

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 12 • Numero 2 • Giugno 2020

RASSEGNA

Il monitoraggio terapeutico del farmaco

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

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

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dip. di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata
"D. Campanacci" Università degli Studi di Bologna

Ovidio BRIGNOLI

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Achille CAPUTI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

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

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 12 • Numero 2 • Giugno 2020

Sommario

▶ **RASSEGNA**

Il monitoraggio terapeutico del farmaco

Dario Cattaneo, Cristina Gervasoni

5

▶ **SELEZIONE DELLA LETTERATURA**

▶ **Vitamina D e calcio nella prevenzione delle fratture: una metanalisi di trial**

▶ **Approccio proattivo alla deprescrizione per prevenire gli eventi avversi ai farmaci**

Elena Tragni, Manuela Casula

15

▶ **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA**

19

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

*C*ari colleghi,

anche in questo secondo numero del GIFF 2020 affrontiamo un problema estremamente attuale: la rassegna di Cattaneo et al. descrive infatti il monitoraggio terapeutico del farmaco, ovvero l'utilizzo della misurazione delle concentrazioni di un farmaco in una matrice biologica al fine di identificare pazienti con un'esposizione inadeguata alla terapia, che potrebbero beneficiare di un aggiustamento del dosaggio. L'articolo ne ripercorre l'introduzione come strumento di ottimizzazione della terapia, l'ampliamento dei farmaci che possono essere oggetto di questa misurazione e i principali ambiti di applicazione.

Come consuetudine, inoltre, vengono proposte due delle tesi relative ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. Il primo lavoro presentato in questo numero, svolto presso JSB Solutions Srl, ha testato il contributo dell'Intelligenza Artificiale nel comprendere, ordinare e valutare i contenuti della letteratura medico scientifica, al fine di identificare informazioni utili alla raccolta delle segnalazioni di farmacovigilanza. Il secondo lavoro, condotto presso Dompé farmaceutici S.p.A. Milano, ha invece analizzato i diversi tipi di ispezione cui è sottoposto il Dipartimento di Farmacovigilanza aziendale, confrontando tra loro due Autorità Regolatorie ispettive, ovvero quella Europea, EMA, e quella Americana, FDA, e individuando le principali differenze tra le due procedure.

Vi auguro Buona Lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

IL MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEL FARMACO

Therapeutic Drug Monitoring

Dario Cattaneo^{1,2}, Cristina Gervasoni^{2,3}

¹U.O. Farmacologia Clinica, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

²Servizio di Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP), ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

³IIIa Divisione di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

Keywords

Therapeutic drug monitoring
Pharmacokinetics
Drug dosing
Drug optimization

Abstract

Therapeutic drug monitoring (TDM) refers to the quantitative measurement of drugs in biological matrices, mainly serum and plasma, but also in other fluids (saliva, cerebrospinal fluid, epithelial lining fluid, urine, etc.). The purpose of TDM is to provide information to healthcare providers to assist in adjusting a patient's drug regimen to reach an optimal drug concentration that will ensure the patient achieves the desired therapeutic response without drug-induced adverse side effects or toxicity. Historically, TDM had been applied for narrow therapeutic index drugs (i.e. antiepileptics, immunosuppressants, antibiotics and antineoplastic agents); however, a growing body of literature is now available showing that TDM can be successfully applied also to wide therapeutic index drugs when given to complex patients (elderly and paediatric patients, patients with hepatic and/or renal insufficiency or those with heavy polypharmacy at risk for drug-drug interactions).

TDM can be applied in the daily clinical practice only for drugs who met specific requirements, such as low intra-individual pharmacokinetic variability, documented association between blood drug concentrations and clinical outcome, as well as availability of limited sampling strategies for the prediction of drug exposure and validated bioanalytical methods for drug quantification. TDM requires the application of pharmacokinetic, pharmacodynamic, pathophysiological and clinical principles to the management of patients in order to achieve safe and effective therapy. Optimal therapy requires rational application of all these principles eventually combined with dose-prediction software to personalize patient care.

Introduzione

Il monitoraggio terapeutico del farmaco prevede la misurazione delle concentrazioni di un farmaco in una matrice biologica; questa indagine permette di identificare pazienti con un'esposizione inadeguata alla terapia che potrebbero beneficiare di un aggiustamento posologico.

Il monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM, dall'acronimo inglese *Therapeutic Drug Monitoring*) è uno strumento utilizzato da anni nella pratica clinica quotidiana per ottimizzare un trattamento farmacologico. Esso consiste essenzialmente nel determinare le concentrazioni di un farmaco in una matrice biologica facilmente accessibile (quasi sempre il sangue, ma anche altre matrici come il liquor, le urine, ecc. possono essere utilizzate) e nell'eventuale variazione della sua posologia sulla base di tali risultati [1, 2]. Il TDM è stato introdotto in ambito clinico alla fine degli anni '70, come strumento diagnostico per favorire l'ottimizzazione posologica di farmaci caratterizzati da basso indice terapeutico: le prime applicazioni per il TDM hanno riguardato, infatti, farmaci antiepilettici (valproato, fenitoina, fenobarbitale), immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, everolimus, sirolimus e, più recentemente acido micofenolico), cardioattivi (digossina, chinidina), alcuni antibiotici (tobramicina, vancomicina, gentamicina) e anti-tumorali citotossici [3-5]. Negli ultimi anni l'elenco dei farmaci che possono beneficiare del TDM è aumentato considerevolmente; oggi il TDM può, infatti, trovare applicazione nella pratica clinica quotidiana anche per l'ottimizzazione di farmaci con ampio indice terapeutico, soprattutto quando utilizzati in pazienti "complessi" (con insufficienza degli organi emuntori, sottoposti a procedure dialitiche, obesi, gastroresecati, ecc.) o in popolazioni "speciali" (paziente di diversa etnia, donne in menopausa, grandi anziani, pazienti pediatrici). Gli ambiti di applicazione del TDM sono riassunti nel **Box 1**; a titolo esemplificativo in **Tabella 1** è rappresentato l'elenco dei farmaci per cui è richiedibile il TDM nella nostra struttura ospedaliera.

Nel presente articolo verranno prima affrontati i principi generali per la corretta applicazione del TDM; nella seconda parte verranno presentate applicazioni del TDM nelle malattie infettive, campo di principale interesse degli autori.

Box 1 Principali ambiti di applicazione del TDM.

- In assenza di una risposta terapeutica a dosi standard di farmaco
- In presenza di effetti collaterali a dosi standard di farmaco
- Quando si sospetti un'interazione farmacologica
- Per verificare l'aderenza a breve termine del paziente alla terapia
- Per caratterizzare l'esposizione alla terapia nei pazienti complessi

Tabella 1 Elenco dei farmaci per cui è possibile eseguire il TDM nel nostro centro.

Antiretrovirali	Atazanavir	Efavirenz	Raltegravir
	Bictegravir*	Elvitegravir	Rilpivirina
	Cabotegravir*	Etravirina	Ritonavir
	Cobicistat	Lopinavir	Tenofovir
	Darunavir	Maraviroc	
	Dolutegravir	Nevirapina	
Antifungini	Caspofungina	Itraconazolo	Voriconazolo
	Isavuconazolo	Posaconazolo	
Antibiotici	Amikacina	Fosfomicina	Sulfametoxazolo
	Ampicillina	Gentamicina	Tazobactam
	Avibactam	Levofloxacina	Teicoplanina
	Cefepime	Linezolid	Trimetoprim
	Ceftazidime	Meropenem	Vancomicina
	Ciprofloxacina	Piperacillina	
	Dalbavancina*	Rifampicina	
Antiepilettici	Carbamazepina	Lacosamide	Rufinamide
	Etosuccimide	Lamotrigina	Topiramato
	Felbamato	Levetiracetam	Valproato
	Fenitoina	Oxcarbazepina	Zonisamide
	Fenobarbital	Primidone	
Immunosoppressori	Acido micofenolico	Everolimus	Tacrolimus
	Ciclosporina	Sirolimus	
Psicotropi	Aripiprazolo	Flufenazina	Quetiapina
	Citalopram	Fluoxetina	Risperidone
	Escitalopram	Haloperidolo	Sertralina
	Clomipramina	Olanzapina	Venlafaxina
	Clozapina	Paliperidone	Ziprasidone
	Duloxetina	Paroxetina	
Vari	Chinidina	Litio	
	Digossina	Teofillina	

*disponibile a breve.

Presupposti e requisiti per l'applicazione del TDM

Il TDM non può essere eseguito in ambito diagnostico-clinico per tutti i farmaci ma solo per quelli in cui sia stata verificata la presenza di determinati requisiti.

Il numero dei farmaci per cui è possibile eseguire il TDM è aumentato sensibilmente negli ultimi anni. Tuttavia, l'applicazione in ambito diagnostico-clinico di tale procedura richiede requisiti fondamentali che, se non verificati, impediscono di tradurre la concentrazione di farmaco misurata in un aggiustamento posologico migliorativo per la salute del paziente.

Il presupposto fondamentale dell'applicazione clinica del TDM è rappresentato dall'u-

tilità dell'informazione ottenibile dal dosaggio plasmatico di un dato medicamento. La concentrazione plasmatica del farmaco dovrà essere, infatti, correlabile all'efficacia e/o alla tossicità dello stesso, in modo da fornire al clinico suggerimenti pratici in merito alle eventuali ed opportune variazioni di dosaggio. Questo è stato per esempio ben dimostrato per alcuni farmaci immunosoppressori: sono, infatti, note da tempo le associazioni significative tra basse concentrazioni ematiche di inibitori della calcineurina o inibitori di mTOR (*mammalian target of rapamycin*) e il rischio di rigetto acuto in pazienti sottoposti a trapianto d'organo. Tali correlazioni non sono però state documentate per altri farmaci immunosoppressori, tra cui i corticosteroidi e l'azatioprina [6]. Per questo motivo il TDM è molto utilizzato nei centri trapianto per ottimizzare gli schemi posologici comprendenti ciclosporina, tacrolimus, everolimus e sirolimus attraverso monitoraggi molto frequenti soprattutto nei primi mesi post-trapianto, mentre azatioprina e steroidi vengono somministrati solitamente a dosi fisse senza l'uso del TDM. Altri esempi riguardano le ormai ben note associazioni tra la tossicità renale ed elevate concentrazioni di vancomicina o gentamicina, la tossicità ematologica ed elevate concentrazioni di linezolid, il rischio di crisi epilettiche e basse concentrazioni di entiepilettici, la tossicità epatica/oculare ed elevate concentrazioni del farmaco antifungino voriconazolo [7, 8].

Un secondo requisito per l'applicazione del TDM è rappresentato dalla presenza di una ridotta variabilità farmacocinetica intra-individuale. Questa condizione giustifica il fatto che, al raggiungimento della condizione di *steady-state* (stato stazionario), la misura delle concentrazioni ematiche di un farmaco sia utilizzabile come espressione dell'esposizione allo stesso nel paziente. Esistono però farmaci, come ad esempio il farmaco antiretrovirale raltegravir (appartenente alla classe degli inibitori dell'integrasi di HIV) che, pur essendo somministrati ad una dose fissa in tutti i pazienti, presentano

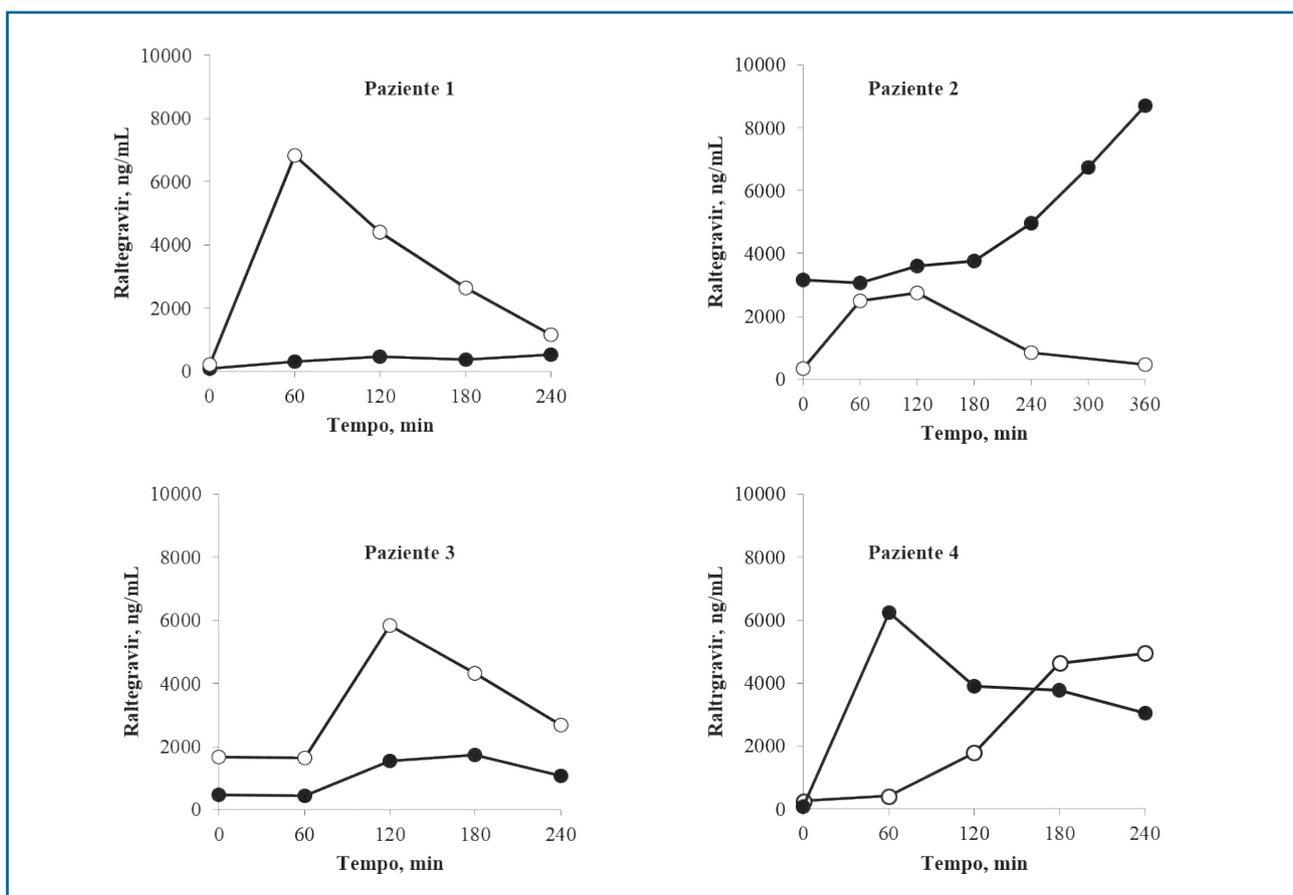


Figura 1 Andamento temporale delle concentrazioni di raltegravir in 4 pazienti HIV positivi. Tutti i pazienti erano in terapia di mantenimento alla dose di 400 mg ogni 12 ore. Le valutazioni farmacocinetiche sono state ripetute a distanza di una settimana.

una variabilità farmacocinetica intra-individuale superiore al 150-200% [9]: in questi casi non è possibile utilizzare il dato del TDM per aggiustare la posologia (un paziente potrebbe, infatti, risultare apparentemente sotto-dosato il giorno 1 e sovra-dosato il giorno 2 non per problemi di esposizione al farmaco ma semplicemente per un'elevata variabilità farmacocinetica intra-individuale, come esemplificato in **Figura 1**).

Il terzo requisito per l'applicazione del TDM nella pratica clinica quotidiana è la disponibilità di strategie di campionamento dei prelievi che siano affidabili e non eccessivamente gravose per il paziente e il personale sanitario. Il parametro farmacocinetico che meglio descrive l'esposizione del paziente al farmaco è l'AUC (*area under the concentration-time curve*). Tuttavia, la determinazione dell'AUC richiede un campionamento fitto delle concentrazioni di farmaco in un intervallo di tempo solitamente compreso tra 8-24 ore. Per ovviare a questo, nella normale pratica clinica il parametro farmacocinetico che viene utilizzato per il TDM è la concentrazione "di valle" (traduzione poco felice del termine inglese *trough*) [1, 2, 8]. Tale parametro identifica la concentrazione di farmaco misurata immediatamente prima della somministrazione di una nuova dose dello stesso (solitamente quella mattutina). Per poter applicare il TDM mediante la misura delle concentrazioni di valle devono essere verificati due presupposti fondamentali: il raggiungimento della condizione di *steady state* (solitamente dopo 4-5 emivite) e l'esistenza di una correlazione ottimale tra le concentrazioni di valle e l'AUC. La prima condizione è facilmente verificabile dal personale sanitario, mentre la seconda è sicuramente meno scontata. Vi sono, infatti, farmaci in cui la concentra-

Tabella 2 Target farmacocinetici/farmacodinamici per antibiotici e antifungini.

Farmaco	Target PK/PD di efficacia	Target TDM
Amikacina	$C_{max}/MIC >8$	C_{max} 20 – 60 mg/L $C_{min} <5$ mg/L
Cefepime	$C_{min} >MIC$	C_{min} 4 – 20 mg/L
Ciprofloxacina	$AUC/MIC >125$	C_{min} 0.5 – 3.0 mg/L
Colistina	$C_{max}/MIC >8$	2 – 5 mg/L
Daptomicina	$AUC/MIC >660$ $C_{max}/MIC >60$	$C_{min} <25$ mg/L $C_{max} >100$ mg/L
Flucloxacillina	$C_{min} >MIC$	$C_{min} <125$
Gentamicina	$C_{max}/MIC >8$	C_{min} 0.5 – 2.0 mg/L C_{max} 5 – 10 mg/L
Levofloxacina	$AUC/MIC >125$	C_{max} 5 – 15 mg/L
Linezolid	$AUC/MIC >100$	C_{min} 2 – 8 mg/L
Meropenem	$C_{min} >MIC$	$C_{min} <44$
Piperacillina	$C_{max}/MIC >8$ $C_{min} >MIC$	$C_{min} <360$
Rifampicina	-	C_{max} 8 – 24 mg/L
Sulfametoxazolo	-	C_{max} 100-150 mg/L
Tobramicina	$AUC/MIC >80$	$C_{max} >10$ mg/L $C_{min} <1.0$ mg/L
Teicoplanina	$C_{max}/MIC >8$	C_{min} 10 – 60 mg/L
Tigeciclina	Free AUC/MIC>0.9	-
Trimethoprim	-	C_{min} 1 – 4 mg/L C_{max} 5 – 10 mg/L
Vancomicin	$AUC/MIC >400$	C_{min} 10 – 20 mg/L C_{max} 30 – 40 mg/L
Echinocandine	$C_{max}/MIC >8$	-
Isavuconazolo	$AUC/MIC >25$	2 – 4 mg/L
Itraconazolo	$AUC/MIC >25$	0.5 – 1.0 mg/L
Posaconazolo	$AUC/MIC >400$	0.5 – 5.0 mg/L
Voriconazolo	$AUC/MIC >25$	1 – 5 mg/L

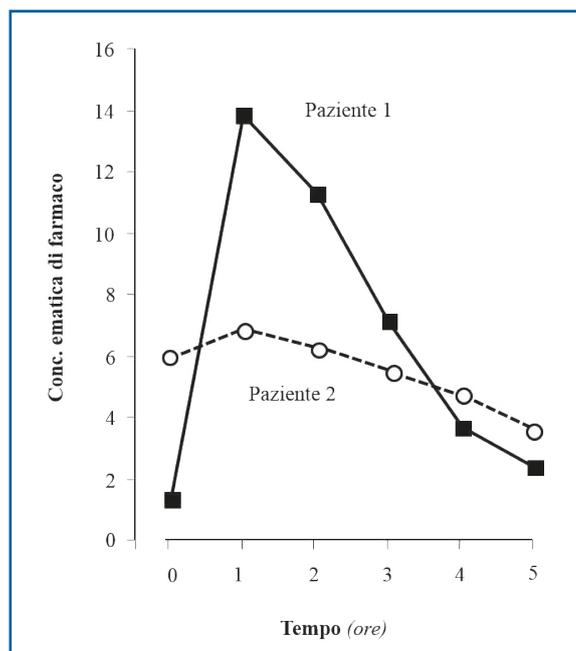
C_{min} : concentrazione trough; C_{max} : concentrazione massima; AUC: area sotto la curva concentrazione-tempo.

zione di valle non è un predittore ottimale dell'AUC (come per esempio rifampicina, levofloxacina, sulfamethoxazolo, raltegravir, ecc.) [8]; per questi farmaci la misurazione della concentrazione di valle non ha, pertanto, alcuna utilità dal punto di vista diagnostico come guida all'ottimizzazione della terapia. Per alcuni di questi farmaci è stata, invece, dimostrata una correlazione tra risposta clinica e concentrazione massima (C_{max}). Questo parametro farmacocinetico è facilmente misurabile dopo somministrazione per via endovenosa (convenzionalmente si esegue il prelievo 30 minuti dopo il termine dell'infusione) ma meno dopo somministrazione orale: convenzionalmente, si è deciso di misurare la concentrazione a 2 ore dalla somministrazione del farmaco (C₂), come marcatore surrogato della C_{max} (in **Tabella 2** sono indicati a titolo esemplificativo i tempi di campionamento e i relativi intervalli di riferimento adottati nel nostro laboratorio per il TDM di antibiotici ed antifungini). In casi selezionati l'esposizione di un paziente al farmaco può essere quantificata con campionamenti multipli, attraverso *limited sampling strategies* [4] (per esempio eseguendo prelievi seriati su base oraria nelle prime ore dopo la somministrazione orale): tali strategie permettono la caratterizzazione dettagliata della fase di assorbimento, utile soprattutto in pazienti con profili farmacocinetici atipici, non quantificabili in modo adeguato dalla valutazione delle concentrazioni di valle (si veda **Figura 2** come esempio).

Il quarto requisito per l'applicazione del TDM è rappresentato dalla disponibilità di metodiche bioanalitiche che permettano la quantificazione del farmaco nelle diverse matrici biologiche con una *performance* (accuratezza, precisione, sensibilità, specificità) adeguata agli standard richiesti dall'*European Medicines Agency* (EMA). Le tecniche principali oggi a disposizione per il TDM possono essere suddivise in metodiche immunoenzimatiche, elettroforetiche e cromatografiche. Queste ultime possono essere ulteriormente categorizzate in base alle tecniche di separazione (gas-cromatografia, cromatografia liquida ad elevata o ultra-elevate prestazioni) e ai sistemi di quantificazione (detector ultravioletto, *photodiode array*, fluorimetria, spettrometria di massa, spettrometria di massa-massa) [5, 10].

L'ultimo requisito è rappresentato dalla disponibilità di formulazioni farmaceutiche che permettano una regolazione "fine" della posologia di farmaco in base ai risultati del TDM. Gli scenari oggi a disposizione sono molto variegati. Abbiamo per alcuni farmaci diverse formulazioni (orali, iniettive, ecc.) e diverse posologie che permettono, quindi, di tradurre il risultato del TDM in un aggiustamento posologico individualizzato. Per contro, in commercio si trovano oggi sempre più frequentemente farmaci disponibili ad un singolo dosaggio con, di conseguenza, possibilità di aggiustamento

Figura 2 Il paziente 2, pur avendo concentrazioni *trough* quattro volte superiori al paziente 1, ha un'AUC ridotta del 50%.
In casi come questi la semplice valutazione della concentrazione *trough* può portare a conclusioni errate.



posologico molto limitato e soprattutto grossolano; in questi casi, a fronte di un risultato del TDM che indichi un'esposizione inadeguata al farmaco, si può solo modificare la frequenza di somministrazione.

II TDM nelle malattie infettive

Il TDM è di estrema utilità nell'ottimizzazione delle terapie antibiotiche e antifungine, soprattutto se messo in correlazione con il dato microbiologico in vitro

La risposta di un paziente a un farmaco è la risultante dell'interazione tra le caratteristiche del paziente (funzionalità degli organi emuntori, concomitanti patologie, età, ecc.) e quelle del farmaco (proprietà chimico-fisiche, capacità di diffusione/penetrazione, ecc.). La gestione dei farmaci anti-infettivi è, però, più complessa perché richiede la considerazione di un fattore aggiuntivo: il patogeno. In altre parole, la stessa concentrazione di farmaco può risultare efficace o sub-terapeutica a seconda del risultato del test microbiologico di sensibilità *in vitro* del patogeno a quel dato farmaco (rappresentato dalla minima concentrazione inibente il patogeno, MIC). Più nello specifico, l'uso ottimale di antibiotici e antifungini non può prescindere dalla conoscenza delle seguenti proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche (PK/PD):

- a) rapporto C_{max}/MIC per i farmaci concentrazione-dipendenti;
- b) tempo in cui le concentrazioni sono maggiori della MIC ($T > MIC$) per i farmaci tempo-dipendenti;
- c) rapporto AUC/MIC per i farmaci con indice PK/PD di tipo concentrazione-dipendente con attività tempo-dipendente (detti anche AUC/MIC-dipendenti) [8].

Nel primo caso il TDM si baserà sulla valutazione della C_{max} , nel secondo sulla valutazione della concentrazione di valle mentre, nel terzo caso, su strategie di campionamento limitato che permettano la predizione dell'AUC.

I principali target PK/PD per antibiotici e antifungini sono indicati in **Tabella 2**. È stato dimostrato che il raggiungimento di tali target si associa ad un miglioramento significativo nella risposta dei pazienti alle terapie antibiotiche e antifungine, soprattutto nelle condizioni cliniche più difficili (pazienti in terapia intensiva o sottoposti a procedure dialitiche invasive).

II TDM dei farmaci antiretrovirali

Il TDM è stato uno strumento fondamentale per migliorare la tollerabilità delle prime terapie antiretrovirali altamente efficaci. Oggi è utilizzato prevalentemente per la gestione delle potenziali interazioni farmacologiche.

La gestione della terapia farmacologica nel paziente HIV-positivo è una procedura complessa: esiste, infatti, una latenza tra l'inizio della terapia e la comparsa di risposte terapeutiche o tossiche a cui si somma spesso un'incompleta conoscenza della farmacocinetica dei farmaci antiretrovirali nelle popolazioni di pazienti cosiddette "atipiche". Inoltre, il paziente HIV-positivo viene trattato con diverse combinazioni di farmaci, sia per il controllo della patologia di base sia per la gestione di comorbidità secondarie, che lo espongono al rischio di interazioni farmacologiche talvolta non prevedibili [11]. La presenza di queste condizioni fa sì che la risposta del paziente alla terapia possa non essere sempre ottimale, sia in termini di efficacia sia di tossicità e ha rappresentato, soprattutto nei primi anni dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace (*highly active antiretroviral therapy*, HAART), un forte razionale per l'utilizzo del TDM nei pazienti HIV-positivi.

In **Tabella 3** sono indicati i valori di riferimento relativi alle concentrazioni terapeutiche di alcuni farmaci antiretrovirali utilizzati nel nostro centro. Dalla tabella si possono trarre alcune osservazioni:

- 1) per alcuni antiretrovirali non esistono finestre terapeutiche in quanto non ci sono studi che abbiano dimostrato correlazioni tra le concentrazioni di farmaco e l'*outcome* clinico;
- 2) per alcuni antiretrovirali sono state identificate solo delle concentrazioni minime da raggiungere, spesso derivate da dati sperimentali *in vitro* del farmaco (come i valori di IC_{50} o IC_{90} , ossia le concentrazioni di farmaco necessarie per inibire il 50% o il 90% del virus);
- 3) per alcuni antiretrovirali sono state identificate delle concentrazioni massime da non superare per limitare la comparsa di effetti collaterali. Nelle prossime sezioni verranno discusse brevemente le evidenze disponibili in letteratura che hanno portato alla definizione di tali valori soglia per le diverse classi di antiretrovirali.

Tabella 3 Intervalli terapeutici utilizzati nel nostro laboratorio per ottimizzare la risposta terapeutica e limitare l'insorgenza di tossicità dei farmaci antiretrovirali.

Farmaco	Tempo di campionamento	Intervallo terapeutico
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Tenofovir	Prelievo basale (trough)	40-180 ng/mL
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Efavirenz	Prelievo a 12-14 ore	1000-4000 ng/mL
Etravirina	Prelievo basale (trough)	>300 ng/mL
Nevirapina	Prelievo basale (trough)	3000-6000 ng/mL
Rilpivirina	Prelievo basale (trough)	>20 ng/mL
<i>Inibitori della proteasi</i>		
Amprenavir	Prelievo basale (trough)	>400 ng/mL
Atazanavir	Prelievo basale (trough)	150-800 ng/mL
Darunavir	Prelievo basale (trough)	>550 ng/mL
Indinavir	Prelievo basale (trough)	150-550 ng/mL
Lopinavir	Prelievo basale (trough)	1000-7000 ng/mL
Saquinavir	Prelievo basale (trough)	100-250 ng/mL
Tipranavir	Prelievo basale (trough)	>20500 ng/mL
<i>Inibitori dell'integrasi</i>		
Dolutegravir	Prelievo basale (trough)	>64 ng/mL
Elvitegravir	Prelievo basale (trough)	>45 ng/mL
Raltegravir	Prelievo basale (trough)*	>40 ng/mL
<i>Inibitori dell'ingresso</i>		
Maraviroc	Prelievo basale (trough)	>50 ng/mL

*considerare la valutazione dell'AUC con strategie di campionamento limitato vista la scarsa predittività delle concentrazioni trough.

TDM degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI): in generale il TDM per gli NRTI ha avuto applicazioni molto limitate nella pratica clinica [11]. Questo perché i farmaci appartenenti a questa classe per essere attivi devono essere polifosforilati a livello intracellulare; le concentrazioni sistemiche delle forme non attive sono, quindi, scarsamente predittive di efficacia clinica e la misura delle concentrazioni intracellulari di NRTI polifosforilati non è mai stata considerata una procedura diagnostica utilizzabile nella pratica clinica quotidiana.

Un'eccezione è rappresentata dal ruolo del TDM nella misurazione delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir come marcatore precoce di tossicità nei pazienti trattati con tenofovir disoproxil fumarato (TDF). Oggi è, infatti, noto che le donne HIV-positive di basso peso, trattate con la dose standard di 300 mg/die di TDF, presentano spesso concentrazioni plasmatiche elevate di tenofovir, con conseguente aumentato rischio di tossicità renale (meno evidenti sono, invece, i dati sulla possibile correlazione con la tossicità ossea) [12-16]. È stato, inoltre, dimostrato che l'utilizzo di posologie personalizzate di TDF in queste pazienti sulla base del dato del TDM può migliorare la tollerabilità alla terapia. Nella pratica clinica quotidiana la mancanza di formulazioni a dosi frazionati di TDF è stata risolta aumentando la frequenza di somministrazione del farmaco, mantenendo come target concentrazioni basali di tenofovir inferiori a 180 ng/mL. Questo valore soglia non è però applicabile per pazienti che assumono tenofovir alafenamide (TAF) in quanto questa nuova formulazione è caratterizzata da una migliore biodisponibilità intracellulare e da una ridotta esposizione sistemica e, di conseguenza, da concentrazioni plasmatiche di tenofovir significativamente inferiori rispetto a quelle misurabili con TDF [17]; ad oggi, non sono state identificate finestre terapeutiche per le concentrazioni plasmatiche di TAF.

TDM degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI): il lavoro più rilevante sul TDM degli NNRTI è stato pubblicato da Marzolini et al. nel 2001 [18]. In questo studio è stata documentata per la prima volta un'associazione tra la risposta terapeutica a efavirenz e le concentrazioni di farmaco: infatti, un fallimento virolo-

gico è stato osservato nel 50% dei pazienti con concentrazioni inferiori a 1000 ng/mL rispetto al 20% di fallimenti virologici in pazienti con concentrazioni di efavirenz più elevate. Lo stesso studio ha inoltre dimostrato che l'incidenza di eventi avversi di tipo neurologico era tre volte superiore nei pazienti con concentrazioni di efavirenz superiori a 4000 ng/mL rispetto a quanto osservato nei pazienti con concentrazioni comprese tra 1000-4000 ng/mL. Anche se con dati meno solidi, è stato proposto un valore soglia di 6000 ng/mL come *cut off* da non superare per limitare la comparsa di tossicità (soprattutto epatica) di nevirapina [11], mentre non sono al momento note soglie di tossicità per etravirina e rilpivirina.

TDM degli inibitori della proteasi (PI): i PI rappresentano sicuramente la classe di farmaci antiretrovirali dove vi è una maggior letteratura a supporto dell'utilizzo del TDM [11]. I primi dati pubblicati hanno descritto associazioni tra i parametri farmacocinetici di nelfinavir, indinavir e il decadimento della carica virale o la possibile comparsa di tossicità (soprattutto renale da indinavir) [19, 20]. Successivamente sono stati pubblicati dati che, per quanto di limitato potere statistico, hanno documentato associazioni significative anche tra le concentrazioni basali di lopinavir e la comparsa di dislipidemia [21]: attualmente si considera come *cut off* per la prevenzione della tossicità da lopinavir una concentrazione basale non superiore a 7000 ng/mL. Molto più solidi in tal senso sono, invece, i dati relativi all'associazione tra le concentrazioni basali di atazanavir e la comparsa di iperbilirubinemia; in particolare, sono state riportate relazioni pressoché lineari e altamente significative tra le concentrazioni di atazanavir e il grado di iperbilirubinemia [22]. Anche se preliminari, esistono anche evidenze che dimostrano come pazienti con concentrazioni basali di atazanavir superiori a 800 ng/mL abbiano un rischio maggiore di sviluppare dislipidemia ed episodi di nefrolitiasi [22] rispetto a pazienti con concentrazioni inferiori. L'aggiustamento posologico in pazienti sovraesposti ad atazanavir è facilitato dalla possibilità di scegliere tra diverse strategie disponibili (eliminazione del farmaco-potenziante ritonavir, utilizzo di ritonavir con dosi ridotte di atazanavir, variazioni nella frequenza di somministrazione giornaliera) che permettono una regolazione "fine" della dose ottimale di farmaco nel singolo paziente guidata dal TDM. Al momento non sono stati, invece, identificati *cut off* di tossicità per darunavir.

TDM degli inibitori dell'integrasi (INI): come già sopra discusso, l'applicazione del TDM per raltegravir è fortemente limitata dalla notevole variabilità intra-individuale nella farmacocinetica del farmaco. La variabilità intra-individuale nella farmacocinetica di elvitegravir e di dolutegravir è, invece, decisamente ridotta rispetto a raltegravir, rendendo quindi il TDM uno strumento utilizzabile nella pratica clinica per valutare l'esposizione a questi farmaci. Per elvitegravir è stato dimostrato che la fonte maggiore di variabilità è rappresentata dal cibo [23]; pertanto, i pazienti che assumono questo farmaco a stomaco vuoto sono spesso esposti a concentrazioni sub-terapeutiche, con aumentato rischio di fallimento virologico. Non sono al momento noti *cut off* di concentrazioni associate sviluppo di tossicità da elvitegravir. Per dolutegravir, la fonte più rilevante di variabilità farmacocinetica è rappresentata dalle terapie concomitanti; farmaci come rifampicina ed efavirenz riducono significativamente l'esposizione al farmaco, mentre la concomitante somministrazione con atazanavir determina aumenti rilevanti nella biodisponibilità di dolutegravir (atazanavir agisce da farmaco-potenziante inibendo l'attività della uridin-difosfato glucuronosil-transferasi, enzima di fase II che metabolizza dolutegravir) [24]. Un gruppo di ricercatori giapponesi ha recentemente dimostrato che pazienti con concentrazioni basali di dolutegravir superiori a 1340 ng/mL hanno un rischio maggiore di sviluppare tossicità neurologica (depressione, insonnia, ecc) rispetto a soggetti esposti a concentrazioni inferiori di farmaco [25]. Tale associazione non è stata, tuttavia, confermata in altre casistiche [17].

Conclusioni

La ricerca in campo farmacologico ha portato allo sviluppo di nuove molecole ed approcci terapeutici innovativi da utilizzare in pazienti sempre più difficili e complessi (trapiantati, neoplastici, anziani, in politerapia). Ne deriva una nuova consapevolezza

sulla gestione della terapia medica che deve essere particolarmente attenta e razionale e, soprattutto, adattata al singolo paziente. Fino ad oggi i farmaci sono stati prescritti utilizzando schemi impostati sulla scorta di informazioni derivate da studi eseguiti in volontari sani, in cui gli aggiustamenti posologici sono stati spesso attuati in modo empirico. Ciò è dipeso in parte dalla mancanza di laboratori in grado di supportare i medici dal punto di vista diagnostico ed interpretativo. Negli ultimi anni, però, sono stati istituiti diversi servizi di farmacologia clinica all'interno di strutture ospedaliere pubbliche operanti sul territorio italiano in grado di eseguire di routine il TDM per diversi farmaci.

Naturalmente il TDM ha, come tutte le metodologie, delle limitazioni importanti. La prima, più ovvia, è che richiede che il paziente sia già in terapia di mantenimento con il farmaco (non permette quindi, a differenza della farmacogenetica, di predire la risposta al farmaco prima di iniziare il trattamento); la seconda limitazione più rilevante è rappresentata dalla totale dipendenza del TDM dalla correttezza del tempo di campionamento del prelievo (se viene erroneamente campionato un prelievo corrispondente a C_{max} invece che una concentrazione di valle, le implicazioni dal punto di vista posologico diventano estremamente rilevanti); infine, il TDM è spesso di scarsa rilevanza per le nuove molecole, perché mancano dati a supporto dalla letteratura scientifica (banalmente non sono noti gli intervalli terapeutici).

È auspicabile che una maggiore diffusione del TDM nelle strutture ospedaliere possa contribuire a migliorare tollerabilità ed efficacia delle terapie a disposizione, permettendo lo sviluppo di una reale medicina personalizzata direttamente al letto del paziente. In questo senso, strumenti fondamentali che dovrebbero sempre accompagnare il TDM sono i *dose-prediction software*, ossia sistemi informatici in grado di raccogliere i dati farmacocinetici, farmacodinamici e clinici di ogni paziente traducendoli in un aggiustamento posologico razionale [26, 27].

Bibliografia

- [1] Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52 (Suppl. 1): 5S–10S.
- [2] Llorente Fernández E, Parés L, Ajuria I et al. State of the art in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48: 437-446.
- [3] Shenfield GM. Therapeutic drug monitoring beyond 2000. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52 (Suppl. 1): 3S–4S.
- [4] Ting LS, Villeneuve E, Ensom MH. Beyond cyclosporine: a systematic review of limited sampling strategies for other immunosuppressants. *Ther Drug Monit*. 2006; 28: 419–430.
- [5] Warner A. Setting standards of practice in therapeutic drug monitoring and clinical toxicology: A North American view. *Ther Drug Monit*. 2000; 22: 93–97.
- [6] Oellerich M, Armstrong VW. The role of therapeutic drug monitoring in individualizing immunosuppressive drug therapy: recent developments. *Ther Drug Monit*. 2006; 28: 720–725.
- [7] Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring-antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52 (Suppl. 1): 11S–20S.
- [8] Cattaneo D, Corona A, De Rosa FG, et al. The management of anti-infective agents in intensive care units: the potential role of a 'fast' pharmacology. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020 [epub ahead of print].
- [9] Cattaneo D, Gervasoni C, Meraviglia P, et al. Inter- and intra-patient variability of raltegravir pharmacokinetics in HIV-1-infected subjects. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 460–464.
- [10] Zhang Y, Zhang R. Recent advances in analytical methods for the therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Drug Test Anal*. 2018; 10: 81–94.
- [11] Punyawudho B, Singkham N, Thammajaruk N, et al. Therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in HIV-infected patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9: 1583-1595.
- [12] Bregigeeon S, Solas C, Faucher O, et al. Impact of tenofovir dose adjustment on both estimated glomerular filtration rate and tenofovir trough concentration. *Antivir Ther*. 2017; 22: 529–533.
- [13] Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PLoS One*. 2013; 8: e80242.
- [14] Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'Avolio A, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS*. 2010; 24: 1064–1066.
- [15] Baxi SM, Scherzer R, Greenblatt RM, et al. Higher tenofovir exposure is associated with longitudinal declines in kidney function in women living with HIV. *AIDS*. 2016; 30: 609–618.
- [16] Baxi SM, Greenblatt RM, Bacchetti P, et al. Common clinical conditions - age, low BMI, ritonavir use, mild renal impairment - affect tenofovir pharmacokinetics in a large cohort of HIV-infected women. *AIDS* 2014; 28: 59-66.
- [17] Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res*. 2016; 125: 63–70.
- [18] Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2001; 15: 71–75.
- [19] Solas C, Basso S, Poizot-Martin I, et al. High indinavir C_{min} is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29: 374–377.
- [20] Boyd MA, Siangphoe U, Ruxrungtham K, et al. The use of pharmacokinetically guided indinavir dose reductions in the management of indinavir-associated renal toxicity. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57: 1161–1167.

-
- [21] González de Requena D, Blanco F, Garcia-Benayas T, et al. Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir. *AIDS Patient Care STDS*. 2003; 17: 443–445.
- [22] Gervasoni C, Meraviglia P, Minisci D, et al. Metabolic and kidney disorders correlate with high atazanavir concentrations in HIV-infected patients: is it time to revise atazanavir dosages? *PLoS One*. 2015; 10: e0123670.
- [23] Cattaneo D, Baldelli S, Minisci D, et al. When food can make the difference: The case of elvitegravir-based co-formulation. *Int J Pharm*. 2016; 512: 301–304.
- [24] Cattaneo D, Minisci D, Cozzi V, et al. Dolutegravir plasma concentrations according to companion antiretroviral drug: unwanted drug interaction or desirable boosting effect? *Antivir Ther*. 2017; 22: 353–356.
- [25] Hiroki Yagura H, Watanabe D, et al T. Effect of dolutegravir plasma concentration on central nervous system side effects. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2017 (CROI 2017), Seattle, February 13–16, 2017, abs.426.
- [26] Baysari M, Chan J, Carland J, et al. Usability of reports generated by a computerised dose prediction software. *Stud Health Technol Inform*. 2018; 252: 27–32.
- [27] Chaudhri K, Stocker SL, Williams KM, et al. Voriconazole: an audit of hospital-based dosing and monitoring and evaluation of the predictive performance of a dose-prediction software package. *J Antimicrob Chemother*. 2020 [Epub ahead of print].

Elena Tragni, Manuela Casula

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

VITAMINA D E CALCIO NELLA PREVENZIONE DELLE FRATTURE: UNA METANALISI DI TRIAL

A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF VITAMIN D AND CALCIUM IN PREVENTING OSTEOPOROTIC FRACTURES

Eleni A., Panagiotis P.

Clin Rheumatol, pubblicato on line il 24 maggio 2020

Introduzione

L'osteoporosi è una condizione ossea definita dalla riduzione della massa ossea e dal deterioramento del tessuto osseo. Ciò comporta un aumento della fragilità ossea e una spiccata suscettibilità alla frattura.

Diversi interventi sanitari sono stati proposti per affrontare la perdita ossea. La riduzione del peso corporeo, la riduzione del consumo di alcol e un'adeguata assunzione di vitamina D e calcio possono prevenire la perdita di densità ossea. Il calcio in combinazione con la vitamina D ha dimostrato efficacia nel prevenire la perdita ossea osteoporotica e le fratture, anche se sono state segnalate discrepanze tra gli studi clinici; non esistono quindi al momento evidenze solide coerenti.

Pertanto, considerando il peso sociale ed economico della malattia, lo scopo di questa revisione sistematica è di aggiornare l'attuale insieme di evidenze per quanto riguarda l'impatto della combinazione di calcio e vitamina D nella riduzione del rischio di fratture osteoporotiche.

Metodi e risultati

È stata eseguita una revisione sistematica in Cochrane Database, NIHR HTA database, Pubmed e Google Scholar. Sono stati cercati trial randomizzati che utilizzassero il calcio con la supplementazione di vitamina D rispetto a placebo e che riportassero le fratture come esito primario. I pazienti dovevano avere almeno 50 anni di età, e l'uso esplicito di integratori alimentari insieme al trattamento con farmaci antiassorbimento è stato definito come criterio di esclusione. In totale, dopo la revisione sistematica sono stati identificati 6089 studi e ulteriori 126 da altre fonti. A seguito della eliminazione di duplicati in base a titolo e abstract, sono stati esclusi 6049 articoli. Si è proceduto allo studio completo dei rimanenti 40 articoli. La raccolta completa dei dati si è basata su 10 articoli.

Dieci studi riportavano dati sul numero totale di fratture. Il rischio relativo (RR) stimato era 0,74 (IC 95% 0,58-0,94). L'eterogeneità era alta: $I^2 = 94\%$ ($p < 0,00001$). L'esame del *funnel plot* indica un'asimmetria, probabilmente dovuta ad eterogeneità. Otto studi riportavano dati

sulle fratture dell'anca. La combinazione di vitamina D e calcio ha dimostrato un effetto significativamente positivo, con un RR di 0,61 (0,4-0,92). Tre studi riportavano le fratture del polso. La combinazione ha portato ad un RR non significativo di 0,62 (0,31-1,25).

Discussione

Questo studio conferma e aggiorna i risultati precedenti di diversi autori che spiegano il contributo benefico della combinazione di calcio e vitamina D rispetto alla prevenzione delle fratture osteoporotiche. È stato concluso che la combinazione di vitamina D (ai dosaggi variabili utilizzati in ciascuno degli studi inclusi) con il calcio ha ridotto significativamente il rischio di fratture nei pazienti osteoporotici.

Come gli autori hanno sostenuto in precedenza, ciò è attribuito ad un effetto sulla densità minerale delle ossa. Essi hanno inoltre sottolineato che l'effetto benefico è stato costante per tre anni, il che è alla base di un impatto strutturale positivo sulla formazione delle ossa.

Chapuy et al. (2002), nel loro studio randomizzato, controllato con placebo, hanno dimostrato che una dose giornaliera di calcio (1200 mg) e vitamina D3 (800 UI) somministrata ambulatorialmente a donne anziane che vivono in RSA normalizzava i livelli dell'ormone paratiroideo e della vitamina D 25(OH). La ridotta perdita ossea e la diminuzione del rischio di frattura dell'anca sono state attribuite a questa normalizzazione. È ipotizzabile che l'assunzione di vitamina D debba essere di almeno di 800 UI al giorno. Tuttavia, gli Autori hanno riscontrato che non vi era alcun impatto significativo sulla perdita del raggio distale osseo, una preoccupazione sollevata anche da altri ricercatori. Questo però dovrebbe essere interpretato con cautela a causa del basso numero di studi, che costituisce una barriera significativa nel cogliere pienamente l'effetto della combinazione sulle fratture del polso.

Questa metanalisi ha riportato una diminuzione della frattura dell'anca e delle fratture totali. L'entità di questo effetto era maggiore negli anziani, nei pazienti con peso corporeo basso e rischio di frattura aumentato. Inoltre, i pazienti istituzionalizzati e i pazienti con basso apporto di calcio nella dieta hanno mostrato una maggiore riduzione del rischio.

I contributi relativi di calcio e vitamina D per quanto riguarda la perdita ossea sono stati oggetto di discussione. Chevalley et al. (1994) sono stati i primi a mettere in evidenza il potenziale effetto positivo della combinazione, e un ampio studio effettuato da Lips et al. (1996) ha ulteriormente rafforzato questa ipotesi, sostenendo che la combinazione è superiore alla sola vitamina D.

Il presente studio ha una stretta somiglianza con uno

studio di Yao et al. (2019), che ha riportato un effetto benefico della combinazione per quanto riguarda la riduzione delle fratture osteoporotiche. D'altra parte, i risultati qui descritti confutano le evidenze ottenute da Zhao et al. (2017) che hanno invece concluso che la combinazione non riduce le fratture osteoporotiche. È possibile che le discrepanze dipendano dal fatto che, per alcuni studi, le fratture sono state definite come esiti secondari e non esplicitamente designate come primari. Lo studio di Avenel et al. (2004) ha valutato un disegno *open-label* e non esplicitamente la combinazione di calcio e vitamina D. Inoltre, lo studio di Bolton et al. presentava come confondente l'uso di vitamina K1 nel regime terapeutico.

In generale, la combinazione di calcio e vitamina D è risultata ben tollerata. Nel trial WHI, è stato riportato un aumento statisticamente significativo dei calcoli del tratto urinario e renale. La maggior parte degli eventi avversi includevano lieve irritazione gastrointestinale e calcoli renali. Bolland et al. (2010) ha suggerito un aumento del rischio cardiovascolare, a seguito dell'uso della combinazione. Tuttavia, tali conclusioni sono state contestate e diversi Autori hanno rifiutato l'ipotesi di un nesso di causalità. Attualmente, non esistono dati conclusivi pertinenti alla relazione tra rischio cardiovascolare e combinazione di calcio e vitamina D. Ad ogni modo, qualsiasi preoccupazione non comprovata relativa al rischio cardiovascolare dovrebbe essere soppesata contro l'effetto benefico del calcio nella riduzione del cancro colon rettile e della vitamina D nel raggiungimento di un adeguato controllo glicemico.

I risultati ottenuti sono caratterizzati da un'elevata eterogeneità, che può essere attribuita ai diversi contesti degli studi inclusi e alle comorbidità presenti.

Sulla base degli studi metanalizzati, si può concludere che la dose minima efficace di calcio è di 1200 mg, mentre quella della vitamina D non dovrebbe essere inferiore a 800 UI.

Va inoltre sottolineato il basso costo di questi farmaci, in un'epoca caratterizzata da un importante e continuo aumento dei prezzi farmaceutici. Inoltre, in alcuni Paesi ci sono specialità prontamente disponibili come farmaci da banco.

La vitamina D e il calcio potrebbero quindi fornire un approccio sicuro, efficace e a basso costo alla riduzione dei rischi di fratture in pazienti con osteoporosi.

Conclusioni

Le fratture sono multifattoriali e, nel contesto dell'invecchiamento della popolazione, possono costituire un grave onere per la salute pubblica. Pertanto, l'uso corretto degli approcci di trattamento disponibili possono avere un impatto positivo sui pazienti e sulla società. La combinazione di vitamina D e calcio può produrre un effetto benefico sul numero totale di fratture osteoporotiche, comprese le fratture dell'anca. Il loro profilo di sicurezza e il loro basso costo supportano ulteriormente questa affermazione.

Referenze

- Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Garnero P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int.* 2002; 13: 257-264.
- Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, Slosman D, Rapin CH, Michel JP, Vasey H, Bonjour JP. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporos Int.* 1994; 4: 245-252.
- Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996; 124: 400-406.
- Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, Clarke R. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019; 2: e1917789.
- Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, Clarke R. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019; 2: e1917789.
- Zhao J-G, Zeng X-T, Wang J, Liu. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017; 318: 2466-2482.
- Avenell A, Grant AM, McGee M, McPherson G, Campbell MK, McGee MA, RECORD Trial Management Group. The effects of an open design on trial participant recruitment, compliance and retention - a randomized controlled trial comparison with a blinded, placebo-controlled design. *Clin Trials.* 2004; 1: 490-498.
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010; 341: c3691.

APPROCCIO PROATTIVO ALLA DEPRESCRIZIONE PER PREVENIRE GLI EVENTI AVVERSI AI FARMACI

IMPLEMENTING A PROACTIVE DEPRESCRIBING APPROACH TO PREVENT ADVERSE DRUG EVENTS

Anderson TS, Goyal P, Marcum ZA

J Gen Intern Med, pubblicato on line il 4 maggio 2020

Introduzione

Gli eventi avversi da farmaci (ADE) sono una delle principali cause di danni prevenibili negli USA. La maggior parte degli ADE sono sperimentati dai pazienti più anziani e sono più comunemente correlati a farmaci assunti per condizioni croniche (ad esempio, anticoagulanti, ipoglicemici e analgesici). Dopo che si verifica un ADE, il farmaco implicato viene di solito interrotto, un processo che viene definito 'deprescrizione reattiva'. Anche se necessaria, la deprescrizione reattiva non è sufficiente per assicurare la sicurezza e il benessere del paziente. Per superare questo approccio e passare a una modalità preventiva, è necessario adottare una deprescrizione proattiva, in cui le cure cliniche comprendono anche una revisione approfondita e un riesame di routine dei rischi e dei benefici dei farmaci cronici. Nonostante una base di evidenze sempre più ampia, che comprende studi osservazionali e studi randomizzati che aumentano la consapevolezza dei medici in merito alla deprescrizione, l'implementazione della deprescrizione proattiva nel sistema sanitario statunitense si trova ad affrontare sfide strutturali legate al rimborso, al tempo e alla comunicazione.

Ostacoli alla deprescrizione proattiva

I rischi e i benefici dei farmaci cronici si modificano nel tempo a causa dei cambiamenti nello stato di salute di un individuo, nella cognizione, nella funzione e negli obiettivi. Alcune classi di farmaci cronici sono spesso inappropriate per i più anziani (ad esempio, anticolinergici e sedativi/ipnotici), mentre l'appropriatezza di altri farmaci dipende dal contesto individuale di ogni paziente. Ad esempio, un paziente a cui è stata recentemente diagnosticata la malattia di Parkinson deve affrontare un aumento del rischio di cadute e di disturbi dell'umore legati alla malattia. Di conseguenza, i rischi additivi prodotti dagli antistaminici (assunti per le allergie stagionali) e dai beta-bloccanti (assunti per l'ipertensione), precedentemente ben tollerati, possono ora superare i benefici. Idealmente, il medico prescrittore dovrebbe discutere una deprescrizione proattiva di questi farmaci. Tuttavia, diverse barriere del sistema sanitario rendono questo difficile. In primo luogo, a causa di un sistema frammentato, il medico prescrittore potrebbe essere all'oscuro della nuova diagnosi del paziente per mesi. In secondo luogo, il tempo necessario per discutere i rischi e i benefici dei farmaci cronici durante una visita ambulatoriale spesso è fortemente diminuito da problemi acuti e altri interventi di gestione sanitaria. In terzo luogo, i medici possono esi-

tere a cambiare i farmaci prescritti da altri e possono incontrare ulteriori ostacoli nel comunicare efficacemente con altri medici riguardo alla gestione dei farmaci. Ognuno di questi fattori contribuisce all'inerzia prescrittiva e costituisce una barriera alla deprescrizione proattiva. Se l'inerzia prevale fino a quando non si sperimenta un ADE, si perde l'opportunità di fare prevenzione.

Implementare la prescrizione proattiva attraverso i programmi di assistenza sanitaria esistente

Per contrastare l'inerzia prescrittiva, sono essenziali programmi strutturati che facilitino l'adozione di una deprescrizione proattiva nella pratica clinica di routine. Un approccio proattivo di successo richiederà discussioni sulla deprescrizione a intervalli regolari e a seguito di importanti eventi sanitari (ad esempio, ricoveri ospedalieri). I componenti chiave dei protocolli di deprescrizione sono già stati sviluppati e comprendono la riconciliazione dei farmaci dei pazienti e delle loro indicazioni, la discussione sui rischi e i benefici dei farmaci, la decisione condivisa di interruzione dei farmaci con il più basso rapporto tra benefici e rischi e l'attento monitoraggio dei cambiamenti nelle terapie. Questi passaggi richiedono un tempo sostanziale nella pianificazione pre-visita e con il paziente durante la visita. Sono inoltre necessari sforzi mirati per migliorare la comunicazione tra medici primari e specialisti al fine di sviluppare raccomandazioni coesive incentrate sul paziente.

In USA, i programmi di gestione della terapia sono una parte obbligatoria dei piani Medicare di prescrizione dei farmaci e sono offerti ai beneficiari che soddisfano criteri minimi, tra cui le condizioni croniche multiple, i farmaci multipli e la probabilità di superare le soglie prestabilite di costo dei farmaci. I componenti dei programmi rispecchiano fedelmente i passi necessari per la deprescrizione e includono una revisione annuale dei farmaci faccia a faccia con un esperto o la teleassistenza sanitaria completa, revisioni trimestrali mirate dei farmaci e interventi specifici sia per i beneficiari che per i prescrittori. Studi precedenti suggeriscono che questi programmi possono migliorare l'adeguatezza dei trattamenti e ridurre gli ADE; tuttavia, i prescrittori accettano meno della metà delle raccomandazioni; molti programmi forniscono queste raccomandazioni tramite lettere inviate via fax o per posta, che possono però essere trascurate dai prescrittori.

D'altra parte, i modelli di partnership che coinvolgono team di farmacisti e medici si sono dimostrati più promettenti.

Altre iniziative di deprescrizione potrebbero coinvolgere i farmacisti nell'identificazione di potenziali cascate prescrittive (cioè prescrizioni di farmaci per il trattamento dell'effetto indesiderato di un altro farmaco) e di prescrizioni di farmaci preventivi che difficilmente andrebbero a beneficio di pazienti con un'aspettativa di vita limitata (ad esempio, prescrizione di statine a pazienti con una prognosi inferiore a 6 mesi a causa del cancro), tra gli altri.

Nell'ambito dello sviluppo di un modello innovativo, una relazione di esperti tecnici ha evidenziato la necessità di una consultazione del farmacista come priorità assoluta per migliorare l'impatto del programma e ridurre gli ADE. Il potenziamento dei ruoli di farmacista all'interno dei programmi sarebbe fondamentale per l'implementazione della deprescrizione, dato che i farmacisti hanno le competenze necessarie per fornire informazioni sui rischi farmacologici in tutti gli stati patologici e per facilitare la comunicazione tra i fornitori di cure primarie e specialistiche. Infatti, alcune delle evidenze empiriche ad oggi più promettenti sui benefici della deprescrizione di farmaci ad alto rischio negli adulti più anziani provengono da interventi guidati dal farmacista.

La seconda strategia promettente per l'implementazione di una deprescrizione proattiva è il programma relativo alla transizione di cure. Il periodo post-ospedalizzazione è un momento particolarmente appropriato per impegnarsi in una deprescrizione proattiva, data la sua importanza per quanto riguarda i cambiamenti dello stato di salute e la traiettoria della malattia, e anche i rischi notoriamente maggiori di ADE dopo il ricovero. I ricoveri ospedalieri spesso si traducono in molteplici modifiche delle terapie, nuove diagnosi e cambiamenti negli obiettivi sanitari. Ognuno di questi eventi può influenzare i rischi e i benefici di altri farmaci cronici in uso, che possono essere difficili da affrontare durante il ricovero in ospedale, dove i problemi acuti sono prioritari e i medici che si prendono cura del paziente possono avere una conoscenza limitata degli obiettivi del paziente o del controllo della malattia cronica.

Una visita di transizione potrebbe identificare l'opportunità di eliminare proattivamente le terapie duplicate erroneamente assegnate ai pazienti, i farmaci prescritti alla dimissione che mettono a rischio di gravi interazioni farmacologiche o i farmaci pre-ospedalieri che potrebbero non essere più utili al paziente dopo una nuova diagnosi. Recenti ricerche indicano che l'uso dei servizi di transizione riduce la mortalità e diminuisce i costi, ma tali servizi rimangono sottoutilizzati. Anche in questo caso, potrebbe essere molto utile il potenziamento del ruolo dei farmacisti.

Conclusioni

Per ridurre i danni legati ai farmaci negli adulti e negli anziani, è necessario lavorare per enfatizzare e dare priorità alla deprescrizione proattiva. I programmi esistenti forniscono un punto di partenza per superare l'inerzia prescrittiva e per adottare questa deprescrizione nella pratica di routine. Per realizzare pienamente le potenzialità della deprescrizione nel prevenire gli eventi avversi è necessario un continuo sviluppo di politiche e sistemi per incentivare questi nuovi approcci.



INTELLIGENZA ARTIFICIALE APPLICATA ALLA FARMACOVIGILANZA: VALUTAZIONE DELLE CRITICITÀ IN RELAZIONE ALLE REALI OPPORTUNITÀ

Artificial Intelligence applied to Pharmacovigilance: evaluation of critical issues in relation to real opportunities

Bianca Maria Salvatore, Marcella Falcone¹, Duccio Micela¹, Marco Giacomelli¹

Progetto di stage svolto presso ¹JSB Solutions Srl

Keywords

Pharmacovigilance
Individual case safety report
Artificial intelligence
Machine learning
IBM Watson

Abstract

Introduction: Pharmacovigilance (PhV) detects, assesses and prevents adverse events (AEs) and other drug-related problems by collecting, evaluating, and acting upon AEs. The volume of individual case safety reports (ICSRs) increases yearly. In this landscape, embracing assistive technologies at scale becomes necessary to obtain a higher yield of AEs, to maintain compliance, and transform the PhV professional work life. In accordance with current legislation, Marketing Authorisation Holders (MAHs) that have requested the authorization of a medicinal product have the obligation to monitor the safety profile of this product also by monitoring the data published in the literature. This is an activity that must be regulated within the MAH's PhV system and must be carried out on a weekly basis; therefore, a considerable use of resources and time is required for this process.

Aim: This project is focused on the application of artificial intelligence to a PhV process or the screening of medical-scientific literature. The aim was to measure how much artificial intelligence can understand, evaluate and order the contents of scientific articles in order to identify an ICSR. The precision and accuracy with which the Artificial Intelligence (AI) processes the data were calculated and it has been evaluated whether this tool is able to directly establish the relationship between event and drug.

Methods: The data used to train the cognitive service of IBM Watson Knowledge Studio were an annotated corpus consisting of 74 case reports from MedLine database (PUBMED). The model developed and validated was imported into IBM Watson Discovery and 151 new articles have been tested by query into a JSB Solutions Srl interface.

Results: By applying the model on a total of 151 articles, after making the queries, a list of 79 articles have been shown. All the articles have been screened. In 71 ICSRs, the adverse drug reaction (ADR) was properly found; 8 were false positive.

Conclusion: As AI is introduced to pharmacovigilance, new skills and competencies are required; these competencies are not considered all-inclusive for the field of computer science but serve as an indication of what skills a professional should acquire to work with AI in pharmacovigilance. Drug safety officers should develop the ability to understand concepts of artificial intelligence, natural language processing, machine learning and deep learning; also, should work on how to interact with and identify issues with artificial intelligence.

Corrispondenza: Bianca Maria Salvatore. E-mail: biancasalv@gmail.com

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce la Farmacovigilanza (FV) come “la scienza e le attività relative all'individuazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato ai farmaci” [1]. L'obiettivo della FV è migliorare l'uso sicuro e razionale dei medicinali, promuovendo così l'assistenza ai pazienti e la salute pubblica.

La Farmacovigilanza coinvolge, a diversi livelli, l'intera comunità: pazienti, operatori sanitari, aziende farmaceutiche ed istituti accademici; le segnalazioni di sospette reazioni avverse associate a medicinali (ADR) per uso umano possono provenire da fonti non richieste (segnalazioni spontanee) o sollecitate.

Tra le fonti non richieste, la letteratura medico-scientifica rappresenta un'importante fonte di informazioni per il monitoraggio del profilo di sicurezza e del rapporto rischio/beneficio di un farmaco nella fase post-marketing, in quanto consente l'identificazione di eventuali segnali di sicurezza o nuovi potenziali rischi su un medicinale.

Monitoraggio della letteratura

In accordo con l'attuale normativa europea e come descritto nel Modulo VI GVP - *Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)*- i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio (MAH) sono tenuti a monitorare la letteratura medica e a segnalare singoli casi di sospette reazioni avverse per medicinali per i quali detengono un'autorizzazione all'immissione in commercio nel SEE (Spazio Economico Europeo). Il monitoraggio della letteratura non si limita alla ricerca di sospette reazioni avverse al farmaco, ma anche a situazioni speciali come l'uso di un medicinale durante la gravidanza o l'allattamento, l'uso di un medicinale nella popolazione pediatrica o anziana, segnalazioni di sovradosaggio, abuso, uso off-label, uso improprio, errore terapeutico o esposizione professionale e mancanza di efficacia terapeutica.

Il monitoraggio della letteratura è condotto a livello globale attraverso 3 diversi processi, e per ciascuno di essi il MAH dovrebbe disporre di una procedura operativa standard (SOP) al fine di descrivere metodi e flussi interni per la gestione del monitoraggio della letteratura:

1. Screening della letteratura medica e scientifica mondiale utilizzando database di riferimento.
2. Screening di pubblicazioni locali attraverso riviste e newsletter nazionali selezionate.
3. Screening dei report identificati dal servizio di monitoraggio della letteratura medica (MLM) gestito dall'EMA (Agenzia europea del farmaco).

1. Screening della letteratura medica e scientifica mondiale utilizzando database di riferimento

Dalla sottomissione di un'autorizzazione all'immissione in commercio e per tutto il periodo della sua validità, è necessario condurre ricerche bibliografiche per identificare articoli pubblicati che forniscono informazioni che potrebbero incidere sulla valutazione del rapporto rischio-beneficio del prodotto medicinale in esame. Le ricerche letterarie devono essere condotte per tutti i prodotti con un'autorizzazione all'immissione in commercio, indipendentemente dallo status commerciale. Pertanto, ci si aspetterebbe che la ricerca bibliografica inizi dalla sottomissione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e continui mentre l'autorizzazione è attiva. I MAH devono riesaminare sistematicamente la letteratura utilizzando un database di riferimento come MedLine o Embase almeno una volta alla settimana. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse dalla letteratura medica, inclusi gli abstract pubblicati inerenti a riunioni e bozze di manoscritti, dovrebbero essere riviste e valutate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per identificare e registrare report sulla sicurezza dei singoli casi (ICSR) provenienti da segnalazioni spontanee o studi non interventistici post-autorizzazione.

Il monitoraggio della letteratura scientifica viene inoltre effettuato allo scopo di preparare il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e la convalida di potenziali problemi di sicurezza.

Il processo di screening mondiale segue generalmente questi passaggi:

- vengono ricevuti avvisi settimanali da Embase/Medline con i riferimenti completi;
- gli avvisi vengono salvati in una cartella pertinente;
- ogni abstract viene valutato per identificare un ICSR o informazioni sulla sicurezza, ogni riferimento viene copiato in strumenti con relativa valutazione;
- viene eseguita un'attività di controllo della qualità per confermare la prima valutazione, quindi i risultati vengono tracciati;
- l'ICSR è inserito nel database di Farmacovigilanza e vengono svolte le seguenti attività: inserimento della data; controllo di qualità e valutazione medica.

2. Screening di pubblicazioni locali attraverso riviste e newsletter nazionali selezionate

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero disporre di procedure per monitorare le pubblicazioni scientifiche e mediche su riviste locali nei paesi in cui i medicinali hanno un'autorizzazione all'immissione in commercio e per portarli all'attenzione del dipartimento di sicurezza dell'azienda, a seconda dei casi. La frequenza del controllo è stabilita in base alla data di pubblicazione delle riviste. Il risultato è tracciato in uno strumento pertinente e il flusso di lavoro è lo stesso dello screening della letteratura mondiale.

3. Screening dei report identificati dal servizio di monitoraggio della letteratura medica (MLM) gestito dall'EMA

La legislazione Europea in materia di Farmacovigilanza, con riferimento all'articolo 27 del regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento Europeo, ha affidato ad EMA la responsabilità di monitorare una serie di sostanze e di selezionare la letteratura medica per identificare le sospette reazioni avverse per medicinali autorizzati nell'Unione Europea e per l'inserimento delle informazioni pertinenti nella banca dati EudraVigilance. Pertanto, a luglio 2015 è stato attivato il servizio MLM che, a settembre 2015, è stato esteso a un numero maggiore di gruppi e sostanze attive.

Il monitoraggio della letteratura medica e l'inserimento delle informazioni pertinenti in EudraVigilance viene effettuato da EMA al fine di:

- migliorare l'efficienza della segnalazione delle reazioni avverse;
- fornire un aiuto per l'industria farmaceutica;
- migliorare la qualità dei dati riducendo il numero di duplicati;
- contribuire al risparmio di risorse per l'industria farmaceutica;
- supportare le attività di rilevamento del segnale da parte delle autorità nazionali competenti e dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

I MAH devono disporre di procedure per la gestione delle segnalazioni ricevute dal servizio MLM.

La raccolta e il confronto di casi di letteratura sono generalmente gestiti manualmente e richiedono competenze in materia di farmacovigilanza al fine di svolgere molte attività transazionali prima che i dati siano disponibili per la valutazione e le analisi aggregate. Affinché un'azienda farmaceutica possa far fronte alle proprie responsabilità nei confronti dei pazienti e degli organismi di regolamentazione per quanto riguarda l'uso e la distribuzione sicuri dei suoi prodotti, è necessario implementare processi aziendali migliorati per far avanzare l'industria nel migliore interesse dei pazienti a livello globale. Le capacità dell'Intelligenza Aumentata hanno già dimostrato il successo nell'acquisizione di eventi avversi da varie fonti di dati. Questo strumento ha il potenziale per fornire una soluzione scalabile per gestire i volumi in costante aumento di ICSR sperimentati nel settore, sostenendo il processo decisionale dei professionisti della farmacovigilanza [4]. Le attività di trattamento dei casi costituiscono una parte significativa dell'uso delle risorse interne di farmacovigilanza. Se si considerano i costi aggiuntivi legati all'esternalizzazione, le spese di elaborazione dei casi, in media, consumano la maggior parte del budget complessivo di un'azienda farmaceutica. L'automazione dell'elaborazione dei casi di eventi avversi (AE) attraverso l'Intelligenza Artificiale (AI) rappresenta un'opportunità per influenzare maggiormente il fattore costo della FV.

L'ultimo decennio ha visto una crescente applicazione dei metodi di AI al campo della biomedicina. Alcuni dei recenti miglioramenti nell'utilizzo delle tecniche di AI rispetto ai dati di consumo pubblicamente disponibili hanno creato opportunità per valutare l'utilità delle tecniche di IA con l'automazione dei processi di FV [5]. Con l'emergere di cartelle cliniche elettroniche, un crescente corpus di ricerche ha esplorato l'uso delle tecniche di *Machine Learning* (ML) per sviluppare modelli di malattia, modelli probabilistici di stratificazione del rischio clinico e percorsi clinici basati sulla pratica [6]. Questa rapida crescita e la capacità di elaborare automaticamente grandi volumi di dati utilizzando l'elaborazione del linguaggio naturale (NLP) e gli algoritmi ML, hanno aperto nuove opportunità per la FV.

Lo scopo di questo progetto era di stimare quanto l'Intelligenza Artificiale possa comprendere, ordinare e valutare i contenuti della letteratura medico scientifica al fine di identificare un ICSR. Si è voluto determinare la precisione e l'accuratezza con cui l'AI elabora i dati e la capacità di stabilire direttamente la relazione tra ADR e farmaco sospetto.

Metodi

L'intelligenza artificiale è un sottocampo dell'informatica, in cui viene insegnato a un sistema informatico a svolgere compiti che normalmente richiedono intelligenza umana. L'elaborazione del linguaggio naturale (NLP) è la capacità di un sistema informatico di comprendere e interpretare il linguaggio umano. L'apprendimento automatico (ML) è un'area dell'AI che offre ai sistemi informatici la possibilità di apprendere senza essere programmati esplicitamente. I servizi cognitivi sono la combinazione di algoritmi NLP e ML che mirano a risolvere compiti specifici che altrimenti richiederebbero l'intelligenza umana [7]. Per sviluppare servizi cognitivi, è necessario preparare e creare un corpus annotato o dati usati per insegnare il servizio cognitivo; i dati devono essere trascritti in un formato leggibile automaticamente e contenere etichette di annotazione pertinenti o metadati con tag, che spiegano la pertinenza di ciascuna entità di dati per l'attività di apprendimento. L'intero insieme di testi con annotazioni leggibili automaticamente costituisce il "corpus annotato" [8].

IBM Watson

IBM Watson è uno dei casi più noti dell'uso dell'Intelligenza Artificiale in medicina e sanità. I due programmi utilizzati in questo progetto sono legati all'elaborazione del linguaggio scientifico e all'individuazione delle informazioni relative al contesto.

IBM Watson Knowledge Studio

IBM Watson Knowledge Studio è un motore di AI a cui è possibile insegnare la lingua del nostro dominio con modelli personalizzati per identificare entità e relazioni uniche di un testo non strutturato come un report medico. Nel linguaggio informatico, con il termine *entità* ci si riferisce alla singola parole a cui viene data una definizione che ne rappresenta il significato; le *relazioni* sono invece associazioni e riproducono i legami 'logici' che si instaurano tra due entità. La formazione di *Watson Knowledge Studio* viene effettuata caricando una serie di documenti in formato word, annotando oppure mappando i loro processi, stabilendo così le entità che si collegano tra loro attraverso le relazioni. Per annotare entità, un annotatore umano seleziona una stringa di testo in un documento e quindi applica un'etichetta che meglio descrive e identifica l'entità. IBM fornisce già un elenco di entità che possono essere arricchite in base al tipo di documento che deve essere annotato. Una volta che il testo è stato completamente annotato e passato alla modalità relazione, l'annotatore umano collega le etichette associando un tipo di relazione che collega due entità. In questo modo, l'AI può imparare come le entità sono connesse e la logica sottostante.

Per ottenere risultati accurati, il metodo di intervento per l'annotazione dei documenti può essere basato su più metodi, che forniscono al modello un'intelligenza sempre più mirata:

1. annotazione generale applicata a una vasta serie di documenti di interesse; la ricerca è stata condotta utilizzando i dati del database MedLine (PUBMED) e selezionando articoli che devono essere sottoposti a screening di routine;

2. creazione e annotazione di file di parole appositamente scritti e composti da un elenco di frasi semplici e immediate; tali documenti sono stati utilizzati per rafforzare la relazione 'age of' and 'induced'\ 'induced by';
3. utilizzo di annotazioni e relazioni specifiche per facilitare l'identificazione della connessione tra farmaco e ADR; le relazioni specifiche si basano sulle parole molto associate alla correlazione, come: INDUCED; INDUCED BY; ASSOCIATED WITH; CAUSED BY; RECHALLENGE; WAS DISCONTINUED.

Come mostrato nella **Figura 1**, le entità annotate sono riconoscibili dall'etichetta colorata e sono: paziente, verbo, identificatore, stato di salute, malattia e sostanza; le relazioni sono facilmente identificabili dalle frecce che collegano le entità.

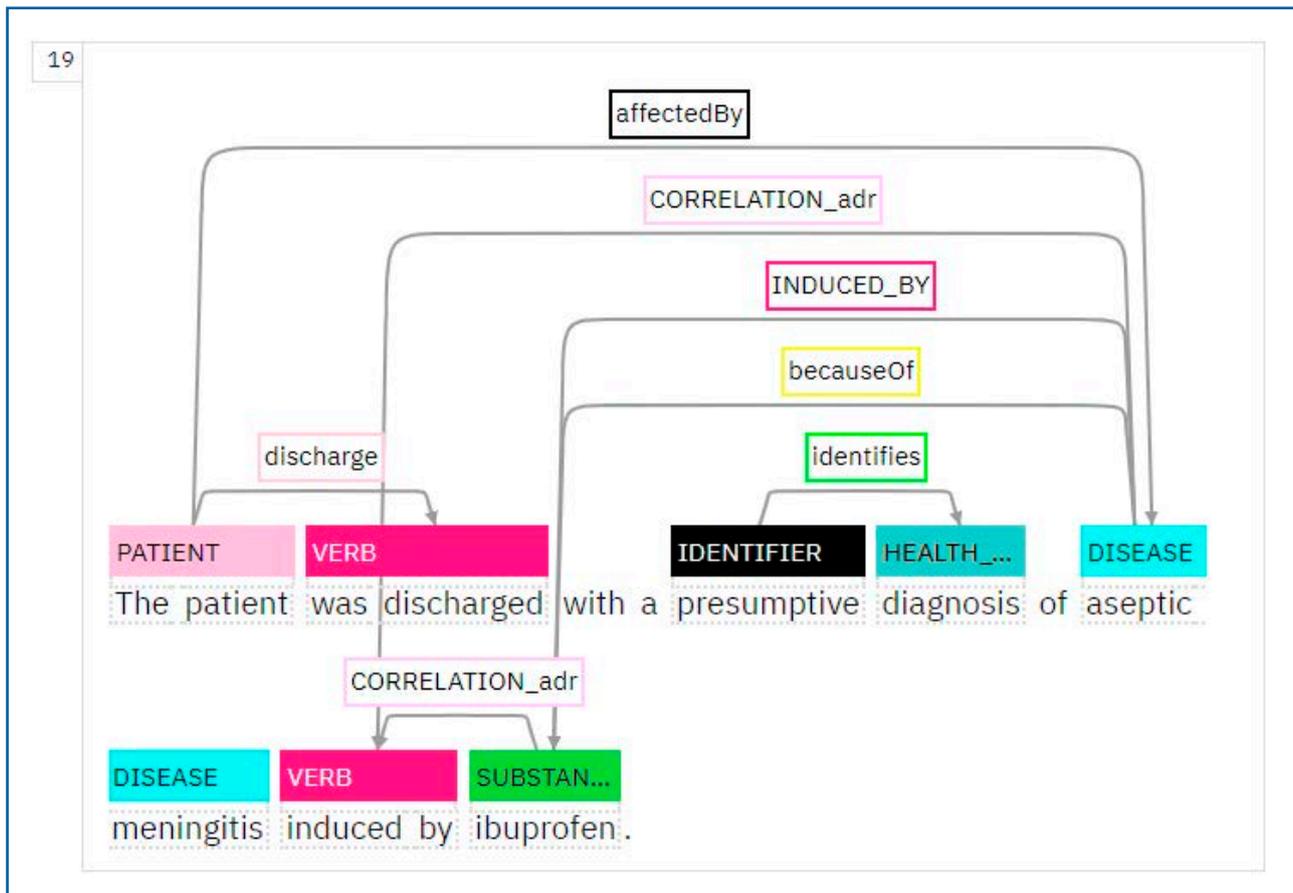


Figura 1 Esempio di annotazione in un case report.

Sulla base dell'annotazione, *IBM Watson Knowledge Studio* utilizza ML per creare modelli di AI personalizzati e specifici in grado di analizzare un testo non strutturato come farebbe un essere umano. Produce dati quantitativi sulle prestazioni del modello, definiti da questi parametri: precisione e richiamo (**Figura 2**). La precisione esprime l'accuratezza del modello e pertanto indica quale percentuale di annotazioni prodotte dal modello è confermata dall'annotazione umana. La precisione, definita anche valore predittivo positivo (PPV), è la capacità di un servizio di identificare correttamente gli elementi. Il rischio di una precisione molto elevata è che il servizio potrebbe non acquisire tutti gli elementi corretti: ciò si traduce nel servizio con molti falsi negativi (FN) o elementi che avrebbero dovuto essere identificati ma non previsti. D'altra parte, il richiamo calcola il numero di positivi effettivi catturati dal modello (vero positivo) rispetto a tutte quelle che avrebbe dovuto rilevare. Il difetto di avere un tasso di richiamo molto elevato è che sebbene il servizio possa classificare tutte le istanze di identificazione di un elemento, potrebbe classificare alcune in modo errato. Un richiamo elevato comporta il rischio di molti falsi positivi (FP) o elementi previsti dal servizio che non

Figura 2 Formula di precisione e richiamo.

$$\text{Precisione} = \frac{\text{veri positivi}}{\text{veri positivi} + \text{falsi positivi}}$$

$$\text{Richiamo} = \frac{\text{veri positivi}}{\text{veri positivi} + \text{falsi negativi}}$$

avrebbero dovuto essere. Un sistema cognitivo deve quindi avere un equilibrio tra precisione e richiamo [9]. Inoltre, altri due parametri sono importanti: menzione e relazione. Entrambi sono media ponderata di precisione e richiamo, rispettivamente calcolati su ciascuna entità (per menzione) o relazione (per relazione) definita nel modello.

IBM Watson Discovery

Il modello di apprendimento automatico può essere importato nella piattaforma *IBM Watson Discovery*, un programma di intelligenza artificiale che consente di cercare contenuti, concetti e relazioni su una serie di articoli pdf effettuando query. Questa piattaforma si collega a un'interfaccia esterna, creata dal team del software JSB, tramite API (*Application Program Interface*).

Nella piattaforma Discovery sono stati caricati 151 documenti suddivisi in case report e studi osservazionali o review. Con l'uso dell'interfaccia JSB è stato possibile effettuare query su questi 151 documenti scegliendo le entità e le relazioni da un elenco. Indicando entità e relazioni, in pochi secondi viene mostrato l'elenco di tutti i documenti in cui è presente la relazione, come mostrato nella **Figura 3**.

Le query consentono di dare la priorità al risultato perché vengono visualizzati il titolo dell'articolo, le entità di interesse e la relazione che le collega. Sono quindi risultati immediati e comprensibili che facilitano lo screening di articoli in cui trovare l'associazione sostanza-ADR.

Complessivamente sono stati caricati e testati 151 articoli. Sono divisi in 112 contenuti un ICSR e 39 studi osservazionali. Per trovare la correlazione tra sostanza e ADR, sono state utilizzate 4 relazioni principali:

Figura 3 Esempio di come vengono visualizzati i risultati delle query.

Relazione da ricercare

Primo Termine

Secondo Termine

Cerca

Risultati per relazione INDUCED_ contenente i termini SUBSTANCE e DISEASE

- itraconazolo.pdf: itraconazole INDUCED_ neuropathy
- Lidocaine-Induced Systemic Toxicity.pdf: Lidocaine INDUCED_ cardiac
- levofloxacin.pdf: Drug INDUCED_ rhabdomyolysis
- indapamide.pdf: Drug INDUCED_ myopia
- journal.pone.0202801.pdf: Ibuprofen INDUCED_ HUS
- journal.pone.0202801.pdf: Ibuprofen INDUCED_ purpura
- fenitoina.pdf: phenytoin INDUCED_ SJS/TEN
- ibuprofen.pdf: Drug INDUCED_ aseptic meningitis

1. INDUCED che riguarda SUBSTANCE (sospetta) e DISEASE (ADR).
2. CORRELATION_ADR che collega SUBSTANCE al VERB.
3. INDUCED_BY che riguarda DISEASE (ADR) e SUBSTANCE (sospetto).
4. CORRELATION_ADR che riguarda DISEASE e VERB.

Il fatto di correlare sia il farmaco che la patologia (causante l'ADR) al verbo è necessario poiché è sul verbo (INDUCED-ASSOCIATED ...) che è stata basata la correlazione farmaco-ADR; con questa doppia correlazione tra farmaco e verbo e tra patologia e verbo, in sede di verifica dei risultati, attraverso gli elenchi di query per INDUCED e CORRELATION_ADR si è potuto verificare effettivamente gli articoli presenti in entrambi gli elenchi, così da essere sicuri del risultato e consentire di identificare documenti che non erano stati segnalati dalla relazione 'induced' o 'induced_by'.

Risultati

Creazione del modello

Per creare il modello, sono stati annotati 74 case report (in media 5 pagine/390 parole ciascuno), di cui 66 annotati completamente a partire dal sesso del paziente, all'età e alla storia medica, 8 appositamente annotati per la correlazione farmaco-ADR tramite le quattro relazioni e 6 file word creati appositamente per migliorare il riconoscimento delle relazioni farmaco-ADR.

Sulla base delle annotazioni fatte, i risultati della prestazione ML generale (**Tabella 1**) erano i seguenti:

Tabella 1 Valutazione finale delle prestazioni del modello di apprendimento automatico.

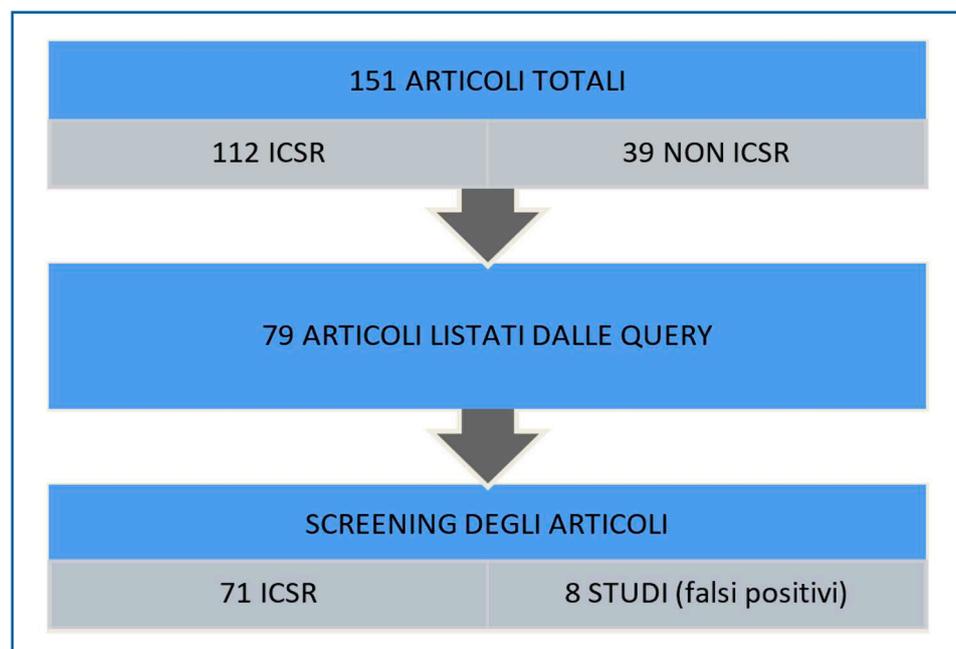
	Menzione/Relazione	Precisione	Richiamo
Punteggio per Entità	0,65	0,80	0,55
Punteggio per Relazioni	0,45	0,64	0,35

Secondo questi valori, il modello addestrato è capace di rilevare nel 65% dei casi le entità, con una precisione dell'80%; il modello identifica correttamente il 55% di tutte le entità che un umano avrebbe identificato. Nel 45% dei casi rileva relazioni, con una precisione del 64% e un richiamo del 35%.

Applicazione del modello

Come mostrato nella **Figura 4**, 151 articoli sono stati sottoposti alle query, selezionando le 4 relazioni prescelte; è stato ottenuto un elenco di 79 articoli.

Figura 4 Spiegazione dei risultati.



Tutti gli articoli sono stati vagliati al fine di verificare se fossero ICSR. Settantuno erano ICSR in cui sono stati trovati la sostanza corretta e l'ADR (52 articoli contenevano la relazione "INDUCED" e 19 "INDUCED_BY"), 8 di questi 79 erano falsi positivi, vale a dire review di studi, e sono stati elencati poiché nel testo è stato trovato il verbo "induced".

Come risultato di questa ricerca, è possibile affermare che il 64% di 112 articoli è stato giustamente riconosciuto come ICSR; mentre è ancora da scoprire perché i rimanenti 41 articoli ICSR non sono stati trovati. Questo può essere dovuto a difficoltà testuali, la sospetta ADR non è chiaramente riportata; a volte, la qualità delle informazioni disponibili in ICSR è scarsa o, infine, l'AI presenta limiti nel riconoscimento lessicale perché è scarsamente addestrata. Tuttavia, c'è un ulteriore parametro che deve essere evidenziato: il tempo impiegato per eseguire lo screening della letteratura. Mentre con il metodo attuale, l'elaborazione di cento ICSR richiede almeno 720 minuti (12 ore di lavoro), con l'uso dell'intelligenza artificiale il processo richiede solo 30 minuti se si considera il caricamento dei documenti e le query. I risultati elencati in ogni caso possono essere un supporto per l'estrazione da documenti originari e la valutazione della validità del caso.

Discussione

L'elaborazione della letteratura medica implica la comprensione del testo completo, l'inserimento del caso, dei dettagli dell'evento avverso, dei farmaci, del paziente e della sua storia e così via; in fase di elaborazione finale si procede con revisione dei dati da un punto di vista di qualità e si effettua la revisione medica. A causa dell'elevato contenuto di dati, l'estrazione di informazioni specifiche da ICSR è una delle maggiori sfide per le aziende farmaceutiche.

L'intelligenza artificiale sta diventando sempre più utilizzata in tutto il settore sanitario; in questo scenario, è stato suggerito un suo potenziale ruolo nella rilevazione di eventi avversi e interazioni farmaco-farmaco. Dato il limitato successo di questi sforzi a causa della complessità del lavoro, esistono ancora molte opportunità per scoprire in che misura l'AI può essere introdotta come servizio di supporto per aumentare e potenziare le attività di FV. È tuttavia evidente che per avere alte prestazioni di performance da parte dell'AI, devono essere forniti dati di alta qualità per addestrare al meglio la macchina. Tuttavia, la qualità dei dati può variare a causa del modo in cui le informazioni di FV sono state scritte e dunque ricevute dall'AI. Il corpus annotato rifletteva i dati del mondo reale ma conteneva anche errori a causa di:

1. errori di ortografia;
2. interruzioni di riga (ad es. quando le informazioni erano disperse in un documento);
3. limitazioni nel dizionario delle annotazioni;
4. parzialità di annotatore e revisore. In effetti, l'apprendimento automatico basato su testo richiede dati di formazione sotto forma di documentazione di origine annotata (vale a dire un'indicazione diretta all'interno del documento per identificare gli elementi di testo appropriati e fornire la relazione contestuale all'interno del testo).

L'attuale progetto pilota è stato intrapreso per dimostrare la capacità delle soluzioni di apprendimento automatico nell'applicazione dell'elaborazione dei casi. I programmi IBM proposti sono stati utilizzati per testare la capacità di estrarre informazioni critiche sui casi dai documenti originari per identificare casi di ADR validi dopo aver addestrato gli algoritmi di apprendimento automatico con documenti di origine annotati. Il progetto era volto a testare l'elaborazione di ICSR utilizzando l'apprendimento automatico per aiutare lo screening della letteratura scientifica. La validità del risultato è stata stabilita dalla presenza di ADR e farmaco che dovevano essere estratti e codificati in modo specifico dall'AI e ciò ha permesso di confrontare le prestazioni dell'AI con quelle dell'operatore di FV.

L'aumento del numero di casi richiede infatti tecnologie di assistenza, come l'intelligenza artificiale, per supportare il professionista della sicurezza dei farmaci [10]. Il *machine learning* ha il potenziale per migliorare e aumentare l'efficienza del

lavoro dei professionisti del settore FV, supportando i processi decisionali durante la visualizzazione delle previsioni della macchina in documenti leggibili automaticamente. Ciò potrebbe consentire agli esperti di sicurezza dei farmaci di concentrarsi su altri aspetti della farmacovigilanza.

Conclusioni

I risultati di questo studio potrebbero essere utilizzati come prove a supporto dell'implementazione dell'intelligenza aumentata e per aumentare l'efficienza operativa e la qualità dei dati durante l'elaborazione di ICSR.

Questo progetto è stato pensato e condotto perché l'avvento dell'intelligenza artificiale nel trattamento di ICSR potrebbe portare i seguenti benefici alle aziende farmaceutiche:

1. Riduzione dei tempi di ciclo: riduce in modo significativo il tempo di ciclo ottenuto elaborando i casi più rapidamente attraverso l'automazione.
2. Qualità e accuratezza migliorate: raggiunti attraverso input standardizzati e immisione ed elaborazione automatizzate della custodia.
3. Una soluzione complementare dei database di sicurezza esistenti: l'intelligenza artificiale può essere implementata senza interferire con i sistemi e i processi attualmente gestiti all'interno dell'ecosistema farmaceutico grazie alla sua aderenza ai requisiti degli standard.
4. Soluzione scalabile e futuristica: l'intelligenza artificiale consente di gestire il volume crescente di eventi avversi e diversi tipi di formati di dati in entrata.
5. *Roadmap* del piano: stabilisce una *roadmap* per casi d'uso all'interno e all'esterno della farmacovigilanza, ad es. analisi del contesto, *real world evidence*, gestione della conoscenza d'impresa e scienze quantitative.

Attualmente diverse aziende farmaceutiche stanno implementando i loro servizi con l'uso dell'AI per ottimizzare i più svariati processi, quindi in questa ottica l'uso dell'intelligenza artificiale nella gestione di casi avversi può essere un'innovazione nella farmacovigilanza. Il risultato ha confermato la fattibilità dell'utilizzo dell'intelligenza artificiale per supportare la proiezione di pubblicazioni scientifiche, anche se lo sviluppo di un processo in grado di leggere e comprendere un testo scientifico richiede una profonda comprensione delle informazioni di FV e degli algoritmi ML. Quando l'AI viene introdotta nella farmacovigilanza, sono necessarie nuove abilità e competenze, queste competenze non sono considerate onnicomprensive per il campo dell'informatica ma servono come indicazione delle abilità che un professionista dovrebbe acquisire per lavorare con l'AI nella farmacovigilanza. I responsabili della sicurezza dei farmaci dovrebbero sviluppare la capacità di comprendere i concetti di intelligenza artificiale, elaborazione del linguaggio naturale, apprendimento automatico e apprendimento profondo; inoltre, dovrebbe lavorare su come interagire e identificare i problemi con l'intelligenza artificiale. L'intelligenza artificiale in FV è un concetto nuovo e richiederebbe più impegno e tempo per essere spiegato al personale di FV. Il valore dell'uso delle metodologie AI in FV è convincente; tuttavia, poiché la FV è altamente regolamentata, l'accettabilità richiederà garanzie di qualità, coerenza e standardizzazione.

Come con qualsiasi sistema di Intelligenza Artificiale, l'implementazione come descritto sopra non intende sostituire completamente l'elemento umano, ma integra il processo e aiuta a identificare e mettere in evidenza relazioni apparentemente nascoste per garantire un'accurata elaborazione di ICSR in Farmacovigilanza.

Bibliografia

- [1] WHO Policy Perspectives on Medicines. Looking at the Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Geneva: World Health Organization. Disponibile al sito: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf>. Published October 2004. Accessed 15 Dec 2009.
- [2] European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI - collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal product (Rev 2) Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WCOb01ac058058f32c.
- [3] ICH harmonized tripartite guideline. Post t-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting e2d. Disponibile al sito: https://www.ich.org/fleadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf
- [4] Abatemarco D, Perera S, Hua Bao S, et al. Training Augmented Intelligent Capabilities for Pharmacovigilance: Applying Deep-learning Approaches to Individual Case Safety Report Processing. *Pharmaceutical Medicine*. 2018; 32: 391-401.

- [5] Yang C, Yang H, Jiang L. Post-marketing drug safety surveillance using publicly available health consumer contributed content in social media. *ACM Trans. Manage. Inf. Syst.* 2014; 5: 2–21.
- [6] Schmider J, Kumar K, LaForest C, *et al.* Innovation in Pharmacovigilance: Use of Artificial Intelligence in Adverse Event Case Processing. *Schmider clinical pharmacology & therapeutics.* 2019; vol. 105 n. 4.
- [7] Mockute R, Desai S, Perera S, *et al.* Artificial Intelligence Within Pharmacovigilance: A Means to Identify Cognitive Services and the Framework for Their Validation. *Pharmaceutical Medicine.* 2019; 33: 109–120-
- [8] Abatemarco D, Perera S, Hua Bao S, *et al.* Training Augmented Intelligent Capabilities for Pharmacovigilance: Applying Deep-learning Approaches to Individual Case Safety Report Processing. *Pharmaceutical Medicine.* 2018; 32: 391–401.
- [9] Mockute R, Desai S, Perera S, *et al.* Artificial Intelligence Within Pharmacovigilance: A Means to Identify Cognitive Services and the Framework for Their Validation. *Pharmaceutical Medicine.* 2019; 33: 109–120.
- [10] Danysz K, Cicirello S, Mingle E, *et al.* Artificial Intelligence and the Future of the Drug Safety Professional. 2019; 42: 491–497.



ISPEZIONI DI FARMACOVIGILANZA, DUE APPROCCI A CONFRONTO: EMA vs FDA

Regulatory authority inspections in pharmacovigilance: European and American Authorities comparison and similitudes

Giuseppina C. D'Amico, Francesco Belli, Laura P. Boga

Progetto di stage svolto presso ¹Dompé farmaceutici S.p.A. Milano

Keywords

Drug Safety
Pharmacovigilance
inspection
EMA
FDA
Comparison
and Similitudes.

Abstract

Background Safety of drugs is of utmost importance to patients and healthcare professionals. The pharmaceutical industries have an ethical and legal responsibility to ensure that the products they market do not harm the patients they are intended for and that the Benefit/Risk profile is maintained positive. The repercussions of a drug found to have a negative safety profile are enormous for patients, healthcare professionals and industries. Regulatory bodies that approve marketing authorizations have a responsibility to protect public health through the continuous monitoring of drug safety; Marketing Authorization Holders (MAH) collect, collate, process and analyze adverse drug reactions to maintain a continuous overview of the safety profile of their medicines and highlight potential risks. There are specific rules in place in all countries, with defined role and responsibilities for regulatory authorities and MAHs. In line with regulatory requirements, Regulatory Authorities conduct pharmacovigilance inspection in order to assess the compliance to law requirements and pharmacovigilance obligations of the MAHs or any organization providing pharmacovigilance services to MAHs. Main objective of the regulatory inspections is to determine that the MAH has personnel, system, and facilities in place to meet their pharmacovigilance obligations and to identify, record and address non-compliance which may pose a risk to public health. Inspection results may be used as a basis for enforcement action, where considered necessary. Inspections are conducted according to specific guidelines and rules, respectively in force in the EU and in the American territory, and the MAH shall be fully aware of the regulations before hosting an inspection. Regulatory requirements shall be duly reflected in company procedures and there must be evidence that pharmacovigilance processes are performed in compliance with regulations and company procedures.

Aim The intent is to present and to analyze the different types of inspections (both EMA and FDA inspections) that can involve the pharmacovigilance department, rather performed by the European or the American inspectorate.

Methods and Results To gain knowledge of the inspection process and to get the inspected Team familiar with the same, specific trainings and mock interviews are generally performed with concerned company personnel who participate to the inspection, either in the front or in the backroom, before the inspection. An effective preparation both Team and the dedicated rooms is essential for the inspection. Before hosting the AIFA inspection, the Good Pharmacovigilance Practices (GVP) and the European legislation in the field of Pharmacovigilance have been carefully reviewed and mock interviews performed by qualified personnel.

Corrispondenza: Giuseppina C. D'Amico. E-mail: giuseppinacarolinadamico@gmail.com

For the FDA inspection, the Food and Drug Administration guideline have been reviewed, ad hoc training received, and mock interviews performed.

Conclusion We pointed out how the inspections performed by the two Authorities are different in many ways and to a small extent there are some similitudes. The inspection process itself may vary between the two regulatory bodies, based on the inspector habit, background and rules, although the general aim is the same: to verify MAH compliance and to protect public health.

Introduzione

Le Autorità Regolatorie conducono le ispezioni di Farmacovigilanza (FV) per verificare la conformità delle aziende farmaceutiche e di fornitori di servizi (TPP) delegati a fornire supporto in ambito di Farmacovigilanza (FV), così come previsto dalla normativa applicabile in materia.

Gli scopi principali delle ispezioni regolatorie sono i seguenti:

- determinare che il titolare all'immissione in commercio (AIC) disponga di personale, sistemi e strutture idonee ad ottemperare agli obblighi di legge;
- identificare, riportare e registrare qualsiasi non conformità, in particolare quelle che potrebbero determinare un rischio per la salute pubblica.

I risultati delle ispezioni possono essere utilizzati dall'Autorità come base per imporre misure e provvedimenti. In caso di rilevamento di non conformità grave, all'azienda è richiesta immediata risposta con implementazione di cambiamenti o miglioramenti dei processi, affinché il sistema di FV sia adeguato; possono altresì essere intraprese misure restrittive significative nei confronti dell'azienda, fino al temporaneo divieto di commercializzazione dei medicinali.

L'Agenzia Europea dei medicinali (*European Medicine Agency*, EMA) è stata fondata nel 1995. Questo Ente agisce sia a livello Europeo (nei territori dell'Unione Europea, EU), sia a livello globale. L'EMA garantisce la tutela della salute pubblica, attraverso un'attenta e costante valutazione dei medicinali autorizzati e commercializzati in accordo con quanto stabilito dalla comunità scientifica e fornisce agli organismi deputati negli Stati Membri informazioni sui medicinali indipendenti e basate su dati scientifici. La ricerca per lo sviluppo di nuovi farmaci e l'innovazione scientifica viene supportata, promossa ed incentivata da EMA, grazie anche alla collaborazione di diversi paesi che condividono conoscenze, informazioni e pratiche innovative, il cui scopo è quello di raggiungere prestazioni sempre migliori e standard sempre più elevati, ma anche garantire alla popolazione l'accesso ad un maggior numero di terapie farmacologiche.

La missione di EMA è quella di:

- facilitare lo sviluppo e l'accesso ai medicinali;
- valutare le domande per l'autorizzazione all'immissione in commercio;
- monitorare la sicurezza dei medicinali durante il loro ciclo vitale, compreso il coordinamento delle ispezioni ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio o richiedenti;
- fornire informazioni sui medicinali agli operatori sanitari e ai pazienti.

Con la Direttiva 2010/84/EU e 2012/26/UE, EMA e le Autorità Nazionali hanno iniziato a valutare la conformità alle norme di Farmacovigilanza del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, attraverso le ispezioni.

L'attività regolatoria della *Food and Drug Administration* (FDA) come la conosciamo oggi, ebbe inizio nel 1906 data in cui fu firmata la legge "*Pure Food and Drugs*", che garantiva la protezione dei consumatori, vietando il commercio di cibi e farmaci adulterati o contrassegnati in modo errato. La legge prevedeva controlli anche sugli standard di composizione, qualità e purezza delle sostanze attive utilizzate nei farmaci e quanto dichiarato nelle etichette degli stessi e nella Farmacopea degli Stati Uniti o nel Formulario Nazionale. A tal riguardo, i produttori che non rispettavano le norme, potevano essere soggetti a sanzioni.

Nel 1927, il *Bureau of Chemistry's Regulatory Powers* è stato riorganizzato sotto un nuovo corpo quale il "*Food, Drug, and Insecticide organization*". Successivamente, nel

1930, lo stesso Ente è stato poi rinominato “*Food and Drug Administration (FDA)*”. L’FDA ha il compito di monitorare i composti chimici ed è l’ente governativo più antico a tutela dei consumatori.

Il presente progetto aveva lo scopo di analizzare i diversi tipi di ispezione cui è sottoposto il Dipartimento di Farmacovigilanza dell’azienda, confrontando tra loro due Autorità Regolatorie ispettive, ovvero quella Europea, EMA, e quella Americana, FDA e individuando le principali differenze tra le due procedure.

Metodi e Risultati

Nella prima parte del lavoro è stato analizzato il processo ispettivo messo in atto dalle due Autorità Regolatorie (EMA e FDA), studiando in particolare le normative e le leggi in vigore in materia di ispezioni. Successivamente è stato analizzato l’approccio e la preparazione dell’Azienda e del personale di Farmacovigilanza in fase pre-ispettiva e ispettiva. In conclusione, sono stati discussi i risultati ottenuti, delineando le principali differenze e le similitudini riscontrate confrontando le due Autorità Regolatorie.

Ispezioni EMA

TIPOLOGIE E SCOPI DELLE ISPEZIONI EMA

Le ispezioni di farmacovigilanza in Europa si svolgono come previsto dalla Direttiva 2001/83 CE (poi di seguito modificata), dal Regolamento CE 726/2004 e come ulteriormente dettagliato nelle procedure dell’EMA. Queste procedure supportano l’armonizzazione per il mutuo riconoscimento in materia di ispezioni, facilitando così la collaborazione amministrativa e lo scambio di informazioni ottenute durante il processo ispettivo. Le ispezioni vengono condotte dall’Autorità Nazionale competente degli Stati Membri, secondo le linee guida delle procedure fornite dell’Unione Europea, utilizzate come base per la definizione di procedure standard sul sistema di qualità stabilito.

L’EMA è responsabile di mantenere aggiornate e di pubblicare, ogni volta vi sia una modifica, le suddette procedure. In tale ambito, EMA gioca un ruolo importante nella coordinazione delle ispezioni di Farmacovigilanza a livello europeo ed è coinvolta principalmente nei seguenti processi:

- preparazione di un programma di ispezioni di Farmacovigilanza di routine basata sul rischio, in relazione ai prodotti autorizzati a livello centrale (CAP);
- coordinamento e programmazione delle ispezioni di Farmacovigilanza richieste dal *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)*;
- preparazione di guide aggiornate e sempre attuali sulle ispezioni di Farmacovigilanza in collaborazione con il *Pharmacovigilance Inspections Working Group (PhVIWG)*;
- chiarimento di eventuali problemi tecnici nell’applicazione e nell’interpretazione delle norme;
- elaborazione di linee guida a livello europeo in merito alle ispezioni di Farmacovigilanza.

Come riportato nelle “*Good Pharmacovigilance Practice (GVP)*” Modulo III - Capitolo III.B.1, vi sono diversi tipi di ispezioni, che possono essere classificate come segue:

- Ispezioni di Farmacovigilanza di routine: esse sono comunemente pianificate in anticipo e rientrano nel piano di ispezioni dell’Autorità. Si focalizzano prevalentemente sulla valutazione dell’intero sistema di Farmacovigilanza messo in atto dal Titolare di AIC; ma possono essere scelti uno o più prodotti medicinali come esempio per verificare l’efficacia e la funzionalità del sistema, come peraltro previsto dalle GVP. Lo scopo, quindi, è quello di valutare il sistema di Farmacovigilanza andando a verificare/analizzare:
 - l’organizzazione globale dell’azienda e il sistema di Farmacovigilanza analizzando le informazioni riportate nel *Pharmacovigilance System Master File (PSMF)*;
 - il ruolo e le responsabilità del *Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance (QPPV)*;
 - le responsabilità e il ruolo del Titolare di AIC in relazione al sistema di farmacovigilanza;
 - formazione del personale, qualifica ed esperienza dello staff dedicato;

- luogo di raccolta e registrazione degli *Individual Case Safety Reports* (ICSR) e processi di valutazione;
- l'accuratezza e la completezza dei dati inclusi per la stesura dei *Periodic Safety Update Reports* (PSUR). In questo caso viene valutato il razionale per la valutazione del beneficio/rischio del prodotto commercializzato e le conclusioni complessive ad esso associato. Viene controllato, inoltre, che vi sia una pianificazione *ad hoc* per la stesura e una programmazione annuale per la sottomissione degli PSUR all'Autorità Competente;
- il processo per la valutazione del beneficio/rischio: valutazione della sicurezza, fonti utilizzate per la *signal detection* e la metodologia di analisi, l'appropriatezza delle attività di *follow-up*; l'implementazione di misure di minimizzazione del rischio, delle variazioni autorizzate nelle informazioni di sicurezza del prodotto; le comunicazioni per la sicurezza e la distribuzione delle stesse all'interno ed all'esterno dell'azienda;
- studi clinici, con particolare interesse sull'attività di gestione delle informazioni di sicurezza e la processazione dei dati;
- database aziendale di *safety*, con riferimento ai processi di validazione e conformità rispetto alle regole internazionali imposte.
- Ispezioni di Farmacovigilanza per causa: vengono programmate in seguito all'identificazione di un trigger (le ispezioni sono considerate il modo più appropriato per verificare eventuali problemi), come per esempio nel caso di:
 - ritardo o fallimento nell'identificazione e/o nella comunicazione dei rischi legati ad un prodotto;
 - fallimento del rispetto degli obblighi di segnalazione;
 - una richiesta particolare da parte delle Autorità competenti, o l'adempimento ad impegni (*commitment*) regolatori.

Lo scopo di queste ispezioni dipenderà dai diversi *trigger* che sono stati riscontrati.

- Ispezioni di Sistema: sono progettate per verificare che le procedure, i sistemi di Farmacovigilanza messi in atto, il personale e le strutture siano conformi agli obblighi imposti.
- Ispezioni prodotto-specifiche: sono focalizzate principalmente su un determinato prodotto e sul sistema di Farmacovigilanza messo in atto per lo stesso.
- Ispezioni di Pre-autorizzazione: ispezioni, non obbligatorie, condotte prima che venga concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto medicinale. Un esito dell'ispezione di pre-autorizzazione negativo, qualora venissero riscontrate non conformità, potrebbe determinare un ritardo nell'ottenimento dell'AIC del prodotto, il diniego all'autorizzazione o il posticipo in attesa di una nuova ispezione di verifica (basato sulla Direttiva 2010/84/EU art 21a and REG Art 14.8).
- Ispezioni di Post-autorizzazione: esse possono essere di diverso tipo ("Per causa" o di "*routine*") ed hanno lo scopo di esaminare che il Titolare di AIC sia adempiente agli obblighi normativi di Farmacovigilanza.
- Ispezioni annunciate e ispezioni non-annunciate: la maggior parte delle ispezioni di *routine* sono notificate in anticipo e la data dell'ispezione è comunicata al Titolare di AIC, in modo da assicurarsi che ci sia la disponibilità del personale fondamentale per l'ispezione. In tal caso si parla di "ispezioni *annunciate*". Le ispezioni "*non-annunciate*" sono condotte con minimo o addirittura senza preavviso (ciò avviene quando il preavviso potrebbe compromettere l'oggettività dell'ispezione o quando la stessa ispezione è condotta e programmata in poco tempo a causa di un'emergenza imprevista di sicurezza).
- Re-ispezioni: possono essere condotte su base routinaria, come previsto nel programma delle ispezioni, oppure anticipate, quando nella precedente ispezione sono state riscontrate delle *non-compliance* significative nel sistema di farmacovigilanza ed è necessario verificare le azioni implementate per risolvere le osservazioni e valutare la conformità alla normativa, incluse le modifiche al sistema di farmacovigilanza. Le re-ispezioni anticipate vengono svolte inoltre quanto è noto (da ispezioni precedenti) che l'azienda ispezionata non ha implementato in modo corretto o sufficiente le azioni correttive e preventive pianificate in risposta all'ispezio-

ne precedente (nella pianificazione delle ispezioni vengono sempre considerati fattori di rischio).

- Ispezioni da Remoto: le ispezioni generalmente sono condotte da uno o più ispettori direttamente nel luogo in cui si trova il Titolare di AIC o dove è collocato fisicamente il PSMF. In alcuni casi specifici, le ispezioni possono essere condotte da remoto, organizzando interviste *ad hoc* con il personale interessato, può essere riesaminata la documentazione (incluso il database di sicurezza), possono essere riesaminati i documenti e il PSMF tramite accesso remoto, oppure attraverso dei meccanismi di comunicazione alternativi (Es. via internet o telefonicamente). Questo tipo di ispezioni sono condotte generalmente, quando le attività di Farmacovigilanza vengono svolte in un paese localizzato fuori dagli stati EU, oppure quando un fornitore di terze parti non è presente nel sito ispezionato, ovvero qualora ci dovessero essere dei problemi logistici per un'ispezione in loco o per circostanze eccezionali (es. in caso di pandemia e/o per restrizioni di viaggio).
- Ispezioni programmate per l'autorizzazione centralizzata: EMA stabilisce e concorda con gli Stati Membri, il *Pharmacovigilance Inspectors Working Group* (PhVIWG), *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) e il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) un programma di ispezioni di routine per i prodotti medicinali che hanno ricevuto l'autorizzazione tramite procedura centralizzata. Questi tipi di ispezioni sono prioritizzate sulla base del rischio per la salute pubblica ed ogni Titolare di AIC dovrebbe essere ispezionato almeno una volta ogni quattro anni, seppure questo range temporale possa variare in base alle considerazioni sul rapporto Beneficio/Rischio e in base alle informazioni ottenute dalle precedenti ispezioni. Spetta all'Autorità Nazionale Competente prioritizzare l'ispezione di Titolari di AIC aventi prodotti con autorizzazione centralizzata nel programma nazionale, le informazioni ottenute al termine dell'ispezione, saranno poi condivise con l'Autorità Europea. Come riportato nelle GVP modulo III.C.4.3, gli Stati Membri sono responsabili per la pianificazione e per la coordinazione delle ispezioni di Farmacovigilanza nel proprio territorio: ciò si applica indipendentemente dal tipo di procedura di autorizzazione del prodotto medicinale (nazionale, di mutuo riconoscimento o decentralizzato).

SITI DA ISPEZIONARE

Qualsiasi ufficio che svolge attività di Farmacovigilanza in toto o in parte, potrebbe essere oggetto di ispezione. I siti da ispezionare possono essere collocati in Europa, dove si trova l'EU QPPV, oppure in paesi *extra*-EU. La tipologia e il numero dei siti da ispezionare devono essere preventivamente selezionati dagli ispettori al fine di assicurare il raggiungimento degli obiettivi ispettivi.

I Titolari di AIC che hanno prodotti autorizzati e le aziende che hanno presentato domanda di autorizzazione con procedura centralizzata, sono soggetti a ispezioni di Farmacovigilanza. Pertanto, detti soggetti dovranno:

- essere sempre pronti all'ispezioni, che potrebbero essere non-annunciate;
- mantenere aggiornato e rendere disponibile il PSMF agli Ispettori qualora richiesto;
- assicurarsi che le organizzazioni esterne a cui sono delegate attività di farmacovigilanza siano concordi ad essere ispezionate, prima che venga svolta l'ispezione;
- rendere disponibile agli ispettori qualsiasi informazione e/o documentazione richiesta preventivamente, rispettando la tempistica prevista, o durante l'ispezione;
- assicurarsi che lo *staff* coinvolto direttamente e indirettamente nelle attività di Farmacovigilanza sia presente e disponibile nei giorni di ispezioni per le interviste;
- assicurarsi che i dati di farmacovigilanza siano disponibili ed accessibili in un unico sito nell'Unione Europea
- assicurarsi che i piani di azioni preventive e correttive vengano implementati, in risposta alle osservazioni emerse dall'ispezione, prioritizzando secondo gravità i *finding* critici e/o maggiori [1].

PROCESSO ISPETTIVO

Per i medicinali autorizzati con procedura centralizzata, l'Autorità competente nazionale è responsabile di verificare, per conto dell'Unione Europea, che il Titolare di AIC (prodotti aventi autorizzazione centralizzata) soddisfi i requisiti legislativi di Farmacovigilanza imposti. L'Autorità competente nazionale corrisponde all'Autorità dello Stato membro in cui si trova fisicamente il PSMF [2, 3].

In linea generale, un Titolare di AIC dovrebbe essere ispezionato almeno una volta ogni quattro anni, sulle considerazioni basate sul rischio. Si specifica che:

- qualora il Titolare di AIC dovesse avere lo stesso Sistema di Farmacovigilanza per prodotti autorizzati attraverso diverse procedure regolatorie (centralizzata, nazionale, mutuo riconoscimento o decentralizzata), i risultati ottenuti dell'ispezione ed eventuali osservazioni, sono applicabili a tutti i prodotti coperti da quel sistema specifico;
- in collaborazione con EMA, l'Autorità Competente dello Stato membro interessato ispeziona i Titolare di AIC di prodotti autorizzati con procedura nazionale, inclusi quelli autorizzati con mutuo riconoscimento o con procedura decentralizzata. Per cooperazione si intende la condivisione delle informazioni inerenti ai siti ispezionati;
- le ispezioni devono essere pianificate, coordinate, condotte e descritte in rapporti di ispezione secondo le procedure vigenti, redatte dal PhVIWG, e devono essere eseguiti e documentati i *follow-up* nella fase post-ispettiva. Le informazioni verranno anche in questo caso condivise, a supporto dell'armonizzazione per il mutuo riconoscimento delle ispezioni di Farmacovigilanza in territorio europeo.

Le procedure europee per le ispezioni di Farmacovigilanza sono riportate e descritte nelle GVP modulo III. Le attività ispettive vengono effettuate seguendo il piano ispettivo redatto, nonostante esso possa essere modificato, al fine di garantire il raggiungimento degli obiettivi dell'ispezione.

Le ispezioni iniziano solitamente con una riunione di apertura ovvero, un *opening meeting*, a cui partecipano il *Team* di ispettori, e il personale interessato del Titolare di AIC ispezionato.

La riunione ha diversi obiettivi, tra cui:

- introdurre il *Team* di ispettori;
- definire il contesto normativo per la conduzione dell'ispezione;
- fornire informazioni sullo scopo e sugli obiettivi dell'ispezione;
- chiarire la logistica, la tempistica e altri riferimenti previsti nel piano ispettivo;
- presentare i rappresentanti del Titolare di AIC;
- fornire una panoramica generale sul Sistema di Farmacovigilanza messo in atto.

Durante l'ispezione può essere chiesto di:

- revisionare i documenti aziendali;
- verificare il Sistema informatico;
- intervistare lo *staff* del Titolare;
- revisionare le comunicazioni interne ed esterne, (es. registri, comunicazioni con le Autorità ecc.);
- visitare diversi locali dell'azienda.

L'ispezione si conclude con un incontro finale, *il closing meeting*, al quale partecipano i rappresentanti dell'azienda che hanno presidiato al meeting di apertura.

Le finalità del *closing meeting* sono:

- illustrare e classificare a seconda della gravità i *finding*;
- spiegare le procedure e le tempistiche per la distribuzione del *report* finale, della risposta da parte del Titolare di AIC e fornire indicazioni su eventuali azioni di *follow-up*;
- presentare un elenco verbale dei *finding* riscontrati;
- fornire l'opportunità al Titolare di AIC di correggere eventuali incomprensioni o errate informazioni nelle osservazioni riscontrate [1].

ISPETTORI DI FARMACOVIGILANZA

L'articolo 14 del Regolamento EU No 520/2012 afferma che "tutto il personale coinvolto nello svolgimento di attività in ambito di Farmacovigilanza deve ricevere un addestramento iniziale e continuo. A tal riguardo anche l'Autorità Nazionale Competente e l'EMA dovrebbero mantenere piani di formazione e relativa evidenza".

Gli Ispettori coinvolti nelle ispezioni di Farmacovigilanza devono essere nominati dallo

Stato Membro in conformità alle normative nazionali o seguire le disposizioni dell'Autorità nazionale competente, come riportato nel modulo III.B.9. Gli ispettori devono essere nominati in base alla loro esperienza e ai requisiti minimi definiti dall'Autorità Nazionale Competente. Come descritto nella GVP modulo 3, Capitolo III.B.5, viene valutata la formazione e l'esperienza dell'ispettore, che deve ricevere una formazione nella misura necessaria a garantire la competenza e la capacità richiesta per preparare, condurre e riportare gli esiti di un'ispezione.

Nel 2009 è stato approvato dai vertici delle Agenzie dei Medicinali nazionali e dal Consiglio di Amministrazione dell'EMA, il mandato dell'ente PhVIWG, secondo l'articolo 57 (1) (i) del regolamento (CE) No. 726/2004. Durante le riunioni del PhVIWG, gli ispettori di Farmacovigilanza lavorano sull'armonizzazione e sul coordinamento di tutte le attività correlate alla Farmacovigilanza a livello comunitario [2, 5]

FOLLOW-UP ISPETTIVO

Nel caso in cui durante un'ispezione, dovessero essere riscontrate delle non-conformità, sono previsti dei *follow-up* fino alla definizione del piano delle azioni correttive e preventive (CAPA *plan*).

Come riportato nella GVP modulo III.B.6, durante il follow-up si procederà alla:

- revisione delle azioni correttive e preventive (CAPA) pianificate dal Titolare di AIC;
- revisione dello stato di avanzamento dei report, qualora necessario;
- re-implementazione del piano delle azioni correttive e preventive;
- richiesta di sottomettere alle Autorità i dati precedentemente non notificati e di distribuire comunicazioni di *safety* non ancora inviate;
- richiesta di una riunione con il Titolare di AIC;
- comunicazione del risultato dell'ispezione ad altre Autorità regolatorie (anche fuori dell'UE);
- altre azioni relative ai prodotti a seconda dell'impatto della non conformità e dell'esito delle azioni di *follow-up*.

REPORT ISPETTIVO

L'Ispettore designato come responsabile, al termine dell'ispezione, dovrà preparare un *Report* ispettivo (*Inspection Report*, IR). L'IR deve essere preparato secondo uno standard comune, (**Tabella 1**) e deve essere disponibile entro 30 giorni dall'ispezione. Nei giorni che intercorrono tra la fine dell'ispezione e la sottomissione dell'IR, gli Ispettori dovranno rivedere e commentare i documenti analizzati durante la fase ispettiva e

Tabella 1 Appendice 1, Sezione A: "Procedure for reporting of pharmacovigilance inspections, administrative information template".

Inspection type	National routine
Name and address(es) of site(s) inspected	
Contact person	If different from QPPV
Date(s) of inspection	
Lead inspector if any	
Reporting inspector if any	
Accompanying inspector(s) and experts:	
Previous PhV inspections: Date and competent authority (inspectorates)	
Purpose of inspection	
Products selected to provide system examples	As part of the general systems review, there are products chosen for close evaluation of ADR reports, PSURs, etc. Note also: CAPs, MRPs, NAs as appropriate
Name and location of EU/EEA qualified person for pharmacovigilance	Name: Contact details:
Date of first issue of report to MAH	Date of submission
Deadline for submission of responses by MAH	
Date(s) of receipt of responses from MAH	
Date of final version of report	

dovranno concordare il contenuto della relazione. Qualora l'Ispettore ritenesse opportuno ricevere ulteriori informazioni dal sito ispezionato, la durata prevista per la stesura dell'IR potrebbe subire delle variazioni. È bene ricordare che in questo caso si considera come data di fine ispezione il giorno in cui il Titolare di AIC fornisce all'investigatore le informazioni aggiuntive richieste.

L'IR è scritto solitamente in lingua inglese, nonostante ci possano essere delle eccezioni legate alla legge locale che prevede venga usata la lingua madre (in quest'ultimo caso il *report* dovrà poi essere tradotto e/o modificato in inglese sotto la responsabilità del Capo ispettore).

Il *report* deve contenere una valutazione precisa e dettagliata sulla *compliance* del Titolare di AIC in relazione alle norme EU e alle leggi locali [6].

Il *report* deve includere alcuni elementi base ed ogni osservazione deve essere classificata riportando il requisito normativo al quale si fa riferimento. Lo stesso dovrà riportare le conclusioni generali basate sui risultati ottenuti durante l'ispezione (circa la *compliance* con le leggi EU e con il regolamento locale) [6].

Le non-conformità sono classificate secondo la procedura EU, come segue:

- *Critical (CR) findings* (Osservazioni Critiche): grave inottemperanza a rilevanti requisiti normativi e alle linee guida; si ha quando si riscontrano delle deficienze nei sistemi, pratiche o processi di Farmacovigilanza che influiscono negativamente sui diritti, sulla sicurezza, sulla salute e sul benessere dei pazienti o che ne comportino un rischio potenziale per la salute.
- *Major (MA) findings* (Osservazioni Maggiori): inottemperanza a rilevanti requisiti normativi e alle linee guida; si ha quando si riscontrano deficienze nei sistemi, pratiche o processi di Farmacovigilanza che potrebbero influire negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che potrebbero comportare un rischio potenziale per la salute pubblica [7].
- *Minor (MI) findings* (Osservazioni Minori): quando si riscontrano deficienze nei sistemi, pratiche o processi di Farmacovigilanza che non dovrebbero influire negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che non dovrebbero comportare un rischio potenziale per la salute pubblica [7].
- *Comments and/or recommendations*: quando si riscontrano osservazioni che possono portare a suggerimenti su come migliorare la qualità e a ridurre la probabilità che si verifichi una deviazione futura. Questa non è da considerarsi come una deviazione [7].

Il *report* finale viene inviato al Titolare di AIC.

RISPOSTA DEL TITOLARE DI AIC

Quando il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riceve il *report* finale, deve fornire una risposta per ogni *finding* emerso durante l'ispezione. La risposta deve essere inserita direttamente in una tabella (**Tabella 2**) e l'informazione deve essere:

- chiara;
- concisa;
- esaustiva (devono essere incluse le azioni correttive proposte e intraprese).

È auspicabile che il Titolare di AIC riporti anche le azioni preventive (per prevenire e identificare carenze simili nel sistema di farmacovigilanza). Le risposte fornite, verranno attentamente valutate dall'Ispettore [6].

AZIONI

L'Agenzia, la Commissione o le Autorità competenti possono intraprendere azioni nei confronti del Titolare di AIC, sulla base delle non conformità riscontrate, in base al potenziale impatto negativo sulla salute pubblica. L'articolo 111 (8) della Direttiva 2001/83/CE, determina che qualora il Titolare di AIC non rispetti gli obblighi legislativi imposti, possa essere soggetto a sanzioni dissuasive. Queste sanzioni talvolta, possono essere anche pecuniarie, come riportato nel regolamento CE n. 658/2007 (e anche nell'articolo 84 Bis della Direttiva 2019/5. Esistono diverse sanzioni normative (come riportato nella GVP III, capitolo III.B.7), tra cui quelle più gravi possono comportare:

- *warning letter*, dichiarazione di non conformità o avviso di violazione (*infringement notice*): sono strumenti legislativi in conformità alla normativa nazionale che le Auto-

Tabella 2 Appendice 1, Sezione D.2. “*Procedure for reporting of pharmacovigilance inspections, Guidance for responding to inspection findings*”.

Root cause analysis
Identify the root cause(s) which, if adequately addressed, will prevent recurrence of the deficiency. There may be more than one root cause for any given deficiency.
Further assessment
Assess the extent to which the deficiency exists within the pharmacovigilance system and what impact it may have for all products. Where applicable, describe what further assessment has been performed or may be required to fully evaluate the impact of the deficiency e.g. retrospective analysis of data may be required to fully assess the impact.
Corrective action(s)
Detail the action(s) taken / proposed to correct the identified deficiency.
Preventative action(s)
Detail the action(s) taken / proposed to eliminate the root cause of the deficiency, in order to prevent recurrence. Action(s) to identify and prevent other potential similar deficiencies should also be considered.
Deliverable(s)
Detail the specific outputs from the proposed / completed corrective and preventative action(s). For example, updated procedure/work instruction, record of re-training, IT solution.
Due date(s)
Specify the actual / proposed date(s) for completion of each action. Indicate when an action is completed.

rità competenti emettono in caso di non-conformità, indicando quali linee guida e quali norme legislative sono state violate. Verranno specificate le misure che il Titolare di AIC deve adottare per rettificare la non-conformità al fine di prevenirla; altre;

- pubblicazione di una lista di Titolari di AIC costantemente non conformi;
- azioni mirate nei confronti dei Titolari di AIC: possono variare da restrizioni urgenti in termini di sicurezza a variazione dello stato autorizzativo, sospensione o revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio; i prodotti non ancora sul mercato potrebbero subire ritardi nell'approvazione;
- revoca del prodotto: qualora siano state omesse importanti informazioni di *safety*;
- sanzioni amministrative: di solito vengono applicate delle multe a quota fissa o basate sugli utili dell'azienda o riscosse su base giornaliera;
- rinvio per azione penale: con possibilità di reclusione (conformemente alla legislazione nazionale) [1].

Ispezioni FDA

FDA: DIVERSI TIPI DI ISPEZIONI E SCOPI

L'Ufficio degli Affari Regolatori (ORA) della FDA, si occupa di gestire tutte le attività dell'Agenzia. ORA si occupa anche di ispezionare i prodotti e i produttori, di effettuare analisi a campione dei prodotti e di verificare tutti i medicinali importati negli Stati Uniti. All'interno di ORA, le ispezioni per i prodotti biologici sono sotto la responsabilità dell'ufficio di *Bioresearch Monitoring Operations* (BIMO) e includono:

- ricerche cliniche e non cliniche condotte per supportare la richiesta di approvazione, licenze, pre-commercializzazione e autorizzazione all'immissione in commercio presentate all'Agenzia per i prodotti regolati dalla FDA;
- attività di post-approvazione - come il *reporting Post-Market Adverse Drug Experience* (PADE) - e le strategie di valutazione e di mitigazione del rischio (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS) [9].

Questo progetto si concentra principalmente sul secondo tipo di ispezioni di farmacovigilanza post-market, PADE.

Vi sono tre principali documenti di riferimento FDA relativi alla conduzione delle ispezioni post-marketing, sottoelencati:

- *PADE Reporting Inspection* (Program number 7353.001);
- *REMS Reporting Inspection* (Program number 7353.001c);
- *Investigations Operations Manual* (specificamente il capitolo 5) che fornisce istruzioni generali sulle ispezioni e informazioni ad hoc sulle ispezioni BIMO.

Inoltre, esiste un documento (non ancora formalmente in vigore) *Best Practices in Drug and Biological Product Post-Market Safety Surveillance for FDA Staff, November 2019* che descrive il processo ispettivo. Secondo la terminologia FDA, l'Ispettore viene indicato come Investigatore e un'ispezione può essere condotta da uno o da più investigatori [10, 11].

ISPEZIONI PADE

Gli obiettivi delle ispezioni PADE sono:

- assicurare la disponibilità di farmaci per uso umano, sicuri ed efficaci per il popolo americano;
- verificare l'accuratezza, l'affidabilità e la tempestività dei dati post-marketing inviati all'FDA;
- supportare la revisione medica all'interno dell'FDA, assicurando la trasmissione tempestiva dei dati e la valutazione continua per la sicurezza dei prodotti;
- monitorare la conformità delle aziende secondo i requisiti PADE.

Ogni anno, attraverso un approccio basato sul rischio, il *PADE Compliance Team* seleziona le aziende da ispezionare. Questo approccio prende in considerazione diversi fattori, come per esempio la data dell'ultima ispezione PADE all'azienda, la conformità negli anni passati dell'azienda, l'approvazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci o approvazione ottenute con procedure abbreviate, e per problemi di sicurezza del prodotto (altri fattori possono essere considerati essenziali). Le ispezioni post-marketing sul territorio americano possono essere annunciate o non-annunciate, al contrario in genere le ispezioni in territori internazionali sono preannunciate. Il rifiuto dell'ispezione, così come determinare il ritardo, diniego o limitazione nella conduzione della stessa, potrebbero far dedurre problemi nella produzione dei farmaci, ai sensi della sezione 501 (J) della legge FD&C Act [21 U.S.C. 351(j)].

Solitamente, le ispezioni condotte da FDA iniziano con un *meeting* di apertura, in cui gli Investigatori descrivono lo scopo e il tipo di ispezione (ad es. sorveglianza di *routine*, ispezione per causa, ispezioni di controllo di conformità, ecc.).

L'ispezione consiste in una serie di interviste e nella revisione di documenti. Inoltre, gli investigatori possono anche analizzare i sistemi informatici utilizzati in supporto alle attività di Farmacovigilanza, come ad esempio il *safety database*, oppure possono ispezionare alcune aree aziendali, come per esempio l'archivio di Farmacovigilanza. Gli argomenti trattati durante l'ispezione dipendono dalla tipologia della stessa e possono essere dettagliati in un programma di ispezione fornito al Titolare di AIC, non obbligatorio. Per le ispezioni PADE, gli Investigatori esaminano la conformità dell'azienda alle disposizioni e ai regolamenti riportati nelle **Table 3, 4 e 5** a seconda del tipo di prodotto [9] [10-12].

Tabella 3 PADE Statutory Provisions/Regulations-Prescription Drug Product for Human Use.

FD&C Act, Subchapter V, Part A, Section 505	New Drugs
21 CFR 310.305	New drugs: Records and reports concerning ADEs on marketed prescription drugs for human use without approved new drug applications.
21 CFR 314.80	New drug applications: Post-marketing reporting of ADEs.
21 CFR 314.81(b)(2)	New drug applications: Annual reports.
21 CFR 314.90	New drug applications: Waivers.
21 CFR 314.98	Abbreviated applications: Post-marketing reports.
21 CFR 314.540	Accelerated approval of new drugs for serious of life-threatening illnesses: Post-marketing safety reporting.
21 CFR 314.630	Approval of new drugs when human efficacy studies are not ethical or feasible: Post-marketing safety reporting.
21 CFR Part 4, Subpart B	Post-marketing safety reporting for combination products.

Tabella 4 PADE Statutory Provisions / Regulations - Prescription Drug Products for Human Use.

PHS Act, Subchapter II, Part F, Subpart 1	Regulation of biological products
21 CFR 600.80	Biological products: Post-marketing reporting of adverse experiences.
21 CFR 601.28	Biologics licensing: Annual reports of post-marketing paediatric studies.
21 CFR 601.44	Accelerated approval of biological products for serious of life-threatening illnesses: Post-marketing safety reporting.
21 CFR 601.70	Post-marketing studies: Annual progress reports of post-marketing studies.
21 CFR 601.93	Approval of biological products when human efficacy studies are not ethical or feasible: Post-marketing safety reporting.
21 CFR Part 4, Subpart B	Post-marketing safety reporting for combination products.

Tabella 5 PADE Statutory Provisions / Regulations - Prescription Drug Products for Human Use.

FD&C Act, Subchapter VII, Part H, Section 760	Serious adverse event reporting for non-prescription drugs
21 CFR 329.100	Post-marketing reporting of ADEs under section 760 of the FDCA.
21 CFR Part 4, Subpart B	Post-marketing safety reporting for combination products.

GIUDIZIO DELL'AUTORITÀ E REPORT ISPETTIVO

Al termine dell'ispezione, gli investigatori forniscono all'azienda il risultato finale dell'ispezione, come riportato di seguito:

- nessuna azione: durante l'ispezione non sono state rilevate condizioni o pratiche non conformi o ad ogni modo, le osservazioni riscontrate non sono tali da giustificare azioni da parte dell'FDA;
- azione volontaria: durante l'ispezione sono state individuate e documentate non conformità, per le quali l'FDA non intende intraprendere e/o raccomandare nessuna azione regolatoria (consultiva, amministrativa o giudiziaria) poiché le osservazioni non soddisfano i requisiti minimi per intraprendere un'azione regolatoria;
- azione ufficiale: durante l'ispezione sono state individuate non conformità per le quali è raccomandato intraprendere un'azione regolatoria.

In caso in cui vi siano non conformità rilevanti, queste vengono riportate in un modulo denominato FDA 483-Osservazioni Ispettive (**Tabella 6**) che sarà fornito dagli investigatori all'azienda al completamento dell'ispezione. Il modulo FDA 483 viene di fatto utilizzato per comunicare all'azienda ispezionata quelle condizioni discutibilmente significative, relative a prodotti e/o processi o ad altre violazioni del *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (FDCA) e relativi atti che sono stati osservati durante l'ispezione [10-12].

I fattori che influenzano il rilascio o meno di un avviso o di una lettera di avvertimento dipendono, dalla natura e dall'entità delle violazioni (ad esempio: ripetute o intenzionali), la storia dell'azienda ispezionata in termini di risultati ispettivi e le azioni correttive attuate dal Titolare. I risultati dell'ispezione verranno notificati all'ufficio di conformità PADE e verranno poi riportati nel rapporto di ispezione conclusivo. L'azienda dovrà fornire una risposta scritta alle osservazioni sollevate dall'FDA (attraverso il mo-

Tabella 6 REMS Observations/Citations.

Failure to comply with REMS Medication Guide - FDCA Section 505-1[355-1](e)(2)(a)
Failure to comply with REMS Communication Plan - FDCA Section 505-1[355-1](e)(3)
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) A - FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(A)
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) B - FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(B)
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) C - FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(C)
Failure to comply with REMS Communication Plan - FDCA Section 505-1[355-1](e)(3)
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) D - FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(D)
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) E - FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(E)
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) E - FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(E)
Failure to comply with REMS Elements to Assure Safe Use (ETASU) F - FDCA Section 505-1[355-1](f)(3)(F)
Failure to comply with REMS Implementation System - FDCA Section 505-1[355-1](f)(4)
Failure to comply with REMS Timetable for Submission of Assessments - FDCA Section 505-1[355-1](d)

dulo FDA 483, lettera di avvertimento/avviso), specificando il tipo di azione correttiva che si intende mettere in atto per risolvere quanto riscontrato durante l'ispezione. Ogni osservazione dovrebbe essere analizzata e trattata singolarmente nella risposta, andando a descrivere sia le azioni completate che quelle pianificate: per le azioni completate deve essere presentata la documentazione pertinente (es. Registri di addestramento, SOP, ecc.); per quelle pianificate, dovranno essere fornite le scadenze per il completamento [10-12].

COME IL PERSONALE DEL TITOLARE DI AIC SI PREPARA ALL'ISPEZIONE DI FARMACOVIGILANZA

Il Dipartimento di Farmacovigilanza è solito lavorare costantemente e duramente ogni giorno per raggiungere prestazioni sempre migliori e per garantire la sicurezza della salute pubblica. Le attività di Farmacovigilanza sono regolate da requisiti legislativi, linee guida e procedure interne che sono monitorate attraverso audit eseguiti regolarmente al Dipartimento di Farmacovigilanza. Gli *Audit* non sono solo un requisito normativo, ma sono anche un modo utile ed efficace per identificare aree di miglioramento e per garantire una conformità maggiore agli standard imposti dalla normativa. Il Dipartimento di Farmacovigilanza riceve audit non solo dal *Quality Assurance* del Dipartimento di qualità della stessa azienda, ma anche da esterni come per esempio da partner commerciali e da fornitori. Di norma, tramite il processo di *audit* il *Team* di farmacovigilanza familiarizza con i processi ispettivi, con le interviste e con il recupero dei documenti richiesti.

L'ispezione FDA è notificata tramite *e-mail* alla persona responsabile di Farmacovigilanza (il cui contatto viene fornito all'FDA dopo l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio). Dalla notifica, inizia ufficialmente la preparazione all'ispezione, verificando le diverse aree di competenza della Farmacovigilanza e formando i dipendenti potenzialmente coinvolti durante il processo ispettivo.

Nella fase pre-ispettiva, l'azienda può avvalersi del supporto tecnico di consulenti esterni che preparano e guidano la Farmacovigilanza e gli altri Dipartimenti coinvolti, prima e durante l'*iter* ispettivo. Il Dipartimento di Farmacovigilanza ha il compito di selezionare, identificare, addestrare e preparare i dipendenti di altri Dipartimenti potenzialmente coinvolti alla fase ispettiva.

ATTIVITÀ PRE-ISPETTIVE

Nella fase pre-ispettiva il responsabile di farmacovigilanza organizza in maniera ordinata e precisa le attività da svolgere, assegnando a ogni componente del *Team* un ruolo ben preciso, senza tralasciare però le attività *routinarie*, che non si fermano mai. Vengono rivisti e discussi i principali processi e le attività potenzialmente oggetto di verifica.

Company Operating Procedure

Le procedure operative standard (SOP) sono delle istruzioni che descrivono in maniera dettagliata e precisa come deve essere svolta un'attività giornaliera allo scopo di standardizzare il processo e le attività.

Durante la fase pre-ispettiva è bene procedere alla:

- revisione della lista di procedure in corso, in modo da assicurarsi che tutti i processi di Farmacovigilanza e i processi annessi siano coperti da una linea guida interna standardizzata;
 - verifica delle SOP affinché siano adeguate e ancora in corso di validità;
 - traduzione di SOP dalla lingua locale in inglese.
- È consigliato ri-esaminare le SOP relative a:
- ICSR: valutazione, sottomissioni e archiviazione;
 - *Data Entry* e codifica convenzionale per la processazione dei casi;
 - attività di *follow-up*;
 - monitoraggio della letteratura;
 - attività di riconciliazione;
 - reclami sul prodotto (*product complaints*): riconciliazione, gestione dei casi e archiviazione;

- report periodici: programmazione, preparazione e sottomissione;
- attività di Farmacovigilanza durante I trial clinici;
- attività di Farmacovigilanza per gli studi post-marketing, incluso il programma di assistenza al paziente.

Training

Il *training* erogato a tutto il personale dipendente deve essere documentato, e devono essere testate le competenze acquisite. Secondo SOP aziendale sono previsti due tipi di *training* da erogare al personale aziendale: l'*induction* e il *re-fresh*. L'*induction* viene effettuata nel momento dell'assunzione a tutta la popolazione aziendale ed è un primo approccio alla materia e al flusso interno di Farmacovigilanza. Il *refresh* invece viene erogato ogni anno, come promemoria di quanto appreso durante l'*induction*.

Durante la fase pre-ispettiva è stato verificato che i registri di formazione, relativi ai *training* erogati a tutti i dipendenti dell'azienda, fossero ordinati, disponibili e facilmente reperibili durante l'ispezione.

I dipendenti del dipartimento di Farmacovigilanza sono obbligati ad una formazione e ad un aggiornamento costante sui requisiti normativi e sulle attività legislative relative alla Farmacovigilanza. La formazione può essere svolta internamente all'azienda o esternamente. Ogni dipendente del Dipartimento di Farmacovigilanza deve aggiornare il proprio *Personal file*, tracciando la formazione ricevuta, i certificati e aggiornando il proprio curriculum.

Business partners and agreements

Gli accordi di scambio dei dati di sicurezza (SDEA) possono essere richiesti dagli investigatori durante le ispezioni sia da EMA che da FDA, per questo motivo, è bene verificare in maniera preventiva, che tutti gli SDEA siano debitamente firmati, in corso di validità, coerenti con le attività in corso e facilmente reperibili qualora richiesti.

Individual Case Safety Report

Tra le attività pre-ispettive, si deve revisionare la gestione, l'ordine e l'archiviazione degli *Individual Case Safety Report* (ICSR) raccolti in azienda. Viene verificato inoltre, che l'archivio cartaceo e il database elettronico di sicurezza siano allineati e completi nella documentazione.

È bene che i documenti di validazione del Database di sicurezza siano controllati e allocati in una zona che ne faciliti il recupero, qualora richiesti.

Preparazione dello staff

Può essere utile, organizzare un *training* incentrato sulle ispezioni di Farmacovigilanza condotte dall'Autorità americana (sul processo ispettivo e sullo scopo) ed estendere l'invito a tutti i dipendenti potenzialmente coinvolti nell'ispezione, ed effettuare un coaching *ad hoc* solo per lo *staff* di Farmacovigilanza. Possono essere inoltre, effettuate simulazioni di interviste e preparate delle presentazioni per gli investigatori in modo da illustrare i principali processi e i flussi di Farmacovigilanza.

Inspection awareness

È di fondamentale importanza informare preventivamente dell'ispezione i diversi *partner*, i *provider*, i consulenti di Farmacovigilanza e il *provider* del database di sicurezza, in modo da coinvolgere le diverse parti, qualora necessario, durante la fase ispettiva.

Materiale

Alcuni listati possono essere preparati in anticipo, estrapolando preventivamente i dati dal *database* di sicurezza. Questi listati possono includere:

- lista di tutti i prodotti autorizzati e/o venduti in US, con relativa data di approvazione e indicazione terapeutica;
- report periodici sottomessi, evidenziando due date fondamentali la *due date* e la data effettiva di sottomissione;
- listati dei reclami di qualità ricevuti per i prodotti commercializzati in US;
- listati con tutte le ICSR processate; (questi dati sono stati estrapolati dal database

e inseriti in un *file Excel ad hoc* dove si è specificato, il nome del prodotto, la data in cui la segnalazione è arrivata al Titolare di AIC, eventualmente la data di sottomissione all'Autorità, eventi riportati, e serietà);

- lista di tutte le SOP;
- lista di tutti i produttori e dei distributori;
- lista degli studi *post marketing* (condotti dallo sponsor e non);
- documenti regolatori riferiti all'autorizzazione negli Stati Uniti.

Organizzazione della Back-Room e della Front-Room

In previsione dell'ispezione, devono essere riorganizzate fondamentalmente, due aree dedicate: la *Back-Room* e la *Front-Room*.

La *Back-Room* è una stanza strategica poiché durante l'ispezione in questo luogo vengono assemblati tutti i documenti richiesti, rivisti prima della consegna all'investigatore. Una *Back-Room* ben organizzata, permette di ridurre le tempistiche di consegna dei documenti, evitando così possibili osservazioni da parte dell'ispettore.

La *Back-Room* deve avere le seguenti caratteristiche:

- **COLLOCAZIONE:** è preferibile scegliere una stanza sullo stesso piano della *Front room*, sufficientemente lontana da questa ma contemporaneamente nelle sue vicinanze, in modo da facilitare la consegna dei documenti. È preferibile scegliere una posizione tranquilla e non disturbata in modo che lo staff possa essere concentrato ed efficiente;
- **ATTREZZATURA:** nella *Back-Room* devono essere disponibili tutti i dispositivi elettronici, come *PC*, telefono e stampante, scanner, oggetti di cartoleria per preparare la documentazione cartacea da presentare all'investigatore;
- **PERSONALE QUALIFICATO:** il quale dovrà rivedere e analizzare rapidamente la documentazione richiesta e tenere registrazione di quanto consegnato.

Nella *Back-Room* possono essere accolte inoltre le persone, prima dell'intervista, alle quali viene effettuato un breve e rapido *coaching* e aggiornamento. Questo *step* è stato fondamentale per impostare il tono appropriato e preparare ancora una volta, la persona ispezionata all'intervista.

Creazione folder con tutti i documenti richiesti durante l'ispezione

Nella *Back-Room* sono state archiviate le copie della documentazione richiesta e consegnata, sono state create delle cartelle, una elettronica e una cartacea, nelle quali sono stati tracciati i documenti richiesti durante l'ispezione. Il fine era quello di avere una copia dei documenti sottoposti all'investigatore da archiviare.

Front-Room

La sala di ispezione deve essere scelta con attenzione, deve essere sufficientemente capiente e lontana da fonti di disturbo o distrazione. La *Front-Room* deve essere attrezzata con tutti gli articoli di cancelleria necessari, dispositivi elettronici (*computer*, *monitor*, telefono) e acqua. È inoltre auspicabile avere una sala adiacente adibita al ristoro, a disposizione dell'investigatore.

ATTIVITÀ ISPETTIVE

Riunioni di apertura: presentazioni e organogramma

Durante l'*Opening meeting* il Titolare di AIC ha la possibilità di presentare l'azienda farmaceutica, la sua storia il proprio portfolio di prodotti, mentre l'investigatore ha modo descrive il tipo e lo scopo di ispezione. All'*Opening meeting* possono partecipare le alte cariche aziendali, che possono intervenire qualora ritenuto opportuno e i rappresentanti aziendali coinvolti nell'ispezione.

PANORAMICA DEL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA E DEL PERSONALE

Processing Workflow diagram

Viene presentata l'azienda, mostrando dove è collocata la casa madre e dove sono collocate le sedi affiliate, spiegando nel dettaglio i ruoli e i dipartimenti presenti in ogni sede.

Sono presentati i flussi di processazione e la gestione delle ICSR, e vengono spiegati i flussi di Farmacovigilanza messi in atto dal Titolare di AIC, in modo che l'investigatore possa comprendere il lavoro svolto quotidianamente dal *Team*.

Discussione

Confronto tra le due Autorità FDA ed EMA

Le attività ispettive delle Autorità europea e americana sono state messe a confronto (Tabella 7).

Tabella 7 Differenze tra FDA ed EMA.

	EMA	FDA
Ispezioni Annunciate	Solitamente SI	SI, in caso di ispezioni di pre-autorizzazione o di routine (5 giorni in anticipo) o qualora le ispezioni fossero fuori dallo stato. NO, se le ispezioni sono per causa o follow-up, dove avevano ottenuto dei risultati negative.
PSMF	SI	NO
Richiesta di documenti in anticipo	SI	NO
Opening meeting	SI	SI
Agenda	SI	NO
Presentazione del dipartimento di FV	SI	NO
Registro dei documenti richiesti	SI	NO
Interviste al personale non appartenente al dipartimento di FV	SI	Poche volte
Tour della struttura	Se necessario	Se necessario
Tour dell'archivio	SI	Se necessario
Elenco delle condizioni discutibili	Descritti nel Report ispettivo	Vengono notificati durante l'ispezione e durante il <i>closing meeting</i> .
Report ispettivo finale	SI	SI

FDA:

- le ispezioni FDA includono tutto il portfolio di prodotti aziendali, ma potrebbero essere svolte delle ispezioni su prodotti specifici (es. farmaci, prodotti biologici e/o dispositivi medici);
- le ispezioni, generalmente iniziano con una riunione di apertura "*opening meeting*" dove l'investigatore presenta il tipo di ispezione e l'Azienda ha modo di presentarsi;
- l'FDA solitamente avvisa preventivamente dell'ispezione se questa avviene fuori dal territorio americano;
- non viene fornita alcuna agenda o piano di ispezione; tutte le richieste sono estemporanee e imprevedibili;
- l'investigatore inizia l'ispezione presentando le sue credenziali e mostrando il modulo originale FDA-483 già firmato;
- l'investigatore non è tenuto a firmare nessun documento non-FDA e sono tenuti a segnalare tali richieste nel rapporto d'ispezione;
- l'investigatore FDA potrebbe richiedere un tour della struttura e porre domande per confermare e valutare le risposte del personale, verificando l'appropriatezza della struttura e la prontezza del personale;
- l'investigatore FDA richiede in maniera formale e verbale i documenti da visionare;
- durante il *meeting* di chiusura, l'investigatore fornisce al sito ispezionato, (quando applicabile) il form FDA-483, con l'elenco di *non conformità significative*, qualora durante l'ispezione avesse rilevato osservazioni significative relative a prodotti e/o ai processi o altre violazioni della legge FD&C e degli atti correlate. Se durante un'ispezione precedente è stata fatta un'osservazione che non è stata corretta o è ricorrente, verrà annotato sul form FDA-483.

EMA:

- L'ispezione è condotta dall'autorità nazionale competente. Le ispezioni europee vengono annunciate contattando la persona di riferimento (EU-QPPV).
- L'autorità competente nazionale richiede prima della notifica di ispezione, il *Pharmacovigilance System master file* (PSMF);
- le ispezioni iniziano sempre con una riunione di apertura durante la quale l'ispet-

- tore ha modo di spiegare lo scopo e di descrivere il tipo di ispezione, mentre l'Azienda ha l'opportunità di presentarsi e di presentare il portfolio prodotti;
- viene resa disponibile un'agenda che riporta quali argomenti saranno affrontati, quali funzioni saranno intervistate nella fase ispettiva e quando: in questo modo, l'azienda può organizzarsi anticipatamente per assicurare che tutte le persone da intervistare siano presenti il giorno in cui dovranno essere intervistate. Il piano di ispezione include interviste anche per il personale di altri dipartimenti come per esempio, *Medical Affairs, Regulatory Affairs, Marketing*. L'azienda dovrà informare tutto il personale, affinché sia a conoscenza dell'ispezione e che si renda disponibile per la data indicata;
 - gli ispettori chiedono di fare un tour della struttura e pongono domande per confermare e valutare la prontezza del personale, al fine di valutare l'appropriatezza della struttura;
 - gli ispettori tengono un modulo sul quale riportano tutte le richieste fatte e i documenti ricevuti. Questo documento è consegnato al sito ispezionato come promemoria per la documentazione da fornire;
 - al termine dell'ispezione i risultati emersi vengono riportati verbalmente (se applicabile) durante la riunione di chiusura. Il report finale di ispezione, in lingua inglese, viene fornito per ogni sito ispezionato.

In conclusione, possiamo affermare che vi sono sostanziali differenze tra le due ispezioni condotte dalle due Autorità, nonostante esse abbiano un solo obiettivo comune: tutelare la salute pubblica. Inoltre, il processo ispettivo può variare in base alle esperienze personali del *team* ispettivo, al contesto e alle linee guida che l'ispettore deve seguire.

ABBREVIAZIONI

ADE: *Adverse drug experience*
ADR: *Adverse drug reaction*
AIC: *Autorizzazione all'Immissione in Commercio*
AIFA: *Italian Medicines Agency*
BIMO: *Bioresearch Monitoring Operations (FDA)*
CHMP: *Committee for medicinal products for Human Use*
CVMP: *Committee for medicinal products for veterinary use*
DS: *Drug Safety*
DSUR: *Development safety update report*
EEA: *European Economic Area*
EMA: *European Medicines Agency*
FDA: *U.S Food and Drug Administration*
FD&CA: *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*
GMP: *Good Manufacturing Practices*
GVP: *Good pharmacovigilance practices*
ICSR: *Individual case safety report*
IR: *Inspection Report*
IO: *Inspection overview*
MAH: *Marketing authorisation holder*
MRA: *Mutual recognition agreement*
NGF: *Nerve Growth Factor*
ORA: *Office of Regulatory Affairs (FDA)*
PAES: *Post-authorisation efficacy study*
PADE: *Post-market Adverse Drug Experience*
PASS: *Post-authorisation safety study*
PHS A: *Public Health Service Act*
PhVIWG: *Pharmacovigilance Inspectors Working Group*
PRAC: *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
PSMF: *Pharmacovigilance System Master File*
PSUR: *Periodic Safety Update Report*
PhV: *Pharmacovigilance*

QPPV: Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance
REMS: Risk Evaluation and Mitigation Strategies
RMP: Risk Management Plan
SD: Safety Database
SDEA: Safety Data Exchange Agreement
SOP: Standard operating procedures
SUSARs: Reporting Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
USA: United States of America

Bibliografia

- [1] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-iii-pharmacovigilance-inspections_en.pdf. Last access on 15/Feb/2020
- [2] REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 “Laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (<https://eurlex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=EN>) Last access on 15/Feb/2020
- [3] https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf. Last access on Last access on 15/Feb/2020
- [4] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/ispezioni-gvp> Last access on Last access on 15/Feb/2020
- [5] <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF> Last access on 20/Feb/2020.
- [6] https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedure-reporting-pharmacovigilance-inspections-requested-cvmp_en.pdf Last access on 20/Feb/2020.
- [7] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/verbale-dispezione-e-classificazione-delle-deviazioni> Last access on 20/Feb/2020.
- [8] <https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/marketingauthorisation/compliance/pharmacovigilance-inspections/pharmacovigilance-inspection-procedures-human>) Last access on 15/Feb/2020
- [9] CSM & MCA. Pharmacovigilance. Current Problems in Pharmacovigilance. 1993; p. 1.
- [10] SIGAR. Pharmacovigilance Education and Certification—Report on a Feasibility Survey. Pharmacoepi & Drug Safety. 1995. pp. 305–309.
- [11] Skegg DCG, Doll R. The case for recording events in clinical trials. *Br Med J.* 1977; 2: 1523–1524.
- [12] search.usa.gov/search?query=Pharmacovigilance+inspection&affiliate=fda1 Last access on 15/Feb/2020
- [13] Wallander MA. The way towards adverse event monitoring in clinical trials. *Drug Safety.* 1993; 8:251–262.
- [14] Medicines Act 1968. Guidance notes on applications for clinical trial exemptions and clinical trial certificates. MCA. 1996. pp. 94–99.
- [15] Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davis DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. 4. Oxford University Press; 1991. pp. 18–45.
- [16] Rawlins MD, Jefferys DB. Study of United Kingdom product licence applications containing new active substances, 1987–9. *Br Med J.* 1991; 302:223–225.
- [17] Talbot JCC. Drug safety—a shared responsibility. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991. Spontaneous reporting; pp. 37–45.
- [18] Waller PC, Wood SM, Langman MJS, Breckenridge AM, Rawlins MD. Review of company post marketing, surveillance studies. *Br Med J.* 1992; 304:1470–1472.
- [19] MCA, CSM, RCGP, BMA, ABPI. Guidelines for company sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMM guidelines) *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 38:95–97.
- [20] Kristofferson A, Nilsson BS. Zimeldine: febrile reactions and peripheral neuropathy. In: Kammüller ME, Bloksma N, Seinen W, editors. *Autoimmunity and Toxicology.* Elsevier Science Publishers BC; 1989. pp. 183–214.
- [21] Strom BL. What is Pharmacoepidemiology? In: Strom BL, Wiley, editors. *Pharmacoepidemiology.* 2. New York: 1994. pp. 3–13.
- [22] Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. End of the line for ‘third-generation-pill controversy?’ *Lancet.* 1997; 349:1113–1114.
- [23] Edwards R, Wiholm BE, Martinez C. Concepts in risk-benefit assessment. A simple merit analysis of a medicine? *Drug Safety.* 1996; 15: 1–7.
- [24] D’Arcy PF, Harron DWG, editors. *Proceedings of The Third International Conference on Harmonisation Yokohama 1995.* Queens’ University of Belfast; 1996.
- [25] Arnold BDC. A review of the European Community Regulatory Requirements for expedited and periodic ADR reporting. *Drug Inf J.* 1997; 31: 181–186.
- [26] MAIL 87. Pharmacovigilance in the new European system. 1995. Medicines Control Agency, January/February.
- [27] Report of CIOMS (Council for International Organisations of Medical Sciences) Working Group III, Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, Geneva. 1995.