazione. Tuttavia, ha interessato principalmente i Paesi in cui i prezzi sono regolati direttamente o indirettamente. Il VBP richiede che i benefici e i costi siano identificati, misurati e valutati, che i benefici siano aggregati e che venga adottata una regola per convertire i benefici in un costo accettabile, dati i vincoli di budget.

Sono attualmente utilizzati diversi modelli che operativizzano il VBP in base ai vincoli di budget, che vanno da una soglia al costo per QALY (*Quality Adjusted Life Years*) a un approccio multi-criterio in cui si considerano diversi domini (tra cui la gravità della malattia, la necessità non soddisfatta [*unmet need*], il valore terapeutico aggiunto, l'impatto sul costo unitario per paziente, l'impatto sul bilancio) nella negoziazione dei prezzi dei farmaci. Questa negoziazione, che è confidenziale nella maggior parte dei Paesi, può far emergere un mancato allineamento tra la proposta di valore da parte dell'industria e la percezione del valore sotto i vincoli di bilancio. Di conseguenza, potrebbe esserci un importante divario tra la proposta di prezzo presentata dall'industria e il prezzo finale negoziato (di seguito " ΔP "). Ad oggi, la letteratura sui *driver* di questo gap è scarsa.

L'Italia è uno dei Paesi in cui i prezzi dei farmaci sono regolamentati attraverso la negoziazione e rappresenta un caso di studio ideale per diversi motivi.

In primo luogo, i prezzi e i rimborsi (P&R) per i nuovi medicinali sono negoziati simultaneamente dall'Agenzia Italiana per i Medicinali (AIFA) e dalla società interessata. Questo rende più difficile la negoziazione, dal momento che un farmaco non otterrà il rimborso se non viene raggiunto un accordo sul prezzo.

Inoltre, nell'ultimo decennio, l'AIFA ha ampiamente fatto ricorso ai *Managed Entry Agreements* (MEA). I MEA sono accordi tra produttori e pagatori che consentono l'accesso alla tecnologia sanitaria a determinate condizioni. Sono utilizzati per gestire l'incertezza sull'impatto clinico ed economico dei farmaci. Questi accordi possono essere suddivisi in due gruppi: accordi finanziari, che consentono ai contribuenti di condividere con l'industria l'impatto di bilancio post-marketing di nuovi farmaci; o accordi basati sul risultato, che collegano l'onere del pagatore all'impatto effettivo dei farmaci sulla salute. In Italia vengono utilizzati contratti sia finanziari che basati sui risultati. Il primo include sconti nascosti, sconti su un numero predefinito di primi cicli/scatole (indicati in Italia con il termine *cost-sharing*), massimali di spesa per ogni singolo farmaco e accordi su prezzi/volumi; quest'ultimo comprende i contratti di rimborso legati alla performance che limitano il rimborso ai pazienti che rispondono al trattamento (indicati in Italia come *payment-by-result* o *risk-sharing*). *Cost-sharing*, *payment-by-results* e *risk-sharing* si basano sui registri di monitoraggio implementati da AIFA che consentono di tracciare ogni singolo paziente nella *real life* e raccogliere i dati necessari ai fini dell'accordo. In Italia, così come in altri sistemi sanitari, i MEA e gli sconti sui prezzi negoziati sono riservati.

Infine, in Italia i programmi di accesso anticipato per i farmaci sono abbastanza consolidati, tra cui l'uso compassionevole, che è coperto dall'industria, e l'uso *off-label*, rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). L'uso *off-label* è consentito da AIFA (in determinate circostanze) e prevede la raccolta dei dati prima che il farmaco entri nel processo di negoziazione, riducendo così l'incertezza.

Per questi motivi è stata utilizzata l'Italia come caso-studio per esaminare fino a che punto il prezzo inizialmente proposto dalle imprese viene abbassato durante la negoziazione e per indagare i determinanti della differenza tra tale proposta di prezzo e il prezzo finale rimborsato.

Metodi

L'analisi ha incluso tutti i nuovi farmaci il cui processo di P&R è stato concluso negli ultimi 5 anni (2013-2017) con una decisione positiva sul rimborso. Sono stati valutati separatamente i farmaci orfani, i cui prezzi sono di solito più alti data la ridotta numerosità dei pazienti, e tutte le altre nuove molecole.

Per l'analisi è stato considerato l'impatto delle seguenti variabili sul ΔP : la qualifica di orfano, la dimensione della società farmaceutica che presenta il dossier P&R, il tipo di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) data dalla Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), l'uso/non uso e il tipo di MEA (esclusi sconti nascosti), l'istituzione di un registro dei farmaci, lo stato di innova-

zione, l'inclusione preventiva del farmaco nell'elenco dei prodotti medicinali *off-label* in base alla Legge 648/96 prima del regolare processo di negoziazione P&R, l'uso compassionevole del farmaco, il processo di valutazione dell'AIFA, la popolazione target prevista nei primi tre anni di commercializzazione in Italia, e la spesa prevista del SSN nei primi tre anni sul mercato italiano.

L'impatto di ogni variabile sul ΔP è stato studiato in primo luogo utilizzando un approccio univariato (ANOVA unidirezionale). Successivamente, è stato costruito un modello multivariato per valutare come questi fattori, presi in considerazione contemporaneamente, influenzano il ΔP , considerato come un *proxy* del risultato del processo di negoziazione del prezzo finale.

Risultati

I fascicoli presentati riguardavano 66 farmaci orfani e 130 farmaci non orfani. Il rimborso è stato concesso al 66,7% dei farmaci orfani (44) e al 68,5% dei non orfani (89), mentre il 16,7% (11) e il 13,1% (17), rispettivamente, non sono stati rimborsati.

In generale, tutti gli accordi stipulati durante l'istituzione del prezzo hanno permesso di abbassare in media il prezzo proposto del 27,4%. In particolare, lo status di "farmaco innovativo" è stato concesso a 24 medicinali (23 farmaci rimborsati dal SSN e 1 farmaco non rimborsato). Il ΔP medio per questi farmaci è stato del 32,2%. La media per i farmaci orfani e non orfani rimborsati era rispettivamente del 25,1% e del 28,6%.

Nell'analisi di regressione multivariata, sono state selezionate tre variabili per il modello finale come sottoinsieme "ottimale" di variabili che spiegano la variabilità del ΔP : l'inclusione preventiva nell'elenco dei farmaci fuori etichetta basati sulla legge italiana 648/96, l'attuazione di un MEA e le spese previste nei primi tre anni sul mercato.

Conclusioni

Nello studio, il ΔP era più alto per i farmaci innovativi rispetto a tutti i farmaci, in media. Questo risultato può essere attribuito a una maggiore discrepanza tra la percezione del valore da parte dell'industria e da parte di AIFA sui farmaci innovativi. È interessante notare che tutti i farmaci innovativi vengono rimborsati, ad eccezione di un farmaco (orfano), il cui produttore non era disposto a negoziare e abbassare il prezzo proposto.

L'analisi multivariata suggerisce che il ΔP è inferiore quando il farmaco era precedentemente incluso nell'elenco dei farmaci *off-label* in base alla legge italiana 648/96. Questo risultato può essere giustificato dalla circostanza che è improbabile che il prezzo negoziato sia notevolmente ridotto - durante il processo di negoziazione - al di sotto del prezzo stabilito quando il farmaco è incluso nell'elenco dei farmaci *off-label*. D'altra parte, è stato trovato un ΔP più alto per i farmaci approvati per una popolazione più ampia, con una spesa attesa più alta: intuitivamente, maggiore è l'impatto sul budget maggiore sarà il ΔP richiesto per ottenere lo stato di rimborso al fine di garantire la sostenibilità complessiva del sistema.

Sia l'analisi univariata che quella multivariata mostra-

no un'importante correlazione positiva tra l'esistenza di un MEA basato su dati finanziari e il ΔP : ciò era previsto, poiché il ΔP dipende anche dall'applicazione di un MEA. I MEA hanno consentito il rimborso di una parte significativa di nuovi farmaci in Italia. È molto probabile che senza questi accordi, il numero di farmaci rimborsati sarebbe stato inferiore. D'altra parte, i negoziati riservati hanno sollevato il dibattito a livello internazionale, a causa dei loro effetti sul *referencing price* esterno (ERP), poiché l'uso di MEA riservati si traduce in un prezzo di riferimento ufficiale molto più alto del prezzo effettivo sul mercato interno.

Un altro risultato interessante derivante dall'analisi univariata è il ruolo svolto dall'istituzione di un registro di controllo. I registri dei farmaci sono implementati quando i criteri di ammissibilità dei pazienti ai trattamenti sono complessi e quando vi è una elevata incertezza sugli effetti del farmaco nella *real life*. È probabile che sia negoziato un ΔP più grande in situazioni di incertezza e in caso di carenza di evidenze al momento delle negoziazioni di P&R.

I risultati hanno alcune implicazioni politiche rilevanti. Oltre all'impatto sull'ERP, la questione è se il ΔP è ragionevole o no. Dal momento che l'Italia non ha adottato una soglia sul rapporto di costo/efficacia incrementale che potrebbe essere utilizzata come rationale per spiegare il ΔP , vanno considerati due aspetti. Da un lato, AIFA si è affidata con successo alla negoziazione e ai MEA per spingere le aziende ad abbassare le loro proposte di prezzo. D'altra parte, la riduzione dei prezzi potrebbe anche indicare che le aziende farmaceutiche propongono prezzi che non fittano con il valore dei loro prodotti.

Efficacia e sicurezza comparativa dei farmaci antipertensivi in prima linea

COMPREHENSIVE COMPARATIVE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FIRST-LINE ANTIHYPERTENSIVE DRUG CLASSES: A SYSTEMATIC, MULTINATIONAL, LARGE-SCALE ANALYSIS

Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, et al. *Lancet* 2019; 394: 1816-1826

Introduzione

Pazienti e medici hanno a disposizione una vasta gamma di opzioni farmacologiche per il trattamento dell'ipertensione, ma poche indicazioni su quale specifico agente utilizzare come terapia iniziale. Le linee guida per il controllo pressorio dell'*American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* del 2017 approvano uno qualsiasi tra diuretici tiazidici o tiazidici-simili, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), bloccanti del recettore dell'angiotensina o calcio-antagonisti, se non controindicati. Lo stesso approccio non specifico emerge dalle linee guida dell'*European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)* del 2018, che includono anche i beta-bloccanti.

Queste raccomandazioni derivano in gran parte da precedenti trial randomizzati (*randomised clinical trials*, RCT) che hanno messo a confronto diretto alcuni principi attivi (non classi di farmaci) e spesso non si sono limitati alla terapia iniziale. Ad esempio, il più grande RCT comparativo sui farmaci antipertensivi, il trial ALLHAT, ha arruolato pazienti da febbraio 1994 a gennaio 1998, oltre due decenni fa, esaminando tre agenti rappresentativi su un campione di partecipanti per lo più già in trattamento. Inoltre, la maggior parte degli studi considerati nella revisione sistematica delle linee guida ACC/AHA 2017 sono stati condotti prima del 2000.

La *Cochrane Review* del 2017 sul trattamento antipertensivo di prima linea, un aggiornamento dell'analisi del 2009, non ha trovato nuovi RCT da includere. La revisione conclude che "l'uso in prima linea di diuretici tiazidici a basso dosaggio ha ridotto tutti gli outcome di morbilità e mortalità nei pazienti adulti con ipertensione primaria da moderata a grave. L'utilizzo in prima linea degli ACE-inibitori e dei calcio-antagonisti può essere altrettanto efficace, ma l'evidenza è di qualità inferiore". Pertanto, permangono incertezze e, sfortunatamente, non vi sono dati aggiornati sull'efficacia e sulla sicurezza comparative dei farmaci antipertensivi comunemente utilizzati nella *real world*.

Metodi

È stato sviluppato un modello di generazione delle evidenze basato su una rete di database per lo studio dell'ipertensione (LEGEND-HTN) per confrontare i comuni trattamenti farmacologici antipertensivi mediante un'analisi sistematica su larga scala di nove database osservazionali dal *Observational Health Data Science and Informatics (OHDSI) distributed data network*.

Per ogni database è stata effettuata un'analisi retrospettiva e comparativa su una coorte di nuovi utilizzatori. Sono stati inclusi i pazienti con monoterapia antipertensiva iniziale con qualsiasi agente attivo compreso nelle cinque classi di farmaci elencati come agenti primari nelle linee guida AHA/ACC del 2017 (diuretici tiazidici o tiazidici-simili, ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina, calcio-antagonisti diidropiridinici o non diidropiridinici). I pazienti dovevano essere stati in osservazione per almeno un anno antecedente alla prima esposizione ai farmaci antipertensivi e avere una diagnosi di ipertensione registrata durante o entro l'anno precedente l'inizio del trattamento.

Sono stati studiati 55 outcome di interesse, sia di efficacia che di sicurezza. I risultati di efficacia sono stati distinti in tre end point primari (infarto miocardico acuto, ricovero per insufficienza cardiaca e ictus, sulla base del loro utilizzo nella revisione sistematica delle linee guida AHA/ACC 2017) e sei end point secondari. Per ogni esito, sono stati esclusi i pazienti con eventi prima dell'inizio della terapia ed è stato definito il tempo a rischio del paziente sia tramite un approccio *on treatment*, che segue i pazienti dal giorno dopo l'inizio del trattamento fino a quando non interrompono per la prima volta la loro scelta terapeutica iniziale o termina la loro registrazione nel database, o un approccio *intention to treat*, che segue i pazienti fino alla fine della loro registrazione. Le esposizioni continue ai farmaci sono state ricostruite dai dati longitudinali disponibili, raggruppando le prescrizioni sequenziali che avevano un gap inferiore a 30 giorni tra di loro.

Per tener conto del potenziale confondimento misurato e bilanciare le coorti di classi di farmaci, sono stati creati modelli di *propensity score* per ciascuna coppia di classi e fonte di dati. Tramite modelli a rischi proporzionali di Cox sono stati stimati gli *hazard ratio* (HR) tra trattamento in studio e confronto, per ciascun outcome e in ciascuna fonte di dati. Le stime dalle diverse fonti sono state aggregate tramite metanalisi ad effetti casuali.

Risultati

Il LEGEND-HTN includeva dati longitudinali e record elettronici di dati sanitari di 4.893.591 pazienti, il 48% dei quali era in terapia iniziale con ACE-inibitore, il 17% con diuretico tiazidico o tiazidico-simile, il 16% con calcio-antagonista diidropiridinico, il 15% con bloccante del recettore dell'angiotensina e il 3% con calcio-antagonista non diidropiridinico. Prima della stratificazione per *propensity score*, i nuovi utilizzatori degli ACE-inibitori avevano maggiori probabilità di essere maschi, avere diabete, iperlipidemia, arteriosclerosi o malattie cardiache rispetto ai pazienti che iniziavano un diuretico tiazidico o tiazidico-simile.

Per quanto riguarda le stime comparative dalla metanalisi sugli outcome primari di efficacia, più della metà dei confronti non ha mostrato differenze significative tra classi di farmaci. Tuttavia, i diuretici tiazidici o tiazidici-simili hanno mostrato un rischio significativamente più basso per tutti e tre gli outcome rispetto agli ACE-inibitori (infarto miocardico acuto HR 0,84; IC 95% 0,75-0,95; insufficienza cardiaca HR 0,83; 0,74-0,95; ictus HR 0,83;

0,74-0,95), con un tasso di eventi inferiore approssimativamente del 15%. I diuretici tiazidici o tiazidici-simili hanno mostrato un rischio significativamente più basso di infarto miocardico acuto, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e ictus anche rispetto ai calcio-antagonisti non diidropiridinici.

Le stime per i 46 outcome di sicurezza hanno mostrato che, rispetto ad altre classi di farmaci, i diuretici tiazidici o tiazidici-simili avevano un rischio significativamente più alto di ipopotassiemia (HR 2,8; 2,2-3,6 rispetto agli ACE-inibitori; HR 2,9; 2,2-4,3 rispetto ai bloccanti del recettore dell'angiotensina; HR 1,9; 1,6-2,4 rispetto ai calcio-antagonisti diidropiridinici; HR 1,8; 1,5-2,1 rispetto ai calcio-antagonisti non diidropiridinici), e un rischio significativamente più basso di iperpotassiemia. I diuretici tiazidici o tiazidici-simili hanno mostrato anche un rischio significativamente più elevato di iponatremia rispetto alle altre classi di farmaci. Come previsto, il rischio di angioedema e tosse era significativamente maggiore nei nuovi utilizzatori di ACE-inibitori. L'HR per angioedema aggiustato per *propensity score* per i nuovi utilizzatori di diuretici tiazidici o tiazidici-simili rispetto agli utilizzatori di ACE-inibitori era 0,44 (0,35-0,57).

Conclusioni

Questa ampia valutazione introduce un nuovo metodo per generare evidenze di salute a carattere osservazionale su larga scala. L'approccio supporta l'equivalenza tra classi di farmaci in termini di monoterapia antipertensiva iniziale, in linea con le attuali linee guida, con l'eccezione della superiorità dei diuretici tiazidici o tiazidici-simili rispetto agli ACE-inibitori e dell'inferiorità dei calcio-antagonisti non diidropiridinici.



IN CHE MODO I TITOLARI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO GESTISCONO LA REGISTRAZIONE DELLE INFORMAZIONI SU SOSPETTE REAZIONI AVVERSE PROVENIENTI DA EUDRAVIGILANCE? STATO DELL'ARTE E PROSPETTIVE FUTURE

How do marketing authorization holders deal with the recording of information of suspected adverse reactions from Eudravigilance? State of the art and future perspectives

Laura Fagioli, Enrico Magni¹

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

Keywords

EudraVigilance
National Competent
Authorities
Marketing Authorization
Holders
GVP module VI
Pharmaceutical Companies

Abstract

Background: On July 12th 2018, European Medicines Agency (EMA) released a note for clarification in order to address questions by Marketing Authorization Holders (MAHs) about their obligations to collect suspected adverse reactions for substances of medicinal products for which they have a Marketing Authorization in the European Economic Area and to which they access through EudraVigilance (EV). According to this Note, MAHs are not obliged to record Individual Case Safety Reports (ICSRs) which have been submitted by other MAHs to EV, but they have to comply with their pharmacovigilance system.

Aims. The aim of this project is to evaluate the impact and sustainability of not recording information on suspected adverse reactions which have been submitted by other MAHs in EV, unless they contain as co-suspect drug a medicinal product registered by a client company.

Methods: Download of ICSRs from EVWEB is based on the EV Access Policy L2A. "All organization types" is set as filter for the Sender Organization Type, thus including all ICSRs. Currently, Asgenia is monitoring the download of ICSRs registered in EV by NCA separately from those registered in EV by other MAHs (i.e. Non-National Competent Authorities, Non-NCAs). Furthermore, Asgenia is monitoring closely ICSRs submitted by other MAHs to EV and which contain as co-suspect drug a medicinal product registered by a client company.

Results: The results obtained from the daily monitoring of ICSRs downloaded from EV show the significant workload associated with case management of ICSRs submitted by Non-NCAs. Furthermore, the potential risk associated with loss of ICSRs should be estimated if Asgenia processed only ICSRs containing as co-suspect drug a medicinal product registered by a client company from those submitted from Non-NCAs.

Conclusion: Whilst the significant advantages in terms of burden of works, it is still to be understood, together with the client companies, to what extent this can affect their own pharmacovigilance activities.

Corrispondenza: Laura Fagioli. E-mail: lauraf.beans@gmail.com

Introduzione

Il nuovo sistema normativo europeo in materia di farmacovigilanza, entrato in vigore nel luglio 2012, ha rappresentato un significativo cambiamento nella legislazione europea sui medicinali, dopo più di dieci anni dall'ultima modifica. La nuova legislazione comprende due principali norme: il Regolamento (UE) n. 1235/2010, che modifica il Regolamento (CE) 726/2004 e la Direttiva 2010/84/UE, che modifica la direttiva 2001/83/CE. La nuova legislazione si pone come principale obiettivo quello di creare un sistema di farmacovigilanza più robusto, con chiare responsabilità per tutte le parti, aumentandone l'efficienza tramite la condivisione dei risultati tra gli Stati Membri e migliorandone al contempo la trasparenza, rendendo disponibili al pubblico maggiori informazioni.

A tale scopo l'Agenzia europea per i medicinali ha creato il database europeo EudraVigilance (EV) per la segnalazione e lo scambio di sospette reazioni avverse da farmaci (*Adverse Drug Reaction*, ADR) che hanno luogo nell'Area Economica Europea (EEA).

Il 22 maggio 2017 il consiglio di amministrazione dell'EMA confermava che la banca dati EudraVigilance aveva raggiunto la piena funzionalità e che il sistema soddisfaceva le specifiche funzionali elaborate ai sensi dell'articolo 24, paragrafo 2, comma 1, del Regolamento (CE) n. 726/2004 [1]. Sei mesi dopo l'annuncio, il 22 novembre 2017, il nuovo sistema di *simplified electronic reporting* di sospette ADR da parte delle autorità nazionali competenti (NCA) e delle aziende titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) è entrato in vigore ed EV è diventato il *repository* centrale di tutti gli ICSR in Europa. Al fine di supportare tali cambiamenti, sono state introdotte due nuove funzionalità al sistema, vale a dire il *re-routing* delle segnalazioni provenienti da aziende farmaceutiche alle autorità nazionali competenti e, per le aziende farmaceutiche, l'operazione di download da EV degli ICSR riguardanti un proprio principio attivo. Come specificato all'articolo 24, paragrafo 2, comma 5, del regolamento CE 726/2004, la banca dati EudraVigilance, che risulta pienamente accessibile alle autorità competenti degli Stati membri, è altresì accessibile ai titolari di AIC nella misura necessaria per consentire loro di adempiere i propri obblighi di farmacovigilanza [2]. Il livello di accesso è definito nella *Eudravigilance Access Policy* mentre gli obblighi di farmacovigilanza sono elencati nel titolo IX della direttiva 2010/84/CE [3, 4].

Anche il sistema di farmacovigilanza italiano, che fino a questa data raccoglieva nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) tutte le segnalazioni di sospette ADR provenienti da professionisti sanitari e titolari di AIC, ha subito una radicale riorganizzazione [5]. Secondo la nuova legislazione infatti, i titolari di AIC non devono più trasmettere i

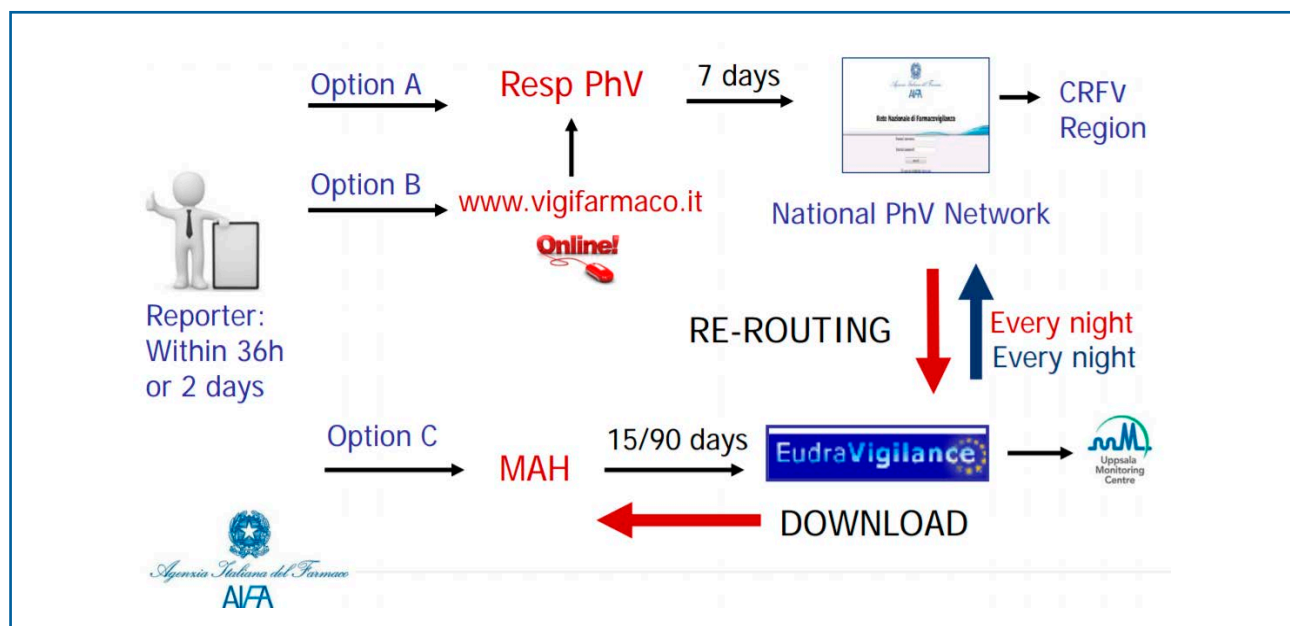


Figura 1 Il Nuovo Sistema di segnalazione in Italia [6].

casi di sospette ADR alla RNF, ma piuttosto inserirli direttamente in EV che poi, attraverso la funzione di “re-routing”, provvede all’inoltro alle autorità nazionali competenti (Figura 1).

A seguito del lancio della nuova versione di EV e alla luce dell’esperienza iniziale con il nuovo sistema di *simplified electronic reporting*, i titolari di AIC hanno chiesto chiarimenti riguardo la gestione degli ICSR in EV. In risposta, il 12 luglio 2018 EMA ha pubblicato una Nota di chiarimento al fine di rispondere ai crescenti dubbi delle aziende farmaceutiche circa i loro obblighi riguardo la registrazione delle segnalazioni di sospette ADR a cui hanno accesso tramite EV [7].

I titolari di AIC sono tenuti a monitorare costantemente la sicurezza dei loro medicinali, a garantire che le informazioni sui medicinali siano aggiornate e a informare le autorità di qualsiasi informazione pertinente che possa avere un impatto sull’AIC [8]. Più in dettaglio, in linea con le disposizioni dell’articolo 12, paragrafo 1, del regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione, i titolari di AIC registrano tutte le informazioni relative alla farmacovigilanza e si assicurano che siano trattate e conservate in modo corretto [9]. Inoltre, ai sensi dell’articolo 107, paragrafo 1, della direttiva 2010/84/EU, che modifica la direttiva 2001/83/CE, tutte le sospette reazioni avverse che hanno luogo nell’Unione europea o in paesi terzi e di cui i titolari di AIC vengono a conoscenza, devono essere registrate [4]. In quest’ottica, EV diventa l’archivio centrale di ICSR a livello europeo.

In merito agli obblighi dei titolari di AIC relativamente alla gestione delle informazioni accessibili in EV, è stata rilevata una differenza significativa per quanto riguarda la gestione degli ICSR inseriti dalle autorità nazionali e da altri titolari di AIC. Ai sensi dell’articolo 107a, della direttiva 2010/84/EU, gli ICSR inseriti in EV dalle autorità nazionali e contenenti principi attivi di medicinali per i quali l’azienda farmaceutica detiene un’AIC nell’EEA o ogniqualvolta la proprietà non può essere esclusa, devono essere registrati [4]. Per quanto riguarda gli ICSR inseriti in EV da altre aziende farmaceutiche, la nota rilasciata da EMA chiarisce poi che i titolari di AIC possono decidere se registrarli o meno. Ulteriori chiarimenti sono forniti nell’allegato A della nota “Obblighi di farmacovigilanza in base al titolo IX della Direttiva 2001/83/CE con particolare attenzione al monitoraggio della sicurezza e alla valutazione del rapporto rischio-beneficio dei medicinali” [7]. Necessariamente ogni decisione presa dai titolari di AIC in merito alla gestione degli ICSR inseriti in EV da altre aziende farmaceutiche, deve essere dettagliatamente motivata e documentata come parte integrante del sistema di farmacovigilanza aziendale, al fine di garantire l’adempimento agli obblighi in materia. L’esclusione si basa sui principi delineati nel modulo VI delle GVP (*Good Pharmacovigilance Practice*) “Raccolta, gestione e inserimento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai medicinali” [10].

La nota si pone dunque come una guida chiara e legale a cui i titolari di AIC possono fare riferimento per i loro obblighi di farmacovigilanza, fornendo gli elementi chiave per il corretto inserimento e registrazione delle informazioni in EV.

Asgenia è una società di servizi che si occupa della gestione della farmacovigilanza per varie aziende farmaceutiche produttrici di farmaci generici. Con il lancio del nuovo sistema di EV, il carico di lavoro quotidiano connesso alla gestione degli ICSR ha subito un significativo aumento, principalmente ascrivibile al fatto che il download dei casi di propria pertinenza da EV è basato sul principio attivo, e non anche sul nome commerciale, includendo quindi tutte le segnalazioni per i principi attivi registrati nell’EVXMPD/Art.57 dalle società clienti. Ciò implica che un ICSR è accessibile per il download in EV a tutte quelle aziende che hanno registrato il principio attivo contenuto come sospetto nella segnalazione. L’algoritmo di download non esclude gli ICSR che riportano una specialità medicinale (SM) di un altro titolare di AIC. Pertanto, è necessario uno screening preliminare al fine di poter selezionare gli ICSR da elaborare effettivamente. Questa attività richiede tempo e risorse che potrebbero essere alternativamente assegnate a compiti diversi.

Un’altra criticità che Asgenia si trova ad affrontare è la gestione dei duplicati, che determina un aggravio del carico di lavoro non trascurabile. I duplicati possono derivare dal monitoraggio della letteratura medico-scientifica o dalla stessa segnalazione spontanea a differenti destinatari (differenti titolari di AIC o titolari di AIC e autorità

competenti contemporaneamente). Lo stesso caso inserito in EV da diversi titolari di AIC riceve infatti differenti *World Wide Unique Case Identification Numbers* (WWID). EMA ha un algoritmo specifico per la gestione di questa problematica, ma ciononostante durante l'attività quotidiana si rintracciano molteplici duplicati [11].

A seguito del lancio della versione implementata di EV, Asgenia si è inizialmente concentrata sulla gestione del nuovo sistema, cercando di identificare le principali problematiche e le soluzioni più appropriate. A questo proposito, considerando il significativo aumento del carico di lavoro giornaliero registrato dal 22 novembre 2017 e con riferimento alla Nota di chiarimento pubblicata dall'EMA il 12 luglio 2018, Asgenia e le aziende clienti hanno deciso di sperimentare un nuovo approccio in fase di download giornaliero da EV, al fine di riuscire a semplificare il lavoro associato alla gestione dei casi.

Lo scopo di questo progetto è quello di valutare l'impatto e la sostenibilità della non registrazione di informazioni su sospette reazioni avverse inserite in EV da altri titolari di AIC, a meno che non contengano come sospetto una specialità medicinale di competenza.

Il progetto è finalizzato a stimare in termini numerici il flusso giornaliero di ICSR in ingresso nel database aziendale in base alla tipologia di *Sender Organization* e a valutare i potenziali rischi associati alla perdita di ICSR, registrando il numero di casi contenenti come co-sospetto una specialità medicinale di competenza.

Metodi

Asgenia gestisce gli ICSR scaricati da EV per conto delle aziende clienti seguendo una procedura standardizzata che consta di diversi passaggi:

- download da EV per le aziende titolari di AIC delle schede di segnalazione in base alla EudraVigilance Access Policy L2A
- importazione dei report nel database Safety Drugs®
- screening degli ICSR
- data entry
- valutazione medica.

Asgenia si occupa del download giornaliero di ICSR da EV per ciascuna azienda cliente, effettuando l'accesso in EVWEB e impostando vari filtri, tra cui la data di inizio e la data di fine del periodo durante il quale viene eseguita la ricerca di ICSR, la gravità (Sì e No) e la tipologia di mittente (*Sender Organization*) che ha inserito il caso in EV. Per quanto riguarda il mittente, è possibile selezionare fra varie opzioni fra cui: Autorità Nazionali Competenti (NCA), altre Aziende titolari di AIC (Non-NCA) o l'opzione *All Organization Types* che le comprende entrambe e include tutti gli ICSRs di entrambe le suddette organizzazioni.

L'analisi riportata in questo articolo è stata eseguita monitorando il download di ICSR inseriti in EV dall'autorità nazionale competente separatamente da quelli inseriti da altre aziende titolari di AIC. Il numero di ICSR inseriti in EV da ciascuna *Sender Organization* è stato registrato quotidianamente in un apposito file, al fine di controllare il numero giornaliero dei dati in ingresso. Tutti gli ICSR sono stati quindi convertiti dal formato ICH E2B (R3) al formato ICH E2B (R2), step transitoriamente necessario al fine di rendere i file leggibili in attesa di implementare le funzionalità del database aziendale, quindi importati e sottoposti a screening. È stata infine condotta un'attenta analisi sugli ICSR scaricati da EVWEB, al fine di determinare, fra quelli inseriti da altre aziende titolari di AIC, quelli contenenti come co-sospetto una specialità medicinale registrata dalle aziende clienti. L'analisi si riferisce a un periodo di 4 mesi.

Risultati

I risultati ottenuti dal monitoraggio quotidiano degli ICSR scaricati da EV secondo i nuovi criteri sono riassunti nella **Tabella 1** e nella **Figura 2**, che riportano la media mensile degli ICSR. I dati mostrano il significativo carico di lavoro associato alla gestione degli ICSR inseriti in EV da altre aziende titolari di AIC. Come riportato nella **Figura 2**, il 12% (N=1004) e il 15% (N=772) di tutti gli ICSR scaricati da EVWEB rispettivamente durante il primo mese e il quarto mese di monitoraggio sono stati inseriti da altri titolari di AIC (Non-NCA).

Tabella 1 Numero di ICSR scaricati mensilmente da EVWEB impostando come filtri: All Organization Type, NCA e Non-NCA.

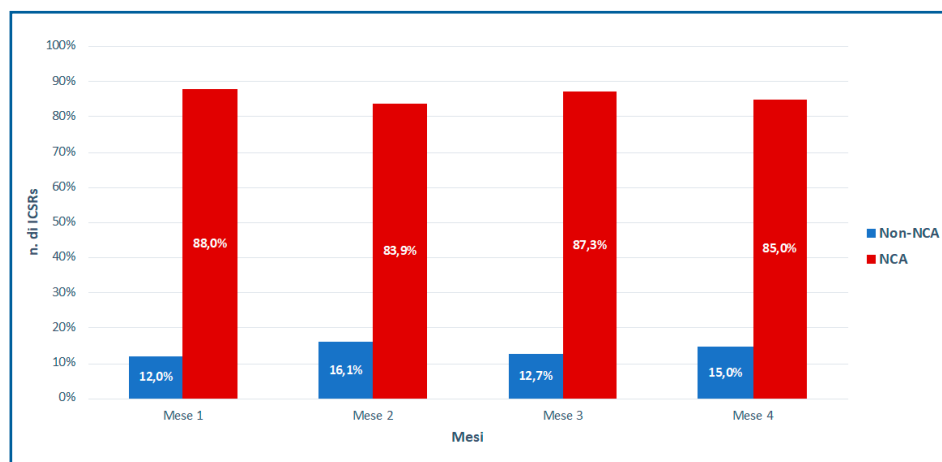
Mesi	All Organization Types ^(a)	NCA ^(b)	Non-NCA ^(c)
Mese 1	8367	7363	1004
Mese 2	4193	3516	677
Mese 3	10984	9593	1391
Mese 4	5147	4375	772

^(a) Numero totale di ICSR scaricati da EV e comprendenti ICSR inviati da NCA e non-NCA.

^(b) Numero di ICSR inseriti in EV da NCA e scaricati da Asgenia per le aziende clienti.

^(c) Numero di ICSR inseriti in EV da non-NCA, ovvero altri titolari di AIC, e scaricati da Asgenia per le aziende clienti. EV EudraVigilance; ICSR Individual Case Safety Report; NCA National Competent Authority

Figura 2 Percentuale di ICSR scaricati mensilmente da Asgenia e raggruppati per tipologia di Sender Organization. ICSR Individual Case Safety Report; NCA National Competent Authority.



La **Tabella 2** mostra il numero di ICSR attribuibili ad altri titolari di AIC, ottenuti dopo lo screening preliminare eseguito da Asgenia in accordo ai criteri di esclusione e inclusione, ed effettivamente processati, il che significa che è stato effettuato il *data entry*. Questi dati suggeriscono che attraverso lo screening è stato possibile ottenere una riduzione mensile del numero di ICSR da processare, fra quelli attribuibili ad altri titolari di AIC, rispettivamente del 39,9% nel primo mese, 34,9% nel secondo mese, 29% nel terzo mese e 38,2% nel quarto mese.

Tabella 2 Numero di ICSR inseriti in EV da Non-NCA ottenuti dopo lo screening applicando i criteri di esclusione e inclusione.

ICSR da non-NCA				
Mesi	ICSR prima del processo di screening ^(a)	ICSR inclusi dopo lo screening	% ICSR inclusi dopo lo screening	SM registrata da un'Azienda cliente ^(b)
Mese 1	1004	603	60,1%	1
Mese 2	677	441	65,1%	4
Mese 3	1391	988	71,0%	1
Mese 4	772	477	61,8%	1

^(a) ICSR inseriti in EV da Non-NCA e scaricati da Asgenia in base all'Articolo 57.

^(b) ICSR inseriti in EV da Non-NCA e contenenti come co-sospetto una specialità medicinale registrata da un'azienda cliente

EV EudraVigilance; ICSR Individual Case Safety Report; NCA National Competent Authority

Inoltre, i dati riassunti nella **Tabella 2** inducono a una serie di considerazioni. In una prospettiva più conservativa, è ragionevole, in termini di riduzione del flusso di lavoro, considerare la possibilità di processare, fra quelli scaricati da EV ed attribuiti ad altri titolari di AIC, solo gli ICSR che contengono come farmaco sospetto una specialità medicinale registrata dalle aziende clienti, quindi un numero considerevolmente ridotto rispetto al carico di lavoro previsto in ingresso. D'altra parte, è fondamentale eseguire un'analisi del rischio per stimare il rischio potenziale associato alla perdita di questi ICSR.

Questi risultati sebbene promettenti, dovranno essere confermati durante l'intera fase di monitoraggio, al fine di poter considerare la reale possibilità di introdurre questa nuova strategia nell'attività quotidiana.

Discussione

Il 22 novembre 2017 ha segnato una svolta decisiva per l'intero sistema di farmacovigilanza. Le aziende farmaceutiche e i fornitori di servizi operanti in questo campo hanno dovuto adattarsi molto rapidamente a questo cambiamento, al fine di garantire la continuità operativa. Allo stesso tempo però sono emerse varie problematiche principalmente connesse all'aumento del carico di lavoro derivato dalla gestione degli ICSR scaricati da EV.

Asgenia s.r.l. come fornitore di servizi cura la farmacovigilanza per varie aziende farmaceutiche, occupandosi dell'intero processo di gestione degli ICSR scaricati dal database europeo, dalla fase iniziale di download fino alla valutazione medica. In base alla normativa europea di farmacovigilanza e in riferimento alla Nota di chiarimento pubblicata da EMA il 12 luglio 2018, Asgenia ha deciso di adottare un nuovo metodo per il download giornaliero di ICSR. Più in dettaglio, è stato stabilito di monitorare il download di ICSR da EV in base al tipo di *Sender Organization*. Più specificamente, il numero di ICSR inseriti in EV da autorità nazionali competenti è stato monitorato separatamente dagli ICSR inseriti in EV dai titolari di AIC. L'obiettivo principale di questo approccio sperimentale è quello di stimare in termini numerici il flusso giornaliero in ingresso nel database aziendale di queste due classi di ICSR inviate da diverse organizzazioni mittenti nel database aziendale.

Si potrebbero prospettare tre differenti ipotesi di gestione dei casi inseriti in EV da altri titolari di AIC e contenenti come co-sospetti principi attivi registrati dalle aziende clienti e la cui pertinenza di conseguenza non può essere esclusa: Asgenia potrebbe continuare a processare tutti gli ICSR scaricati a prescindere dalla tipologia di *Sender*; altrimenti potrebbe non scaricare gli ICSR trasmessi da altri titolari di AIC, se ciò fosse debitamente giustificato e motivato con un'attenta analisi del rischio. In alternativa, si potrebbe considerare l'ipotesi di scaricare tutti gli ICSR ma di elaborare solo quelli contenenti come farmaco sospetto una specialità medicinale registrata da un'azienda cliente. Asgenia sta valutando la possibilità di introdurre quest'ultimo come approccio più conservativo basato sul rischio, in quanto consentirebbe di continuare a monitorare qualsiasi cambiamento nel profilo rischio-beneficio dei medicinali per i quali le aziende clienti detengono un'AIC, garantendo che le informazioni su tali medicinali non siano perse.

Secondo questa procedura, le segnalazioni spontanee e gli ICSR da letteratura medica (letteratura locale e principi attivi non monitorati dal servizio MLM) inseriti in EV da altri titolari di AIC non sarebbero disponibili nel database aziendale per le attività di farmacovigilanza. Tuttavia, la maggior parte degli ICSR inseriti in EV da diversi titolari di AIC sono duplicati derivanti da casi di letteratura o segnalazioni spontanee a destinatari differenti. In questo caso EMA provvede alla creazione del *Mastercase* dal "merge" dei duplicati, rendendolo poi disponibile per il download da EV [11]. Scaricando questi *Mastercase*, la potenziale perdita di ICSR sarebbe quindi evitata.

Inoltre, è necessario specificare che anche se gli ICSR inseriti da altri titolari di AIC non fossero registrati nel database aziendale, a meno che non contengano come co-sospetto un medicinale registrato dalle aziende clienti, questi sarebbero comunque tutti disponibili in EV per le attività di farmacovigilanza.

Sulla base dei risultati promettenti ottenuti in questa fase di monitoraggio preliminare, verrà quindi eseguita un'analisi basata sul rischio insieme alle aziende clienti, al fine di valutare la reale fattibilità di questo nuovo approccio in fase di download.

Conclusione

I risultati riportati in questo articolo dimostrano che si potrebbe ottenere una significativa riduzione del carico di lavoro mensile (correlata alla gestione degli ICSR scaricati) non processando gli ICSR inseriti in EV da altri titolari di AIC. D'altra parte, un punto critico che deve essere attentamente valutato è la potenziale perdita di ICSR correlata a questa nuova procedura. Inoltre, come soluzione futura è stato proposto un approc-

cio più conservativo basato sul rischio, che prevede di includere nell'attività di *data entry* solo gli ICSR contenenti come sospetto una specialità medicinale registrata da un'azienda cliente.

Premesso che EMA non richiede ai titolari di AIC di scaricare gli ICSR inseriti da altri titolari di AIC, la decisione di non registrare tali ICSR deve essere ampiamente giustificata e motivata e le aziende farmaceutiche devono dimostrare di essere conformi al proprio sistema di farmacovigilanza.

Nonostante i significativi vantaggi in di termini di carico di lavoro che questo approccio potrebbe offrire, si deve ancora stabilire, insieme alle aziende clienti, in che misura ciò potrebbe influire sulle loro attività di farmacovigilanza.

Bibliografia

- [1] EMA/215105/2017 Announcement of the EMA Management Board. Confirmation of full functionality of the EudraVigilance database, 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/announcement-ema-management-board-confirmation-full-functionality-eudravigilance-database_en.pdf ultimo accesso 10 novembre 2019.
- [2] Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 30 aprile 2004. Regolamento (EC) N. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32004R0726>. Ultimo accesso 10 novembre 2019.
- [3] EMA/759287/2009 Revision 4* European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use (EudraVigilance Access Policy). https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-policy-access-eudravigilance-data-medicinal-products-human-use-revision-2_en.pdf. ultimo accesso il 10 novembre 2019.
- [4] Direttiva 2010/84/EU del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 Dicembre 2010 che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0084&from=it> Ultimo accesso il 10 novembre 2019.
- [5] Mazzitello C, Esposito S, De Francesco AE, et al. Pharmacovigilance in Italy: an overview. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2013; 4 (Suppl. 1): S20-S28.
- [6] Sottosanti L. Comunicazione AIFA, Eudravigilance e Rete Nazionale di Farmacovigilanza: AIFA incontra gli operatori del settore per presentare le novità europee e italiane. Roma, 2017. Disponibile al sito <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-secondo-incontro-con-gli-operatori-della-farmacovigilanza-sulle-novita-della-rnf-e-di-eudravigilance> Ultimo accesso 10 Novembre 2019.
- [7] EMA/396720/2018 Recording by marketing authorization holders of information on suspected adverse reaction held in EudraVigilance, 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/recording-marketing-authorisation-holders-information-suspected-adverse-reactions-held_en.pdf Ultimo accesso il 10 novembre 2019.
- [8] Mammi M, Citraro R, Torcasio G, et al. Pharmacovigilance in pharmaceutical companies: An overview. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2013; 4 (Suppl. 1): S33-S37.
- [9] Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della commissione del 19 giugno 2012.
- [10] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2).
- [11] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI Addendum I - Duplicate management of suspected adverse reaction reports.

Riassunti delle relazioni finali dei progetti di ricerca svolti dagli studenti nell'ambito del tirocinio formativo del master per l'anno accademico 2017-2018

Monitoring of adverse reactions from vaccine within ASL Novara and on the National territory

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

Training held at

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

²Servizio Igiene e Sanità Pubblica ASL Novara, Italy

ABSTRACT

Introduction: 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 Vaccine vigilance. It is therefore a useful tool for constantly monitoring the efficacy and tolerability of vaccines, even after approval and marketing.

Aims: To identify vaccines subject to the highest number of adverse reactions as reported in a three-year period (2016-2018); to evaluate the most common adverse reactions; to estimate the influence of the variable "sex" in the onset of these ADRs in ASL Novara (ASL NO) and to compare these 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 ASL NO and the national territory using System Organ Class (SOC) classification.

Results: Comparison of the collected data showed that both in ASL NO and on the national territory, Bexsero was the vaccine with the most spontaneous reports. 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 of ADRs reports within ASL NO, an increase of AEFI reports was found. The breakdown of AEFI reports by year shows a relevant increase farther to entering in to falls of the law 119/2017 which established some vaccinations as mandatory. The bigger amount of recorded reactions is referred to as "General disorders and administration site conditions" follow with by "Skin and subcutaneous tissue disorders" and "Nervous system disorders". Pyrexia is the PT for the most AEFI report. This is the most common AEFI and it is also found in RCP of most vaccines as common and frequent ADR. Therefore, 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 if rare or uncommon, but also when already known and found on the vaccine's RCP.

Keywords: Pharmacovigilance, Vaccine, Vaccine vigilance, Adverse reactions, AEFI, RNF, ASL NO.

Drug-Drug Interaction in analgesia and sedation: new guidelines update for pediatrics

Emanuele Bignardi, Marta Gentili¹, Sonia Radice¹, Emilio Clementi¹

Training held at

¹ASST-Fatebenefratelli-Ospedale Sacco, Milano, Italy

ABSTRACT

Introduction: Pediatric Intensive Care Units (PICUs) are critical settings, where fragile patients are treated, thus requiring quick and precise medical decisions. Moreover, since children are often more sensible to pain and discomfort deriving from medical procedures, analgesia and sedation are frequently necessary. Therefore, a combination of several drugs is required, thus increasing the chance of drug-drug interactions (DDIs). Furthermore, as children cannot be considered as “little adults”, it is important to carefully consider the pediatric pharmacokinetics (PK), which importantly differ from that of adult patients.

Aims: The main objective of this work has been the analysis of DDIs arising from the combined use of different sedo-analgesic drugs in the context of PICUs. Moreover, the PK profile of these medications has been considered. In particular, understanding the issues related to DDIs and pediatric PK may help to a better use of sedo-analgesic drugs in children, thus reducing the chance of adverse events (AEs).

Methods: Two main databases for DDIs has been screened for interactions between sedo-analgesic drugs. In particular, Terap (Istituto Mario Negri) has been considered for the Italian scenario, whether Clinical Pharmacology database has been used to take into account the interactions occurring between drugs marketed in the United States. Nevertheless, the database considered, DDIs has been divided into three main classes, namely “contraindicated/severe”, “major” and “moderate”. Concerning the PK profile of sedo-analgesic drugs, Clinical Pharmacology has been the main source of information. Moreover, the SmPC of each medication has been carefully examined, thus allowing a comprehensive collection on all the available information. Lastly, literature research using PubMed database has been performed to fully elucidate the DDIs and PK profiles.

Results and Conclusions: Previous release of pediatric sedo-analgesia guidelines has been considered for determining which drugs have to be examined. Among the different classes of medications, opioids display the highest number of DDIs, thus they should be used with more attention than other drugs. Moreover, the database and literature search has shown that there is poor information about the pediatric PK profile of the majority of drugs considered. Our analysis, however, clearly demonstrated that information about DDIs and PK profile is essential in the PICU clinical practice. Lastly, the data acquired through this work may be useful for integrating the clinical information for the update of guidelines for sedo-analgesia in pediatrics.

Keywords: Drug-drug interactions (DDIs), Pediatrics, Sedation, Analgesia, Pharmacokinetics, Adverse events, Clinical practice, Guidelines.

The oversight plan in the management of market research service providers: analysis of the impact of its introduction on the performance and quality of the third parties

Benedetta Borella, Claudia Villa¹

Training held at

¹Roche SpA, Monza, Italy

ABSTRACT

Background: Today, organizations often choose to provide certain activities to service providers or partners. In these situations, the need for well-defined and coordinated working relationships increases. The concept of Oversight Plan is born, which defines the management, control and supervision of outsourced activities. For contracts with an impact on pharmacovigilance, the oversight plan outlines the supervision mode of the vendor's performance in recognizing and reporting any safety data to the company according to defined timing and to certain quality standards.

Aim: As part of the management of market research providers, this project aims to analyse how the introduction of a dedicated oversight plan has had an impact in improving the performance and quality of service providers, also from a point of view of reporting adverse events more punctual and precise.

Methods: Sample and systematic quality checks of the reports and of the original material collected by the service provider during the activity were carried out. The deviations concerning the sending of reconciliations (CTV) and reports of adverse events (AE) were delayed and the non identification of AEs (missed AEs) by service providers detected in a period between 2015 and 2018.

Results: The deviations referred to the sending of CTV and AE delayed increased between 2015 and 2016 and then decreased in 2017 and disappeared in 2018. The deviations due to missed AE instead appeared in 2016 and increased in 2018. The Oversight Plan aims at the reduction and minimization of these types of deviations.

Conclusions: From this project emerged the importance of the Oversight Plan in improving the performance of service providers, in particular in recognizing and quickly reporting the safety data to the company.

Keywords: Pharmacovigilance, adverse events - AE service provider, outsourcing, oversight plan, market research, patient support program, deviations, CAPA.

Quality analysis of adverse drug reaction observed in Lombardy during 2018

Francesco Congi, Olivia Leoni¹

Training held at

¹Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milan, Italy

ABSTRACT

Introduction: 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 to the CRFV include the quality control of the cards included in the RNF, with particular reference to the completeness and accuracy of the data, as reiterated by the operating procedure of 16 July 2018, the purpose of this analysis was to verify the efficiency of the reporting system by the Lombardy CRFV in 2018, in terms of the number of incomplete/incorrect data sheets, missing/incorrect data types and the time trend of both indicators (between 2018 and 2017).

Methods: Lombardy reports regarding serious 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 (i.e. encoding of ADR according to MedDRA standard terminology, severity criteria, outcome and follow-up of the ADR, suspected drug). The analyses were performed by using the VigiSegn application.

Results: During the study period, Lombardy entered 13361 reports into the RNF (+46.5% compared with 2017), 6164 of which regarding serious ADRs (46% of the total, +67.94% compared with 2017). 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 cards increased from 22.02% in 2017 to 36.25% in 2018 of the total insertion cards. Missing data on suspected drugs also were reduced: dosage (from 18% to 14%), therapeutic indication (20%-10%), taken actions (32%-20%), rechallange (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, contributing to ameliorate the safety profile of drugs and making potential alarm signals about ADRs faster and easier identifiable.

Keywords: CRFV, National Pharmacovigilance Network (RNF), ADR (Adverse Drug Reaction).

Safety profile of antibiotic therapy in pediatric population: an exploratory study using the pharmacovigilance database of the Lombardy Region

Francesca Costantino, Carla Carnovale¹

Training held at

¹University of Milan, ASST FBF Sacco, Milano, Italy

ABSTRACT

Background: Ensuring appropriate antibiotic prescription is an urgent public health and patient safety priority, as excessive use and misuse has led to the development of resistance to antibiotics, which is a growing health and economic threat. In order to contain this phenomenon, it is important to intervene from early childhood. The European Medicines Agency issued a new guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) in the pediatric population (EMA/572054/2016) on 8 November 2018. This provides Pharmacovigilance tools and processes to address the needs and specific challenges of the pediatric population. There is a considerable amount of scientific information regarding the onset of antibiotic related adverse reactions in the pediatric population, even though no national and regional data are available.

Aim: To propose a descriptive analysis of antibiotic-related adverse reactions in the pediatric population, focusing on the off-label use, medication error (when prescribing, dispensing, administering and on assumption), abuse and misuse.

Methods: We selected and analyzed all reports of Lombardy Region in which children were involved (0 <18 years) recorded in the RNFV from the 1st January 1990 to the 06th June 2018, using the data warehousing application VigiSegn. The reports usually contain information about the patient (age, sex), medications (suspect and concomitant), ADR, severity, medication error, outcome, healthcare structure and entry year of the ADR.

Results: 2,990 ADR reports were recorded in Lombardy: 14.08% of reports retrieved were classified as serious and pharmacological interactions accounted for 0.2%. The average age was 5.7 years. Amoxicillin/clavulanic acid is the drug most implicated in the ADRs (47.87%) and urticaria is the most significant ADR (33.9%), followed by rash (13.5%), itching (10.5%). Out a total of 2,990 analyzed cases, 6 were pharmacology interactions (0.2%), 6 abuse (0.2%), 27 therapeutic errors (0.9%), 6 overdose (0.2%), 6 off-label use (0.2%) and 80 cases of therapeutic inefficacy (2.3%).

Conclusion: Data on serious reports highlight the need to closely monitor this pediatric therapeutic area to ensure a safe and appropriate use of antibiotics.

Keywords: Pediatrics, Antibiotics, ADRs, Children.

Signal detection method in a pharmaceutical company: performance and impact on workload across spontaneous reporting databases

Ottavio D'Annibali, Gian Nicola Castiglione¹

Training held at

¹Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, Italy

ABSTRACT

Background: Signal detection is the process of looking for and/or identifying signals using data from any source and it is performed by the European Medicines Agency (EMA), National Competent Authorities (NCAs) and Market Authorization Holders (MAHs). Traditional methods of signal detection are supported by statistical disproportionality methods allowing a standardized prioritization of Drug-Event Combinations (DECs) to be further evaluated. The company's safety database and EudraVigilance (EV) are two of the main sources of data available to MAHs to identify new signals. Since 22 February 2018 MAHs of the active substances included in pilot phase have to monitor them in EV and inform EMA and NCAs of validated signals with their medicines.

Aim: In this study, we proposed a signal detection method aimed to screen EV and the Company's DSMS, focusing on the identification of SDRs, which need further investigation and we speculated on the possible implementation of EV screening as future requirement for all marketed products.

Methods: We retrieved data from the Chiesi Farmaceutici S.p.A. DSMS (Oracle Argus) and EudraVigilance in the form of line listings and electronic Reaction Monitoring Report (eRMR), aggregated at DEC level. We analyzed data of twenty-three (23) products, basing the selection on Company's active ingredients available in EVDAS, from 01 August 2018 to 31 January 2019. We calculated the total proportion of known ADRs that were identified as SDR (sensitivity) and the total proportion of SDRs that corresponds to known ADRs (i.e. precision or positive predictive value or PPV) for both datasets.

Results: A total of 448 SDRs originated from the Company's DSMS, out of which 103 matched with a known ADR. 985 SDRs originated from the eRMR analyses, out of which 187 matched with a known ADR. The overall precision in the DSMS (0.23) resulted higher than in EVDAS (0.19) whereas the workload was 21.2% higher in the EVAS screening than in the DSMS. The DSMS screening resulted 43.6% more sensible than the one performed in EVDAS.

Conclusion: In our study, screening of EV data showed not only lower overall performance than screening the DSMS, but also higher workload. We obtained evidence that screening the DSMS with the proposed method would not compromise the detection of true signals. On the other hand, it probably comes with an organisational increased workload when compared with "traditional" methodologies like the manual review of data. An even bigger workload increase is expected with the implementation of the eRMR screening for all marketed products in the routine signal detection process. EV data of products not involved in the pilot phase could be used to support the outcomes of the DSMS screening as additional source of information to the signal validation, together with literature, clinical and preclinical data, known class effect and clinical relevance.

Keywords: Signal detection, EudraVigilance data analysis system (EVDAS), Pharmaceutical Company, Sensitivity, Precision.

How do Marketing Authorization Holders deal with the recording of information of suspected adverse reactions from EudraVigilance? State of the art and future perspectives

Laura Fagioli, Enrico Magni¹

Training held at

¹Asgenia SrL, Roma, Italy

ABSTRACT

Background: Since the launch of the new EudraVigilance on 22 November 2017, the entire Pharmacovigilance system has been facing great changes. According to the new legislation, Marketing Authorization Holders (MAHs) shall not report to National Competent Authority (NCA) but directly to EudraVigilance. As regards the download of Individual Case Safety Report (ICSRs) from EudraVigilance by MAHs, it does not require to set filters for active substance or medicinal product as all ICSRs for medicinal products registered by MAHs in the EVXMPD/Art.57 are included. As a result of the simplified reporting, a huge amount of information become available to MAHs. Whilst this represents a significant progress in Pharmacovigilance, it deeply impacts on the sustainability of the work, requiring a re-organization of the ICSRs management system.

On July 12th 2018 European Medicines Agency (EMA) released a note for clarification in order to address questions by MAHs about their obligations to collect suspected adverse reactions for substances of medicinal products for which they have a Marketing Authorization in the European Economic Area (EEA) and to which they access through EudraVigilance. According to this Note, MAHs are not obliged to record ICSRs which have been submitted by other MAHs to EudraVigilance but they have to comply with their pharmacovigilance system.

Aims: The aim of this project is to evaluate the impact and sustainability of not recording information on suspected adverse reactions which have been submitted by other MAHs in EudraVigilance, unless they contain as co-suspect drug a medicinal product registered by a client company.

Methods: Download of ICSRs from EVWEB is based on the EudraVigilance Access Policy L2A. "All organization types" is set as filter for the Sender Organization Type during the daily download, thus including all ICSRs. Currently Asgenia is approaching a new method that consists in monitoring the download of ICSRs registered in EudraVigilance by NCA separately from the download of ICSRs registered in EudraVigilance by other MAHs (i.e. Non-National Competent Authorities, Non-NCAs). Furthermore, Asgenia is monitoring closely ICSRs submitted by other MAHs to EudraVigilance and which contain as co-suspect drug a medicinal product registered by a client company.

Results: the results obtained from the daily monitoring of ICSRs downloaded from EudraVigilance show the significant workload associated with case management of ICSRs submitted by Non-NCAs. Furthermore, the potential risk associated with loss of ICSRs should be estimated if Asgenia processed only ICSRs containing as co-suspect drug a medicinal product registered by a client company from those submitted from Non-NCAs.

Conclusion: Whilst the significant advantages in terms of burden of works, it is still to be understood together with the client companies to what extent this can affect their own pharmacovigilance activities.

Keywords: EudraVigilance, National Competent Authorities, Marketing Authorization Holders, GVP module VI, Pharmaceutical Companies.

A pharmacovigilance study on the safety profile of HPV vaccines in the male population: data from US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)

Clara La Bruna, Giulia Bonaldo¹, Domenico Motola¹

Training held at

¹Unit of Pharmacology, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna

ABSTRACT

Background: Human Papilloma Virus is one of the most common sexually transmitted infection, responsible of cervical cancer, anal cancer, cervical intraepithelial neoplasias and genital warts. It affects both men and women. To date three HPV vaccines are available: Gardasil®, Gardasil9® and Cervarix®. The aim of this project was to contribute to the analysis of the safety profiles of HPV vaccines in the male population.

Methods: We reviewed all the reports of Adverse Events Following Immunization (AEFI) reported in the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) from January 2006 to September 2018. We focused on males aged 6-29 years. The analysis was performed using the Reporting Odds Ratio (ROR) with 95% confidence (CI95%) interval and p value ≤ 0.05 , as statistical parameter to evaluate vaccine-event pairs distribution.

Results: A total of 5,493 reports of AEFI were retrieved in the database. Of these, 354 were serious. The AEFIs more reported and statistically significant experienced by males were: syncope (N=701, ROR= 2.85, CI95% 1.414-5.757), loss of consciousness (N=425, ROR=2.79, CI95% 1.358-5.718), fall (N=272, ROR= 3.54 CI95% 2.003-6.265), immediate post-injection reaction (N=208, ROR=3.40, CI95% 1.877-6.158), presyncope (N=122, ROR= 4.13, CI95% 2.513-6.779) and dyskinesia (N=104, ROR= 2.90, CI95% 1.447-5.817). Others AEFIs reported were nausea, vomiting, fatigue and hyperhidrosis. ADRs reported in males and females resulted to be similar. All ADRs are listed and reported in the Summary of Product Characteristics (SmPC) of the corresponding vaccine.

Conclusions: The HPV vaccines were generally well tolerated in men. Despite government recommendations and the favourable vaccine safety profile, HPV vaccination coverage is still low. It's necessary to spread a positive approach to immunization. The extension of HPV vaccines to males will probably help to prevent more HPV-related cancers in both females and males.

Keywords: Adverse Events Following Immunization, Human Papilloma Virus, Men, Vaccinovigilance.

The reporting gap: incomplete information for DataEntry and case evaluation

Chiara Laurentaci, Monica Ruggiero¹

Training held at

¹Pharma D&S, Roma, Italy

ABSTRACT

Background: Continuing post-marketing drug surveillance accompanied by risk minimization of developing harmful and unintended reactions to drugs is the main objective of Pharmacovigilance. Firstly, the implementation of this project depends on the collection and monitoring of suspected adverse drug reaction reports, which represent the starting point to provide useful information about the risk profile of medicinal products and their impact on patients' lives.

Aim: The purpose of this project is to highlight how often the reports are incomplete, lacking important information that would allow an appropriate assessment of the link in causality between drug exposure and reaction and therefore appropriate case assessment. A report can be valid only if it presents the four minimal requirements: identifiable reporter, identifiable patient, adverse reaction and suspect drug. However, the quality of information is determined not only by the presence of these elements but also by data consistency, completeness and the precision with which it is reported.

Methods: An important role in the management of the reports is performed by Marketing Authorization Holders that are required to have an organization that ensures the acquisition of safety information and its subsequent evaluation. To this end the DataEntry activities, namely of entering of safety information into a corporate database, are essential to flag new signals of side effects or new elements about already noted side effects. These activities consist in the compilation of system sheets with the information contained in the source documents. Specifically, these concern the source of the report and reporter, the patient, adverse reaction and description of the event. Nevertheless, more detailed data, representing the foundation for a proper assessment of the case are the temporal correlation between drug intake and reaction, action taken with the suspect drug and the presence of dechallenge and rechallenge, in most cases are unavailable or cannot be known.

Results: With DataEntry, it is clear how often it is difficult to obtain all the details concerning a specific case. More and more frequently, reports are processed that bring no information relevant to the temporal correlation of the drug-event, nor in relation to the suspension or re-administration of the medical treatment to the patient.

Conclusion: For reports to become useful and give information that is valuable both for the patient and the producer it is fundamental to improve the quality of data provided. For this reason, it is important to raise awareness and if necessary activate pharmacovigilance projects that orient all the actors involved towards appropriate signalling.

Keywords: Individual Case Safety Reports and Literature Reports, DataEntry, Causality Assessment, Quality of information.

Drug tolerance in major depressive disorder treatment with SSRIs and SNRIs

Matteo Monti, Carla Carnovale¹, Marta Gentili¹, Gabriel Oliveira de Santana¹, Giulia Carnaghi¹, Marta Beltrami¹, Monica Bosi¹, Sonia Radice¹

Training held at

¹University of Milan, ASST FBF Sacco, Milano, Italy

ABSTRACT

Background: Major depressive disorder (MDD) affects 300 million patients and is one of the most disabling illnesses worldwide. There are several efficacious drugs for the pharmacological treatment of MDD which show a similar efficacy profile. The treatment of MDD can involve several problems such as the onset of adverse drug reactions (ADRs), lack of response to the treatment and tolerance to a previously effective drug.

Aim: The aim of this study was to investigate cases of therapeutic failure to discriminate between drug inefficacy and drug tolerance of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors.

Methods: Data were extracted from American FAERS database from 2004 to 2015. We collected Individual Case Study Reports of patients in treatment with SSRIs and SNRIs as the only suspect active pharmaceutical ingredient (API), indicated for MDD, which resulted in therapeutic failure. Drug tolerance has been identified using the duration of the pharmacological treatment calculated based on treatment start date and reaction date.

Results: The number of ICSRs where drug tolerance term was correctly used was 3 (0.37%) versus real number of drug tolerance of 316 (39.21%). 177 reporters were healthcare professional. SSRIs requested a greater treatment duration than SNRIs to develop drug tolerance (1410.45 ± 1546.71 days versus 879.28 ± 1080.12 days)

Conclusion: Tolerance to antidepressant is a common problem, difficult to discriminate even for healthcare professionals. SSRIs could be better than SNRIs for the maintenance treatment of MDD because of the longer treatment duration needed to achieve a tolerance to the pharmacological treatment.

Keywords: MDD, drug tolerance, antidepressants, SSRIs, SNRIs, FAERS, Pharmacovigilance.

Implementation of safety variation: how to ensure a correct management. The experience of an Italian service provider company

Valeria Musci, Cristina Del Corno¹

Training held at

¹Del Corno & Associati S.r.l., Milano, Italy

ABSTRACT

Background: Product information (PI) safety variation is a change of the terms of a marketing authorization. The variations could be requested by regulatory authorities (national or international), during the assessment process of a regulatory practice (variation, renewal), or after cumulative assessment procedures (PSUR, referral etc.) or they could be spontaneously proposed by QPPV/MAH. In accordance with Article 16 of Regulation 726/2004 and Article 23 Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorization Holder(s) are required to keep the product information up to date with the current scientific knowledge, including the conclusions of the assessment and recommendations made public by means of the European medicine web-portal and/or the CMDh webpage. According to the Commission Regulation (EC) n. 1234/2008 of the European Commission, the Marketing Authorization Holder(s) must submit variations to the Competent Authority (CA) whenever necessary and/or required.

Aim: In order to submit safety variations, the Pharmacovigilance department performed a periodic screening of specific websites. The purpose of this project was to implement a workflow for the management of safety variation for medicinal products for human.

Methods: We compiled a Standard Operating Procedure (SOP) to define in detail the process and the action to be taken from the search of requests to the implementation of the safety variation (in compliance with the EU Pharmacovigilance requirements), from the point of view of a pharmacovigilance service provider/contract organization. The identification of the potential sources of PI safety variation was the key point for the implementation of a correct SOP.

Results We present a submission of a safety variation for a specific medicinal products containing Propofol, following the screening of the CMDh website on 5th October and covering the period of September 21st, 2018 - October 4th, 2018, as a result of a correct implementation of the SOP.

Discussion: Monitoring of medicinal products safety variations is necessary to promote and protect public health and to enhance patient safety. The implementation of the SOP was successful and has proved it compliance al local and European procedures.

Keywords: Safety variation, Screening, Referral, Standard Operating.

A practical approach to the monitoring of worldwide scientific literature in pharmacovigilance

Paola Peruzza, Giuseppe Di Sante¹

Training held at

¹Fidia Farmaceutici S.p.A., Abano Terme (PD), Italy

ABSTRACT

Background: Pharmacovigilance is the set of activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem, in order to guarantee a favourable benefit/risk ratio for the population. To facilitate the work of the Marketing Authorization Holder (MAH), in 2015 the European Medicine Agency (EMA) introduced a monitoring system called Medical Literature Monitoring (MLM) service. EMA has the task of monitoring the selected medical literature for a defined list of active ingredients used in medicinal products and to provide MAH all suspect adverse reaction collect in the relevant period. According to the guidelines, however, this monitoring is not sufficient. In fact, every MAH are required to monitor at least two sources to guarantee complete coverage.

Objective: To assess the positive aspects and issues of literature monitoring, paying particular attention to the problem of duplicates and the impact that this activity has in the daily work of the pharmacovigilance officer.

Methods: Description of how the worldwide literature monitoring is managed by FIDIA, distinguishing the literature cases to be inserted in database from those that are not, but necessary for Periodic Safety Update Report (PSUR) and/or Signal detection.

Results: During the literature monitoring it has been noticed how with the introduction of the MLM service many daily activities have been simplified, thus facilitating the work of the pharmacovigilance officer. At the same time, however, some issues have emerged that have not yet been resolved such as the problem of duplicates or the fact that the company has to do a double-check monitoring because MLM service covers only a percentage of active substances, thus increasing the time needed to carry out the complete monitoring.

Keywords Monitoring of Literature, MLM service, Reactions weekly, PubMed, ADRs, Duplicates, ICSR.

Evaluation of the management ability of adverse events during clinical trials: survey exploring the efficacy of reporting guidelines among site staff

Claudia Schiavi, Matteo Battarra¹, Katia Lazzati¹

Training held at

¹IQVIA, Milano, Italy

ABSTRACT

Background: Monitoring the safety of medicines is a continuous process starting from the earliest clinical studies and extending throughout the post-marketing period. The overall aim of Pharmacovigilance is to monitor and protect safety of subjects and patients exposed to medicinal product during development phase and after marketing approval has been granted.

Pharmacovigilance activities in pre-marketing clinical trials and in the post-marketing can be contracted out to independent drug safety experts within a contract research organization (CRO). To ensure the well-being and the safety of patients, who are at the centre of the clinical trial, all the actors of the clinical research, such as the sponsor, the CRO, and the site staff, collaborate and work together. Therefore, it is important to ensure timely detection of adverse events because safety data influence clinical care of subjects.

Objectives: The main aim of my project is to investigate how adverse event's reports are managed during clinical trials by site staff and monitors. Moreover, information on the cultural background of investigators, their knowledge in the field of the ADR reporting, as well as their approach to this activity, have been collected, in order to have a comprehensive view of the issue.

Methods: A questionnaire consisting of 8 multiple-choice questions has been elaborated and sent to 45 IQVIA Clinical Research Associates. The eight multiple-choice questions of the questionnaire have been drawn up in Italian language and all participants were native Italian speakers.

Results. The results confirm a general compliance of the site staff in the notification of adverse event and an overall positive attitude in following guidelines when dealing with adverse events. The overall effectiveness in the notification of adverse events during clinical trials suggests the good applicability of ICH's guidelines to the real clinical practice.

Conclusions: This study represents a preliminary framework that could be periodically used to identify strengths and weaknesses of AEs reporting standard procedures. Given the presence of the limitations highlighted by the results, future research should point towards the involvement of larger samples, possibly addressing the survey also to the medical staff, in order to have additional viable perspectives. Moreover, the questionnaire should be formulated by taking into account the objectivity bias, hence a scale of measurement that could lead to more statistically different answers should be elaborated.

Keywords: Contract Research Organization, adverse events reporting, GCPs, site staff, safety.

EVDAS (Eudravigilance Data Analysis System) - il nuovo strumento per la signal detection

Nicolò Sentinelli, Lucia Biagiotti¹

Training held at

¹Pharma D&S S.r.l., Scandicci (FI), Italy

ABSTRACT

Background: In the last couple of years, the European pharmacovigilance system underwent deep and significant changes. In particular, on 22 November 2017, the European Medicines Agency (EMA) launched a new version of Eudravigilance, with enhanced functionalities, needed to support the significant changes introduced by the European pharmacovigilance legislation in terms of requirements for reporting suspected adverse reactions. Within this new system, EMA enabled Marketing Authorisation Holders (MAH) to access to the EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS). EVDAS has been designed to allow users to analyse safety data collected in EudraVigilance, enabling better-informed decisions about the safety profile of medicinal products and, above all, providing signal detection tools. *Aim:* the aim of this thesis is to compare the results, in terms of safety data, obtained with the classical signal detection (case-by-case) to the new EVDAS signal detection approach, underlying the main differences and trying to give an explanation to them.

Method: The first half of 2018 has been considered. In this period, firstly, a classical signal detection regarding the drug (X) through a case-by-case method has been carried out: describing scientifically all listed and unlisted cases obtained from the EudraVigilance database, analysing safety data obtained by the screening of literature and social media and merging that information with the analysis of the sales data of X compared to previous years. Regarding the EVDAS signal detection, first it has been done the access to the platform through the QPPV's credentials. Then, the time interval for the analysis of data has been selected choosing the Ad-hoc option and the active principle substance (X) has been selected from the provided list. Subsequently, the e-RMR file has been downloaded and the ADR occurred were collected. At this point, it was possible to obtain the statistic value (calculated as ROR) and the list of possible signals was collected. Last, a comparison between these ADRs (statistically considered as possible signals by EVDAS) and the ADRs founded in the safety database of the company (Y) has been made. For the ADRs, which matched with those obtained from EVDAS, a clinical evaluation to validate the signal has been carried out.

Results and conclusions: Considering our study, the comparison, between the classical signal detection (case-by-case) and EVDAS, does not show any particular difference in terms of safety data and results obtained. Although we did not get new potential safety signals, EVDAS represents a step forward in the present and future of performing a signal detection for pharmaceutical companies.

Keywords: Signal-detection, Case-by-case, EVDAS, EMA, ROR.