



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2018-2019

INEFFICACIA TERAPEUTICA E FARMACOVIGILANZA: VALUTAZIONE CRITICA DEI CASI INSERITI IN RNF IN LOMBARDIA NEL 2019

Therapeutic ineffectiveness and pharmacovigilance: a critical evaluation of the cases included in RNF regarding Lombardy in the year 2019

Debora Pensabene, Olivia Leoni¹

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

Keywords

Therapeutic
Ineffectiveness;
National
Pharmacovigilance;
Network (RNF);
Adverse Drug Reaction
(ADR)

Abstract

Introduction Therapeutic ineffectiveness is a frequent drug-related problem that can occur in a variety of different situations and that can be caused by different mechanisms, such as inappropriate use, interactions, or metabolic abnormalities. Observations of unexpected ineffectiveness in patients can provide important information with regard to such situations. Therefore, ineffectiveness, especially if unexpected, is a potentially important reportable event in pharmacovigilance.

Aim The aim of this project was to perform an analysis of reports of adverse drug reactions (ADRs) due to therapeutic ineffectiveness which arose in Lombardy during 2019, in order to recognize criticalities in reporting and to identify the potential causes of therapeutic ineffectiveness.

Methods Lombardy reports regarding suspected ADRs due to drug ineffectiveness that were inserted in the National Pharmacovigilance Network (RNF) from January to December 2019 were checked and evaluated for data completeness and accuracy. The analysis was performed by using the VigiSegn application. In addition, each case was analyzed using the algorithm proposed by Vaca González to identify the potential causes of therapeutic ineffectiveness.

Results Only in 21 out of 349 reports, the cause of ineffectiveness was described, or a therapeutic drug error was reported. In the remaining reports, the most common cause was identified as the disease progression in elderly patients with predisposed and concurrent conditions.

Conclusion Spontaneous reporting of ineffectiveness may be of great importance in pharmacovigilance due to the fact that ineffectiveness may be an early warning in a variety of situations. However, an important objective must be to improve the quality of such reports and to stimulate the collection of data in support of the reported ineffectiveness.

Introduzione

Il Regolamento UE 1235/2010 e la Direttiva 2010/84/UE hanno ampliato la definizione di reazione avversa (*adverse drug reaction*, ADR) intesa come “effetto nocivo e non voluto conseguente all’uso di un medicinale”. Ciò ha comportato un allargamento dell’ambito di applicazione della segnalazione spontanea e un interesse sempre

maggiori a segnalazioni di eventi che si verificano al di fuori dei termini dell'AIC (autorizzazione all'immissione in commercio), come uso off-label, misuse, abuso, sovradosaggio, errore terapeutico, esposizione professionale, e di situazioni speciali come il suicidio, il tentato suicidio, la morte improvvisa e le sospette reazioni avverse da mancata efficacia.

In accordo con la classificazione delle ADR formulata da Rawlins e Thompson [1], la mancata o diminuita risposta terapeutica, in seguito alla somministrazione di un medicinale è un'ADR a tutti gli effetti e, pertanto, rientra negli eventi da segnalare all'interno di un sistema di farmacovigilanza. Il PT (*preferred term*), del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), più frequentemente riportato nel FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*), database dell'Agenzia regolatoria statunitense FDA (*Food and Drug Administration*) è "farmaco inefficace", a dimostrazione della rilevanza dell'inefficacia terapeutica nella segnalazione di eventi avversi post-marketing [2].

Possibili cause di inefficacia terapeutica

L'insorgenza inattesa dell'assenza o della diminuzione di efficacia di un medicinale può essere indicativa di una varietà di problemi o processi sottostanti, rilevanti per la farmacovigilanza [3]:

- Difetti farmaceutici. L'inaspettata inefficacia può essere secondaria alla scarsa qualità farmaceutica del medicinale: problemi di produzione, contraffazione, manipolazione (stoccaggio o trasporto) inappropriata di un medicinale.
- Interazioni. L'inaspettata diminuzione o l'assenza dell'effetto terapeutico può essere indicativa di un'interazione con un altro medicinale (interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche), un prodotto chimico professionale, un alimento o una "droga sociale". Anche l'uso di alcool, il fumo o le abitudini alimentari possono modificare l'assorbimento o l'effetto di medicinali.
- Uso inappropriato. Una comune causa di inefficacia terapeutica è l'uso inappropriato, intenzionale o meno, dei medicinali, ad esempio la "non conformità" alle istruzioni d'uso: indicazione errata, l'uso per un periodo di tempo troppo breve, l'uso di una dose troppo bassa.
- Resistenza. La resistenza all'azione di un medicinale può essere preesistente o acquisita ed essere parziale o totale. Ci sono medicinali che sono meno efficaci in persone che sono geneticamente "metabolizzatori veloci", in cui non viene raggiunta la dose terapeutica a causa di un'eliminazione troppo veloce. Inoltre, l'inefficacia può essere causata dallo sviluppo di resistenza di un microrganismo o di un tumore alle azioni del medicinale. Infine, l'inefficacia dei vaccini può assumere diverse forme: dovuta a immunogenicità insufficiente, per alterazione del microrganismo, dovuta ad errore programmatico (conservazione, dose, somministrazione).
- Tolleranza e tachifilassi. La tolleranza può essere definita come una sensibilità diminuita ad un medicinale come conseguenza di somministrazioni ripetute dello stesso. I pazienti che sono tolleranti hanno bisogno di dosi più elevate per ottenere effetti equivalenti a quelli che si ottengono con dosi più basse prima che si sviluppi tolleranza. La tachifilassi è una forma di tolleranza che può essere definita come una diminuzione della sensibilità al medicinale dovuta a dosi ripetute in un breve periodo di tempo. Quindi, diversamente dalla tolleranza farmacodinamica e metabolica, che ha bisogno di giorni ed anche di più tempo per svilupparsi, la tachifilassi si sviluppa rapidamente.
- Condizioni fisiopatologiche del paziente. La presenza di alcune condizioni fisiopatologiche può alterare la risposta farmacologica: patologie renali (possono alterare l'eliminazione del farmaco); patologie epatiche (possono influire sul metabolismo del farmaco); alterazioni dell'equilibrio elettrolitico (possono alterare la risposta farmacologica soprattutto dei tessuti eccitabili); modificazioni dello stato acido-base (possono alterare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione dei medicinali). Tali condizioni spesso sono presenti nel paziente anziano, rendendo tale popolazione più suscettibile ad una maggiore variabilità nella risposta farmacologica sia in termini di efficacia che di tossicità.
- La non corrispondenza dell'efficacia (EFFICACY) riscontrata nei trial clinici rispetto all'efficacia (EFFECTIVENESS) nella pratica clinica. All'interno dei trial clinici i

medicinali sono studiati in pazienti selezionati e in condizioni controllate. A volte, dopo il lancio sul mercato, un medicinale si rivela efficace in una percentuale di consumatori inferiore a quella prevista negli studi sperimentali pre-marketing, o inefficace in alcune sottopopolazioni. Gli studi di ricerca della dose efficace possono essere stati insufficienti o i pazienti dello studio selezionato possono essere stati relativamente facili da trattare. I casi di inefficacia possono essere utili per la diagnosi precoce di tali problemi. Inoltre, gli studi clinici sono, di norma, di durata limitata. Pertanto, ci può essere una certa incertezza riguardo alla persistenza dell'effetto terapeutico su lunghi periodi di tempo. La segnalazione spontanea può rilevare una possibile diminuzione dell'efficacia dopo l'uso prolungato di un medicinale.

Inserimento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da inefficacia nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Nell'inserimento in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da inefficacia bisogna, come per tutte le altre tipologie di segnalazioni, garantire la qualità dei dati inseriti, in termini di completezza, congruità, accuratezza, consistenza e precisione, rispettando gli standard imposti dalle linee guida (GVP Modulo VI Rev 2) e dalla vigente normativa (DM 30 aprile 2015 e dalla "Procedura operativa AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) per i responsabili locali di farmacovigilanza: gestione delle segnalazioni nella rete nazionale di farmacovigilanza -aggiornamento ottobre 2018").

La qualità delle segnalazioni è un parametro sempre più rimarcato e richiesto da AIFA sia ai RLFV (responsabili locali di farmacovigilanza) che ai CRFV (centri regionali di farmacovigilanza). L'importanza di migliorare la qualità delle segnalazioni risiede nella possibilità, per i CRFV e per AIFA, di eseguire una più efficace attività di *causality assessment* e di individuare più facilmente eventuali segnali di allarme. Inoltre, i segnali generati in RNF non sono oggetto di discussione solo di AIFA ma anche di EMA (*European Medicines Agency*) grazie alla trasmissione periodica nel network europeo Eudra-vigilance dei dati raccolti nella rete nazionale. Inserire dati di scarsa qualità potrebbe quindi comportare distorsione dell'intero sistema di segnalazione internazionale.

A tal fine, all'interno del CRFV, il Responsabile redige, come richiesto dalla Procedura operativa per i centri regionali di farmacovigilanza (aggiornamento giugno 2018) una procedura operativa interna specifica per la "Gestione delle segnalazioni in RNF". In tale procedura il Responsabile del CRFV deve descrivere le attività di verifica dei dati inseriti in RNF e deve individuare il personale preposto alle stesse. La procedura di verifica dei dati, basata sulla procedura operativa per i RLFV, deve prevedere, per tutte le schede inserite in RNF afferenti alla propria regione, un livello di controllo quotidiano ed un ulteriore controllo settimanale.

Le verifiche giornaliere devono comprendere al minimo:

- Valutazione della tempistica di inserimento delle schede in RNF da parte dei RLFV: 7 giorni dalla data di ricezione della segnalazione di sospetta reazione avversa.
- Verifica della qualità in termini di completezza e congruità dei dati inseriti. Per rendere una segnalazione di buona qualità non sono sufficienti i 4 requisiti minimi: segnalatore, farmaco sospetto, sospetta reazione avversa, paziente, ma si valuta la presenza dei dati utili ai fini dell'identificazione completa del caso. Particolare attenzione deve essere dedicata alla sezione relativa al farmaco sospetto: indicazione della posologia e non solo dell'unità posologica, durata del trattamento, dechallenge e rechallenge, indicazione terapeutica, ora di somministrazione, dose e numero di lotto per i vaccini, numero di lotto per i medicinali biologici.
- Consistenza e precisione delle informazioni nella scheda, soprattutto date (es. insorgenza reazione, terapia), risultati degli esami diagnostici, unità di misura di dosaggio e posologia.
- Verifica dell'accuratezza della codifica delle ADR (mediante l'utilizzo del dizionario MedDRA) in base alla descrizione testuale della reazione;
- Verifica del rispetto dei criteri di gravità delle ADR così come dettagliati nella Linea Guida per i RLFV. La normativa vigente richiede di porre particolare attenzione a definire la gravità della reazione segnalata in quanto, a seconda della gravità, cambia la tempistica di trasmissione elettronica delle schede alla banca dati Eudra-vigilance (15 gg per le segnalazioni con ADR gravi e 90 gg per quelle non gravi).

Le verifiche settimanali prevedono:

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

In aggiunta ai requisiti di qualità richiesti dalle autorità per tutte le segnalazioni inserite in RNF, vi sono aspetti da considerare nell'inserimento di segnalazioni di sospette reazioni avverse da inefficacia:

- Un attento giudizio clinico deve essere usato quando si considerano i casi di mancanza di efficacia.
- È importante innanzitutto stabilire se si tratta di mancanza di efficacia del medicinale o di progressione di malattia non attribuibile al medicinale stesso. Se si ritiene che tale progressione sia intervenuta per inattesa inefficacia del medicinale stesso, bisogna considerare l'aggravamento come reazione avversa e come tale deve essere segnalata (GVP Modulo VI Rev 2, VI.B.6.4). Bisogna codificare in questo caso sia "farmaco inefficace" che "aggravamento/progressione di patologia". Nel caso non esista il termine specifico, va codificata la patologia assieme a un codice generale di peggioramento ("Progressione di malattia", "Malattia aggravata").
- In linea generale dovrebbero essere inseriti solo i casi di inefficacia accompagnati da una sospetta reazione avversa, che solo in questi casi può essere riferibile alla sintomatologia della patologia in atto per cui il farmaco sospetto viene usato, o all'aggravamento della stessa. Nel caso di mancanza di efficacia è opportuno codificare sia il PT "Farmaco inefficace" ("*lack of effect*", MedDRA code 10013709) sia lo specifico termine MedDRA della reazione; es. se la reazione "asma" o "crisi asmatica" si è verificata dopo somministrazione di un antiasmatico senza effetto terapeutico, è opportuno codificare sia "asma" o "crisi asmatica" che "farmaco inefficace". Infatti, sarebbe difficilmente recuperabile nel database la reazione avversa asma come risultato di una mancanza di efficacia se "asma" o "crisi asmatica" fosse l'unico termine codificato.
- Fanno eccezione le segnalazioni che riguardano vaccini, contraccettivi o medicinali usati in condizioni critiche o per il trattamento di patologie che possono mettere in pericolo di vita, per tali medicinali è richiesta dalla normativa la raccolta e la registrazione in RNF di tutti i casi di mancanza di efficacia anche in assenza di una ADR associata. In questi casi è richiesta l'attribuzione di ADR grave.
- Ci sono delle situazioni in cui, invece, non è richiesta la segnalazione di mancanza di efficacia: mancanza di efficacia di un medicinale usato in modo non appropriato, non in accordo con le condizioni di autorizzazione, non solo nelle indicazioni terapeutiche, ma anche nella via di somministrazione o nella posologia (uso *off-label* al di fuori dalle condizioni previste dalla Legge n. 648/96).
- Nelle segnalazioni di inefficacia oltre a garantire gli standard di qualità e completezza richiesti dalle autorità regolatorie sarebbe preferibile riportare anche il numero di lotto, dato richiesto negli altri casi solo per i medicinali biologici, e il nome commerciale. Il nome commerciale del medicinale sospetto andrà selezionato in base alle informazioni in possesso (forma farmaceutica, dosaggio, etc.) all'interno della lista presente nella sezione "S.M./P.A. Sospetto". La corretta tracciabilità del medicinale sospetto e del lotto di appartenenza è fondamentale nei casi di inefficacia correlati a problemi di produzione e di qualità.
- Negli ultimi interventi di AIFA sul tema di segnalazioni di sospette reazioni avverse da inefficacia, viene sottolineata l'importanza di contestualizzare l'inefficacia segnalata e dove possibile allegare alla scheda di segnalazione una relazione clinica a supporto, in cui venga oggettivata, da parte del medico segnalatore, la mancanza di efficacia riscontrata soprattutto nei casi in cui è più difficile distinguere da un aggravamento della patologia o nei casi in cui l'ADR porta a *switch* della terapia, soprattutto se non è in accordo con le direttive nazionali volte alla sostenibilità delle risorse sanitarie (es. *switch* da biosimilare/equivalente a *originator*).

Obiettivi

In questo contesto, i principali obiettivi del presente progetto sono stati:

- effettuare un'analisi qualitativa delle segnalazioni di ADR dovute ad inefficacia inserite in RNF nel 2019 dalla Regione Lombardia con lo scopo di identificare possibili criticità nella segnalazione;
- identificare le possibili cause di inefficacia terapeutica riportate;
- suggerire possibili azioni volte a migliorare la qualità delle segnalazioni di inefficacia terapeutica e a promuovere una precoce identificazione della loro causa.

Metodi

Dalla RNF sono state estratte le segnalazioni di sospette ADR da inefficacia inserite dal 01/01/2019 al 31/12/2019 utilizzando l'applicativo di *data warehousing* VigiSegn (utilizzato dal sistema nazionale e regionale di farmacovigilanza). I vaccini sono stati esclusi da tale estrazione.

La ricerca è stata effettuata inserendo nei campi in forma strutturata "reazione avversa" e "descrizione delle reazioni e diagnosi" le seguenti parole chiave come *Lowest Level Term* (LLT): "inefficacia", "fallimento terapeutico", "mancata efficacia", "risposta terapeutica diminuita", "mancata risposta terapeutica", "farmaco inefficace", "medicinale inefficace", "terapia inefficace", "gravidanza inattesa", "anestesia insufficiente".

Ciascuna scheda è stata quindi sottoposta ad una valutazione *case-by-case*, in cui è stata effettuata sia un'analisi di qualità della scheda secondo i criteri già descritti, sia la raccolta di dati utili ad identificare l'eventuale causa di inefficacia.

Le segnalazioni sono state suddivise tra quelle in cui la causa di inefficacia era descritta e riportata nella scheda e quelle in cui non era descritta; a queste ultime è stato applicato l'algoritmo (**Figura 1**) proposto da Vaca Gonzales et al. [4] al fine di identificare la possibile causa di inefficacia dell'ADR segnalata. L'algoritmo si compone di 10 domande in successione volte a individuare:

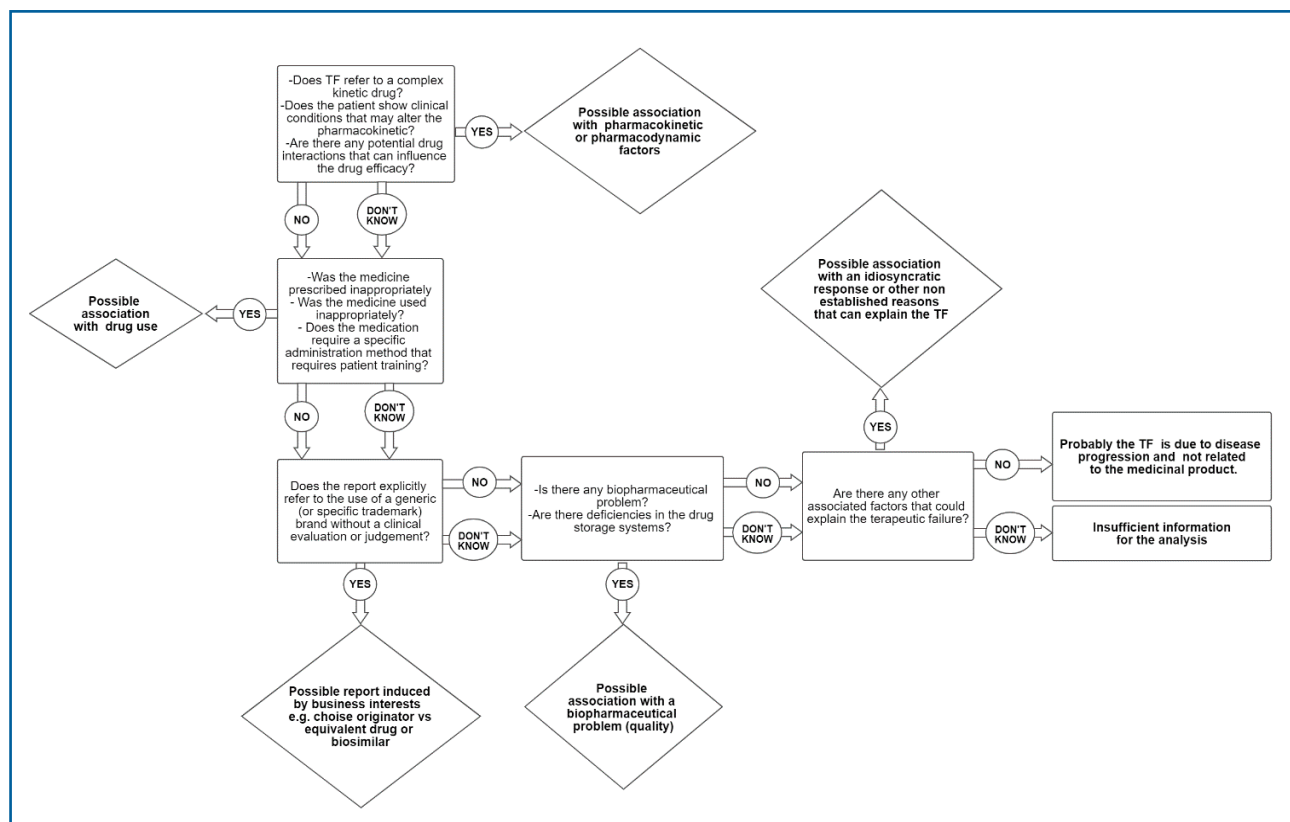


Figura 1 Diagramma di flusso dell'algoritmo proposto da Vaca Gonzales et al. [4].

- la possibile causa di fallimento terapeutico;
- la possibile non correlazione del fallimento terapeutico al farmaco sospetto e la possibile causa della progressione della malattia per cui il medicinale è utilizzato;
- la disponibilità o meno di dati sufficienti ad effettuare l'analisi e quindi valutare la qualità delle segnalazioni in esame.

Le possibili cause di inefficacia individuabili dall'algoritmo sono:

- fattori farmacocinetici o farmacodinamici: il medicinale sospetto ha un complesso profilo farmacocinetico o un ristretto margine terapeutico; possono esserci interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche farmaco/farmaco, farmaco/cibo, farmaco/fitoterapico o integratore; il paziente presenta condizioni fisiopatologiche che possono alterare la farmacocinetica o la farmacodinamica del farmaco sospetto.
- uso del medicinale: il medicinale è prescritto o usato in modo non appropriato, non in accordo con le condizioni di autorizzazione, è mancato un corretto monitoraggio o training all'uso.
- segnalazioni indotte da interessi economici: se la segnalazione si riferisce esplicitamente ed esclusivamente all'uso di un farmaco generico o di uno specifico brand e/o ci sono segnalazioni simili riguardanti lo stesso medicinale provenienti dalla stessa struttura.
- problemi biofarmaceutici (QUALITÀ): problemi di produzione o problemi di conservazione, stoccaggio o trasporto.
- risposta idiosincratICA o altra ragione (TOLLERANZA-TACHIFILASSI- REFRATTARIETÀ- RESISTENZA) che possa spiegare il fallimento terapeutico

Risultati

Analisi di qualità sulle segnalazioni da inefficacia inserite in RNF nel 2019 in regione Lombardia

Dal 01/01/2019 al 31/12/2019, delle 14506 segnalazioni totali inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dalla regione Lombardia, 349 sono risultate segnalazioni di reazioni avverse da inefficacia.

L'80% delle segnalazioni proveniva da studio non interventistico e il 20% da segnalazione spontanea, dati in linea con il trend degli ultimi anni che vede all'incirca un 70% di segnalazioni provenienti da studio e un 30% di segnalazioni spontanee. Ciò dimostra il forte contributo nella segnalazione di sospette reazioni avverse derivante dall'attivazione dei progetti di farmacovigilanza attiva finanziati dall'AIFA.

I maggiori segnalatori sono stati i medici, con il 94% delle segnalazioni inserite (ospedalieri con il 73% delle segnalazioni a cui seguono i medici territoriali con il 21%) (Figura 2). Tale dato si discosta dal dato generale che vede il 61% di segnalatori i

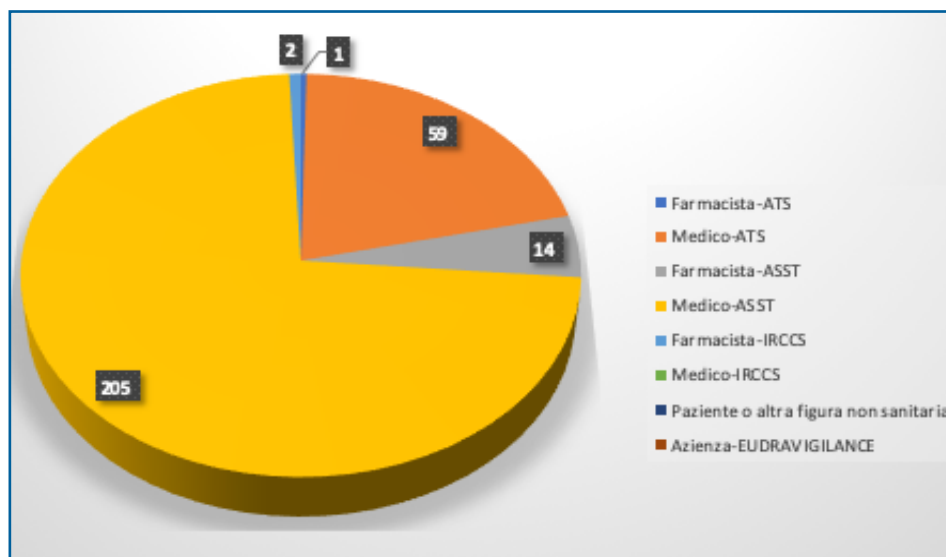


Figure 2 Andamento delle segnalazioni di ADR da inefficacia in Regione Lombardia nel 2019 per qualifica del segnalatore.

medici e il 28% i farmacisti. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che il riconoscimento di inefficacia terapeutica potrebbe richiedere maggiori competenze cliniche e diagnostiche.

Nel 97% dei casi è stata rispettata la tempistica di inserimento: 7 giorni dalla data di ricezione della segnalazione in RNF da parte del Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV). In tutte le schede è stata indicata la gravità, le segnalazioni risultano equamente suddivise in gravi e non gravi (174 gravi e 175 non gravi), dato quasi in linea con quello generale, che vede il 47% delle ADR segnalate come GRAVI e il 53% NON gravi. La distribuzione per criterio di gravità è mostrata in (Tabella 1).

Tabella 1 Distribuzione delle segnalazioni gravi da inefficacia in Regione Lombardia nel 2019 suddivise per “Criterio di gravità”

Criterio di gravità	N° segnalazioni	% sul totale
È fatale	1	1%
Ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione	56	32%
Ha provocato invalidità grave o permanente	2	1%
Ha messo in pericolo la vita del paziente	4	2%
Ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita	1	1%
Riporta un evento clinicamente rilevante	110	63%
TOTALE	174	100%

In 14 casi è stata riscontrata incongruenza con la gravità espressa nella segnalazione e i criteri di gravità indicati dalla vigente normativa:

- in 3 casi è stata segnalata come non grave una reazione avversa che ha comportato l'accesso al Pronto Soccorso e trattamenti farmacologici i.m. o e.v.
- in 7 casi è stata segnalata come non grave l'inefficacia di anestetico generale, spinale e locale. Se si considera il farmaco anestetico come medicinale usato in situazione critiche allora bisogna considerare tali segnalazioni gravi. (*Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)*).
- In un caso, l'inefficacia di un contraccettivo orale è stata correttamente indicata come grave, avendo determinato gravidanza inattesa, ma come criterio è stato erroneamente indicato GRAVE - ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT DEL NEONATO invece che GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE, nella scheda infatti veniva riportato “I controlli effettuati durante la gravidanza (villocentesi e morfologica comprese) attestano la buona salute del bambino”
- in un caso è stata segnalata come non grave una reazione che riportava un evento clinicamente rilevante contenuto nella IME list (*Important Medical Event*) (10012373 - Vigilanza ridotta - PT: Riduzione del livello di coscienza)
- in un caso è stato classificato come GRAVE-PERICOLO DI VITA un evento di aumento pressorio per il quale le azioni intraprese (misurazione della pressione arteriosa con Holter pressorio 24 ore) e i dati contenuti nella scheda mostrano una esplicita non gravità
- in un caso è stata segnalata come grave l'inefficacia di un lotto di un farmaco antipertensivo senza la presenza di alcun criterio di gravità

Per quanto riguarda la completezza e l'accuratezza dei dati, dall'analisi di qualità delle segnalazioni da inefficacia è emerso che:

- Dati riguardanti il paziente (età, sesso, iniziali): solo in 3 casi su 349 schede non era presente l'età, in altri 3 casi non era presente il sesso e in 10 casi non erano presenti le iniziali del paziente.
- Dati identificativi del segnalatore: tutte le segnalazioni erano complete di tali informazioni.
- Dati relativi al farmaco/i sospetti: per quanto riguarda la tracciabilità del medicinale, nel 22% delle segnalazioni mancava il nome commerciale, nell'88% mancava il numero di lotto (in 10 casi si trattava di un medicinale biologico quindi dato da riportare in tutte le segnalazioni non solo in quelle da inefficacia).

La carenza di tali dati rappresenta una criticità nelle segnalazioni di sospette reazioni avverse da inefficacia, in quanto la corretta identificazione del medicinale sospetto e del lotto di appartenenza è fondamentale nei casi di inefficacia correlati a potenziali problemi di produzione e di qualità.

La posologia era presente nel 97% delle segnalazioni, la data di inizio terapia era presente nell'85%, mentre quella di fine risultava non disponibile, nei casi in cui il medicinale è stato effettivamente sospeso, solo nel 20% delle segnalazioni.

Erano disponibili nel 97% delle segnalazioni sia l'indicazione terapeutica, utile per valutare l'appropriatezza prescrittiva, che la posologia, utile per valutare se la dose e tempi di somministrazione siano corretti.

Per quanto riguarda l'indicazione terapeutica e la posologia è stato effettuato un controllo di appropriatezza regolatoria e cioè si è verificato sistematicamente che fossero conformi a quanto riportato in RCP in modo da individuare precocemente una possibile causa di inefficacia per indicazione, dose, via o frequenza inappropriata. Si sono così individuate possibili indicazioni terapeutiche non congrue e casi in cui la posologia non adeguata rappresentava la possibile causa di inefficacia; a volte l'errore terapeutico era chiaramente segnalato tramite compilazione del campo 7, altre volte non riconosciuto e quindi non riportato in scheda.

- Dati relativi all'ADR: nel 94% delle segnalazioni era presente la data di insorgenza della reazione, dato importante, insieme alla data di inizio della terapia, per valutare la correlazione temporale tra l'insorgenza della reazione avversa e l'assunzione del farmaco.

I dati di dechallenge e rechallenge, utili per definire correttamente la relazione di causalità tra farmaco sospetto e reazione avversa, risultavano non disponibili, nei casi in cui effettivamente c'è stata sospensione del farmaco, rispettivamente nel 15% e nel 50% dei casi.

Nelle segnalazioni da inefficacia risulta difficile interpretare il dato di dechallenge positivo (presente nel 36% delle segnalazioni) in quanto spesso dalla segnalazione si evince che in realtà il miglioramento è causato da altre azioni intraprese (es. sostituzione della terapia, interventi mirati a risolvere l'ADR insorta) e non dalla sospensione del farmaco sospetto, come è ovvio in una reazione da inefficacia. Quindi tale dato risulta ridondante e poco veritiero.

Per quanto riguarda l'esito della reazione avversa solo nel 12% delle segnalazioni il dato era non disponibile, nel 53% si è assistito ad un miglioramento, nel 24% dei casi si è verificata la completa risoluzione dell'ADR segnalata e nel 2% risoluzione con postumi mentre risultava un esito non aggiornato come "non ancora guarito" nel 9% dei casi. È stata riscontrata una sola segnalazione con "esito decesso-dovuto alla reazione" (Figura 3).

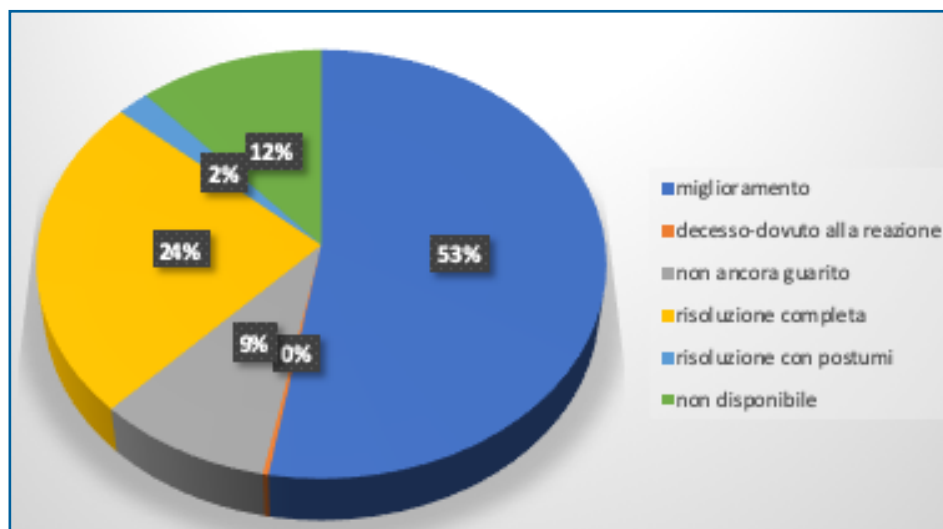


Figure 3 Distribuzione delle segnalazioni suddivise per esito.

Nel 98% delle schede, la codifica dell'ADR conteneva il PT "Farmaco inefficace" ("lack of effect", MedDRA code 10013709), tuttavia in 45 di esse non veniva codificata né una reazione avversa associata né progressione/aggravamento della patologia come richiesto dalla normativa. Solo in due casi, riferendosi a medicinali usati in situazioni critiche, nello specifico anestetici generali, tale codifica può essere ritenuta sufficiente. Negli altri casi sarebbe stato opportuno codificare anche lo specifico termine MedDRA della reazione (es. sintomi della patologia in atto per cui il medicinale si ritiene inefficace) o nel caso di progressione della malattia, che si ritiene essere correlata ad inattesa inefficacia del medicinale assunto per quella stessa patologia, è preferibile codificare sia "Farmaco inefficace" che "aggravamento/progressione di malattia".

Valutazione dell'inefficacia terapeutica dei casi inseriti in RNF nel 2019 in Regione Lombardia

Suddividendo i farmaci sospetti delle segnalazioni di ADR da inefficacia analizzate per primo livello di ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system*), è stato riscontrato che il gruppo anatomico principale più coinvolto è stato l'apparato cardiovascolare (37%) seguito dal sistema nervoso (20%) (**Figura 4**). Tra i farmaci del gruppo C, il 29% era rappresentato da farmaci per il sistema renina-angiotensina, il 20% da farmaci beta bloccanti, il 15% da antiaritmici di classe I e III, il 14% da diuretici e il 12% da calcio-antagonisti. Tra i farmaci del gruppo N, il 39% era rappresentato da farmaci psicolettici, il 24% da antiepilettici, il 16% da anestetici, l'11% da psicoanestetici, il 6% da analgesici, 4% da farmaci anti-Parkinson. Un altro sottogruppo molto numeroso, che da solo rappresentava il 10% di tutti i farmaci sospetti coinvolti, è stato quello degli agenti antitrombotici appartenente al primo livello ATC B: sangue e sistema emopoietico. Tra gli antitrombotici i più segnalati sono stati gli inibitori dell'aggregazione delle piastrine esclusa l'eparina (42%), seguiti dagli antagonisti della Vitamina K (25%) e dagli inibitori diretti del fattore Xa di coagulazione (25%). In soli 21 casi, quindi solo nel 6% delle segnalazioni, la causa di inefficacia veniva descritta e riportata nella scheda attraverso la compilazione del campo 7 ("Le reazioni avverse sono il risultato di uno dei seguenti casi: Farmaci sospetti interagenti, Abuso/uso improprio, *Off label*, Esposizione professionale, Overdose, Errore terapeutico") o attraverso descrizione nel campo "Descrizione della reazione" o nella sezione "Sintesi del caso" da parte del segnalatore o del *sender*.

Le segnalazioni in cui risultava compilato il campo 7 sono 16 (il 4,6% di tutte le segnalazioni da inefficacia), di queste 5 (31%) da abuso/uso improprio; 5 (31%) da errore terapeutico; 3 (19%) da farmaco interagente; 1 (6%) da uso off label e 2 (13%) da overdose (**Figura 5**).

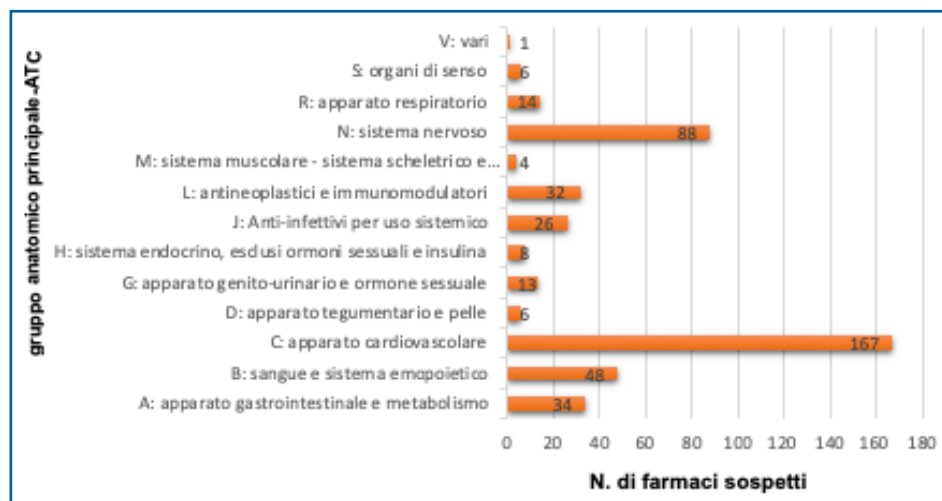


Figure 4 Farmaci segnalati come sospetti nelle ADR da inefficacia in Regione Lombardia nel 2019 raggruppati per ATC di I livello.

I due casi segnalati come overdose sono stati scartati dall'analisi perché riconosciuti come errori di compilazione della scheda in quanto tale condizione non è supportata dai dati contenuti nella segnalazione.

In 5 segnalazioni la causa di inefficacia era descritta in campi diversi dal campo 7.

(Tabella 2).

Solo in pochissime segnalazioni, tra queste, la causa di inefficacia identificata e descritta era contestualizzata e supportata da un giudizio clinico da parte del segnalatore (medico nel 82% dei casi) o del *sender*.

Tabella 2 Descrizione della causa di inefficacia nelle segnalazioni in cui essa è descritta e campi della scheda in cui viene riportata.

Descrizione inefficacia	Causa inefficacia	Campo della scheda in cui viene descritta la causa di inefficacia					
		Campo 7	Descrizione della reazione	Codifica	Descrizione del caso	Commento del segnalatore	Commento del sender
Inefficacia terapia per eruzione cutanea-esantema	Uso off label	SI	SI	SI	SI	NO	NO
Inefficacia terapia antipertensiva	Errore terapeutico	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia farmaco biologico indicato nella psoriasi	Errore nella conservazione del farmaco	SI	SI	SI	SI	NO	NO
Inefficacia anestesia generale	Errore di sottodosaggio	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia anestesia generale	Errore di sottodosaggio	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia anestesia generale	Errore di sottodosaggio	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia terapia antiaritmica	Uso improprio	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia terapia per infezione da <i>Enterobacter cloacae</i>	Uso improprio	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia terapia antiepilettica	Interazione farmacocinetica	SI	SI	SI	NO	NO	SI
Inefficacia terapia antiaritmica	Interazione farmacologica	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia terapia antidiabetica	Uso improprio	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia terapia anticoagulante	Interazione farmacologica	SI	SI	SI	NO	NO	NO
Inefficacia politerapia antipertensiva	Uso improprio	SI	SI	SI	NO	NO	NO
Inefficacia politerapia antipertensiva	Uso improprio	SI	SI	NO	NO	SI	NO
Inefficacia terapia antitrombotica	Possibile errore di dosaggio (non supportato da RCP)	NO	NO	NO	NO	SI	NO
Inefficacia terapia antivirale per Sindrome da immunodeficienza acquisita-AIDS	Interazione farmaco/integratore	NO	SI	NO	NO	SI	NO
Inefficacia terapia antiepilettica	Farmacoresistenza	NO	SI	NO	SI	NO	NO
Inefficacia terapia antiepilettica	Farmacoresistenza	NO	SI	NO	NO	NO	NO
Inefficacia terapia antidepressiva	Problema di qualità con conseguente malassorbimento riferita ad uno specifico lotto	NO	SI	SI	NO	SI	NO

La principale causa di inefficacia, in 9 casi, individuata ed esplicitamente segnalata era l'uso non appropriato, intenzionale o non, del medicinale. In molti casi l'inefficacia e la conseguente ADR segnalata sarebbe stata quindi prevenibile o con un maggior training e monitoraggio al paziente, o con un miglior approfondimento della terapia in corso da parte del medico prescrittore nei casi di interazione farmacologica.

In 2 casi era segnalata l'inefficacia di medicinali antiepilettici in seguito allo sviluppo di farmacoresistenza. Per farmacoresistenza (FR) si intende il fallimento di almeno due medicinali antiepilettici ben tollerati, appropriatamente scelti e titolati, nell'ottenimento di un congruo periodo di libertà da crisi. La FR va distinta dalla "pseudo-farmacoresistenza" che deriva da vari fattori di inadeguato controllo delle crisi: scarsa *compliance* del paziente, insufficiente dosaggio farmacologico, inappropriata scelta o combinazione di farmaci, interazioni farmacologiche, presenza di fattori precipitanti non considerati (ad esempio, stress, privazione di sonno, alcool), mancato riconoscimento di lesioni cerebrali progressive e misdiagnosi [5]. In entrambi i casi il medico segnalatore avrebbe potuto, vista la complessità del meccanismo alla base dell'inefficacia, contestualizzare e oggettivare la farmacoresistenza segnalata.

Nella valutazione delle 329 segnalazioni in cui la causa non era descritta ed individuata dal segnalatore, è stato utilizzato l'algoritmo sviluppato da Vaca Gonzales et al. come modello utile a valutare e identificare la potenziale causa di inefficacia. L'applicazione dell'algoritmo effettuata si è basata sui dati raccolti durante l'analisi delle singole schede e supportata dalle informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali coinvolti e da dati di letteratura, con lo scopo di ipotizzare una possibile causa di inefficacia senza voler in alcun modo rappresentare un giudizio clinico. L'applicazione è stata tuttavia molto difficoltosa a causa dei pochi dati disponibili nelle schede a supporto dell'inefficacia segnalata, tale carenza può rendere a volte la valutazione poco oggettiva.

Dall'applicazione dell'algoritmo (**Tabella 3**) è risultato che una parte consistente delle segnalazioni, il 34%, potrebbe provenire da una progressione della patologia indipendente dal farmaco e come tale non andrebbe inserita in RNF. Si trattava di segnalazioni riguardanti pazienti anziani, con patologie concomitanti e situazione pregresse. I farmaci più coinvolti erano gli antipertensivi e gli antitrombotici. In particolare, era presente un gruppo di 42 segnalazioni di inefficace terapia antipertensiva con conseguente "crisi ipertensiva" e accesso al Pronto Soccorso (PS). Secondo i dati raccolti nelle schede, si trattava di pazienti con patologie concomitanti nel 52% dei casi, che assumeva farmaci concomitanti nel 79% e presentava situazioni predisponenti (obesità, fumo, eventi cardiovascolari pregressi) nel 38% dei casi, la media delle età dei pazienti coinvolti nelle segnalazioni era di 69 anni. La concomitanza di più fattori di rischio complica notevolmente la gestione del quadro clinico del paziente anziano iperteso nonché la valutazione dell'effettiva causa dell'insuccesso terapeutico. Dopo aver escluso possibili interazioni farmacologiche e data per scontata l'aderenza alla terapia di cui non veniva fatto cenno nelle schede, è stata ipotizzata una progressione della patologia preesistente e un potenziale inadeguato monitoraggio nel tempo potenzialmente responsabili della comparsa degli eventi da inefficacia segnalati e i relativi accessi al PS. Un miglior monitoraggio nonché una migliore continuità assistenziale sul territorio, un maggiore coinvolgimento del paziente nell'alleanza terapeutica permetterebbe innanzitutto una prevenzione degli eventi avversi da inefficacia e una maggiore tutela della salute pubblica ma anche un'ottimizzazione dell'investimento nei trattamenti farmacologici e una conseguente riduzione degli sprechi e dei costi sanitari prevenibili come l'accesso al PS. Non interagire e non monitorare il paziente nella malattia determina una duplice influenza negativa sui costi sanitari: aumento della spesa per farmaci non utilizzati correttamente e aumento della morbidità e della mortalità conseguenti ad una terapia non efficace. In fase di segnalazione sarebbe opportuno indagare maggiormente sull'aderenza del paziente alla terapia ed eventualmente, soprattutto nei casi di accesso al PS come quelli descritti, predisporre dei questionari al paziente o ad eventuale *caregiver*.

Le altre possibili cause di inefficacia individuate dall'applicazione dell'algoritmo di Vaca Gonzales et al. risultavano equamente distribuite. Per quanto riguarda le segnalazioni in cui era segnalata inefficacia del medicinale con conseguente *switch* tera-

peutico, molto significative sono quelle relative ad inefficacia di biosimilare rispetto ad originator. In queste segnalazioni, l'assenza di dati oggettivi nella sezione "Esami Strumentali e di Laboratorio" e la mancanza di giudizio clinico a supporto dell'inefficacia constatata del biosimilare o della minore efficacia rispetto all'originatore su cui è stata reindirizzata la terapia, nonché i picchi per struttura, cioè quando la segnalazione si riferiva esplicitamente ed esclusivamente all'uso di un farmaco generico o di uno specifico brand e/o c'erano segnalazioni simili riguardanti lo stesso medicinale provenienti dalla stessa struttura sanitaria, hanno determinato la loro classificazione in "Possibili interessi economici".

Quando invece la segnalazione riguardava un medicinale biologico, biosimilare e non, e l'inefficacia insorta dopo periodi prolungati di terapia veniva supportata da dati oggettivi e in cui il problema dell'inefficacia veniva superato con un cambio di terapia verso un principio attivo diverso (biologico o meno), spesso avente meccanismo d'azione diverso, allora la possibile causa di inefficacia è stata individuata nel meccanismo dell'immunogenicità, cioè nella possibilità che la risposta venga meno per l'insorgere nel paziente di anticorpi che, legandosi al medicinale biologico, lo inattivano.

Nel sottogruppo di segnalazioni di inefficacia di biosimilari rientravano inoltre 3 segnalazioni da studio non interventistico e con stessa fonte, che riportavano l'inefficacia di uno stesso biosimilare con principio attivo il pegfilgrastim, un immunostimolante usato nella neutropenia febbrile. In tutte e 3 le segnalazioni erano disponibili dati oggettivi a supporto dell'inefficacia e, nelle 2 segnalazioni in cui era disponibile, coincideva il numero di lotto. In questi casi la presenza della tracciabilità del medicinale biologico è di fondamentale importanza ai fini del monitoraggio di sicurezza e di efficacia. I medicinali biologici sono prodotti da organismi viventi che sono caratterizzati da una naturale variabilità, pertanto, il principio attivo presente nel medicinale biologico finale può avere un grado intrinseco di variabilità minima che può essere presente all'interno di un lotto o tra lotti diversi dello stesso medicinale biologico, soprattutto se i processi produttivi subiscono modifiche nel corso della vita commerciale del medicinale (per esempio, aumento della scala di produzione). Sono sempre applicati controlli rigorosi per garantire che, nonostante questa variabilità, vi sia omogeneità tra i lotti e che le differenze non influenzino la sicurezza o l'efficacia ma per tali medicinali il monitoraggio aggiuntivo post-marketing gioca un ruolo fondamentale.

Tabella 3 Possibili cause di inefficacia delle ADR inserite in RNF nel 2019 nella regione Lombardia individuate con l'applicazione dell'algoritmo sviluppato da Vaca Gonzales et al. [4]

Possibile causa di inefficacia	N° segnalazioni
Condizioni cliniche del paziente che possono aver alterato la farmacocinetica del farmaco	5
Possibili interazioni farmacologiche	6
Possibile problema di aderenza: casi in cui il farmaco sospetto non viene sospeso né la sua dose modificata, non sussistono farmaci potenzialmente interagenti né patologie concomitanti e condizioni predisponenti	25
Possibile inappropriatezza prescrittiva (indicazione terapeutica del farmaco sospetto non corrispondente all'RCP del prodotto)	5
Possibile errore di dosaggio insufficiente o per inappropriatezza prescrittiva o per gravità della patologia (casi in cui la dose del farmaco segnalato come inefficace viene aumentata in seguito ad ADR)	24
Possibili interessi economici. Cambio terapia/switch non contestualizzato e non supportato da dati oggettivi, spesso più segnalazioni simili provenienti da stesse strutture	26
Possibile problema di qualità riferita a specifico lotto risolto nella quasi totalità dei casi con sostituzione del lotto dello stesso farmaco	10
Possibile associazione a fattori idiosincratichi (TOLLERANZA-REFRATTARIETÀ-RESISTENZA-IMMUNOGENICITÀ)	25
Progressione della malattia: presenza di condizioni concomitanti (età avanzata), predisponenti e pregresse che fanno ipotizzare ad un aggravamento della patologia preesistente indipendente dal farmaco	117
Non ci sono dati sufficienti per la valutazione	86

Nel 25% delle segnalazioni non erano presenti dati sufficienti per la valutazione della possibile causa di inefficacia, in queste segnalazioni rientravano la maggior parte delle segnalazioni spontanee e non aventi un medico come segnalatore a supporto del fatto che il riconoscimento e la segnalazione della mancata efficacia richiedono strumenti clinico diagnostici. Tra queste, era presente un gruppo di 6 segnalazioni, molto

significativo per gravità ed esito, riguardante segnalazioni di gravidanza inattesa con sistema contraccettivo a rilascio intrauterino (*intrauterine delivery system*, IUS). Tutti i casi sono stati segnalati come gravi come richiesto dalla normativa. In quattro casi si trattava di gravidanza ectopica e in due casi di gravidanza intrauterina (**Tabella 4**).

Tabella 4 Segnalazioni da inefficacia di sistema contraccettivo a rilascio intrauterino

Età	Peso (kg)/ Altezza (cm)	Data inizio terapia	Data constatazione gravidanza	Adr	Azioni intraprese
25	ND	01/07/2017	27/12/2018	Gravidanza ectopica (1° trimestre)	Salpingectomia laparoscopica monolaterale, rimozione IUS
39	62/170	07/02/2017	03/03/2019	Gravidanza ectopica (5 settimane)	Salpingectomia laparoscopica monolaterale urgente, rimozione IUS
34	ND	01/12/2017	03/06/2019	Gravidanza ectopica (età gestazionale non disponibile)	Salpingectomia laparoscopica monolaterale (sinistra), rimozione IUS
22	ND	01/11/2017	28/05/2019	Gravidanza ectopica (età gestazionale non disponibile)	Salpingectomia laparoscopica monolaterale (destra), rimozione IUS
31	61/165	ND	05/07/2019	Gravidanza intrauterina (2°trimestre)	Rimozione IUS, prosecuzione gravidanza
39	48/155	04/02/2017	04/02/2019	Gravidanza intrauterina (11 settimane)	Rimozione IUS, prosecuzione gravidanza

L'insorgenza dell'inefficacia era avvenuta dopo un anno in un caso, dopo circa due anni in due casi e dopo circa un anno e sei mesi in due casi, mentre in un caso la data di inserimento non era disponibile. In nessuna delle segnalazioni erano riportati eventuali fattori di rischio e problemi legati alla paziente che potessero essere correlati all'insuccesso contraccettivo, né informazioni su eventuali difficoltà e criticità al momento dell'inserimento del dispositivo. In nessuna delle segnalazioni era disponibile il numero di lotto del dispositivo intrauterino coinvolto, dato che sarebbe stato utile per valutare un eventuale problema di qualità legato al dispositivo medicato responsabile dell'inefficacia contraccettiva.

Negli studi clinici, l'incidenza complessiva della gravidanza ectopica con dispositivo intrauterino è stata di circa 0,11 per 100 donne-anno. L'efficacia contraccettiva è stata analizzata in uno studio clinico condotto con 1432 donne di età compresa tra 18 e 35 anni, comprendenti il 38,8% (556) di nullipare delle quali l'83,6% (465) erano nulligravide durante l'uso [fonte: *RCP del prodotto*]. La percentuale di fallimento è stata dello 0,4% circa a 1 anno e la percentuale di fallimento cumulativa è stata dello 0,9% circa a 3 anni. La percentuale di fallimento comprende anche le gravidanze dovute a espulsioni non diagnosticate e a perforazioni. Il levonorgestrel è rilasciato a livello locale nella cavità uterina. La curva di rilascio in vivo è caratterizzata da una cospicua riduzione iniziale che si attenua progressivamente dando luogo a una variazione minima dopo 1 anno fino alla fine del periodo di utilizzo previsto di 3 anni. L'analisi per sottogruppi dei dati della Fase III ha mostrato che l'efficacia del dispositivo non è influenzata da età e indice di massa corporea. Tuttavia, gli studi clinici sono stati condotti in donne sotto i 35 anni di età e non applicabili ai due casi riportati riguardanti due donne di età superiore. Molti lavori dimostrano che in donne con obesità la contraccezione intrauterina rappresenta il metodo contraccettivo più efficace e che quindi il peso non rappresenta un fattore di rischio di inefficacia per tale metodo contraccettivo rispetto ad altri disponibili sul mercato [6].

Partendo dall'evidenza che nessun metodo contraccettivo è efficace al 100%, l'incidenza di gravidanza osservata in regione Lombardia nell'anno 2019 nelle donne

che hanno utilizzato il dispositivo intrauterino in esame, sembra essere superiore a quella studiata e riportata in RCP; tuttavia, per poter valutare correttamente questo dato, bisognerebbe approfondire con i dati di consumo del prodotto e con l'indagine di eventuali fattori di rischio e criticità non riportate nelle segnalazioni effettuate. In una di tali segnalazioni era riportato, nella sezione "descrizione del caso", in seguito a richieste di informazioni da parte di AIFA e CRFV: "Non c'erano fattori di rischio come obesità o fumo, la gravidanza è in corso e prosegue senza complicanze".

Nel 12% delle segnalazioni è risultata quindi la notevole carenza dei dati di tracciabilità del medicinale (nome commerciale e lotto) richiesti dalle autorità regolatorie e disponibili solo. In alcuni casi, come nel gruppo delle segnalazioni di gravidanza inattesa con sistema contraccettivo a rilascio intrauterino, la presenza del numero di lotto sarebbe stata determinante per individuare/scartare possibili problemi di qualità come causa dell'inefficacia contraccettiva.

Spesso è sembrato mancare un attento giudizio clinico nel distinguere la mancanza di efficacia della terapia in atto da una progressione della malattia non attribuibile al medicinale stesso.

La provenienza per l'80% da studio non interventistico e la presenza di picchi per strutture potrebbe far pensare che parte di tali segnalazioni derivino dalla sollecitazione a segnalare più che dalla reale constatazione di inefficacia inattesa del farmaco.

Diversi sono stati i lavori che hanno utilizzato l'algoritmo di Vaca et al. [4] nell'individuazione delle possibili cause di inefficacia in segnalazioni di sospette reazioni avverse da fallimento terapeutico [7-9]. In tutti i lavori, così come nel presente, è emerso il grosso limite nell'applicazione proprio nella carenza di informazioni riportate nelle schede di segnalazioni di sospette reazioni avverse da inefficacia a supporto del fallimento terapeutico segnalato e di dati utili ad una migliore identificazione del caso (es. conservazione del farmaco, aderenza e monitoraggio della terapia, dati da esami strumentali e di laboratorio).

Risulta chiaro come una raccolta più accurata di dati, mirata all'identificazione della causa di inefficacia nella fase di segnalazione da parte del medico/farmacista segnalatore e nella fase di follow-up da parte del RLFV, potrebbe rendere possibile una valutazione oggettiva del singolo caso e permettere l'individuazione precoce di potenziali segnali di sicurezza correlati ad inefficacia terapeutica.

Il questionario proposto nell'algoritmo potrebbe, a tale scopo, essere utilizzato nelle fasi sopracitate come strumento e guida per rendere più completa la segnalazione da inefficacia e favorire le successive attività di analisi, *causality assessment* e *signal management* da parte del CRFV e delle autorità regolatorie.

Inoltre, utilizzando l'algoritmo come strumento nelle fasi di segnalazione e follow-up, si potrebbero riconoscere le effettive segnalazioni di reazioni avverse da inefficacia e scartare i possibili casi di cui la vigente normativa non richiede l'inserimento in RNFV es. progressione della malattia non associata al farmaco; inappropriatezza prescrittiva, d'uso o errore terapeutico non causa di ADR. Si eviterebbe così sovrasesnalazione e ridondanza che potrebbero, a lungo andare, creare distorsioni nel sistema di segnalazione non solo nella RNFV ma inevitabilmente nel database europeo Eudravigilance e in quello mondiale (Vigibase) in stretta comunicazione tra di loro.

Inoltre, l'individuazione nelle fasi iniziali della segnalazione della potenziale causa di inefficacia terapeutica potrebbe permettere di intercettare possibili problemi di sicurezza legati ai molteplici meccanismi e processi alla base della mancata efficacia.

Conclusioni

Segnalare i casi di inefficacia terapeutica, con le modalità descritte e secondo gli standard di qualità richiesti dalle autorità regolatorie, può giocare un ruolo fondamentale nel sistema di farmacovigilanza permettendo:

- il monitoraggio della sicurezza del farmaco e rivalutazione del rapporto rischio/beneficio
- l'individuazione di eventuali problemi di produzione e di qualità farmaceutica
- l'individuazione di popolazioni a rischio
- la prevenzione di errori terapeutici e problemi di appropriatezza.

Tuttavia, un obiettivo importante deve essere migliorare la qualità di tali segnalazioni e stimolare la raccolta di dati a supporto dell'inefficacia segnalata. A tal fine il questionario proposto nell'algoritmo di Vaca et al. [4] potrebbe essere utilizzato nelle fasi di segnalazione da parte del medico/farmacista segnalatore e nella fase di follow-up da parte del RLFV, come strumento e guida per rendere più completa la segnalazione da inefficacia e favorire le successive attività di analisi, *causality assessment* e *signal management* da parte del CRFV e delle autorità regolatorie. Tuttavia, l'azione più incisiva e fattibile nel promuovere la qualità della segnalazione rimane sicuramente l'attività di informazione e formazione costante ai segnalatori da parte del CRFV e dei RLFV. Il CRFV in questo svolge un ruolo cruciale attraverso la programmazione di riunioni con i RLFV, predisponendo per questi un piano di formazione annuale nonché organizzando eventi di formazione/sensibilizzazione rivolti agli operatori sanitari (in accordo con la "Procedura operativa per i Centri Regionali di farmacovigilanza" -aggiornamento giugno 2018). Nei casi in cui l'ADR da inefficacia porti a switch terapeutico, le segnalazioni dovrebbero essere correlate, come già richiesto da AIFA, da una relazione clinica a supporto di tale scelta soprattutto quando questa non è in accordo con le direttive nazionali volte alla sostenibilità delle risorse sanitarie.

Bibliografia

- [1] Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press. 1977: 10.
- [2] Misu T, Kortepeter CM, Muñoz MA, et al. *An Evaluation of "Drug Ineffective" Postmarketing Reports in Drug Safety*. Surveillance Drugs Real World Outcomes. 2018 Jun; 5(2): 91–99.
- [3] Meyboom RH, Lindquist M, Flygare AK, et al. *The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction*. Drug Saf. 2000; 23(2): 95–99.
- [4] Vaca González CP, Martínez R, López Gutiérrez JJ, et al. *Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports-proposal and pilot analysis*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013; 22(2): 199–206.
- [5] Michelucci R, La Neve A, Mecarelli O, et al. *Guida pratica per la gestione del paziente affetto da epilessia* LICE. 2018.
- [6] Robinson JA, Burke AE. *Obesity and hormonal contraceptive efficacy*. 2018.
- [7] Hye-Jun K, Han Eol J, Ji-Hwan B, et al. *Characteristics and trends of spontaneous reporting of therapeutic ineffectiveness in South Korea from 2000 to 2016*. PLoS ONE YEAR; 14(2).
- [8] Ruiz-Garzon JA, Rojas-Velandia CA, Calderon-Ospina CA. *Drug Therapeutic Failures as a Cause of Admission to an Intensive Care Unit at a University Hospital*. J Res Pharm Pract. 2019; 8(3): 168–172.
- [9] Gagne JJ, Bykov K. *On analyzing therapeutic ineffectiveness reports*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013; 22(2): 207–208.