

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 4 • Dicembre 2020

RASSEGNE

**L'uso dei database amministrativi per la costruzione di indici
di complessità clinica**

**Pazienti con infezione da HIV in terapia antiretrovirale:
interazioni tra farmaci e altre criticità**

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA



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

Direttore responsabile
Paolo E. Zoncada

Segreteria di Redazione
Elena Loggia

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

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

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 4 • Dicembre 2020

Sommario

► RASSEGNE

L'uso dei database amministrativi per la costruzione di indici di complessità clinica

Laura Savaré, Federico Rea

Pazienti con infezione da HIV in terapia antiretrovirale:

interazioni tra farmaci e altre criticità

Cristina Gervasoni, Dario Cattaneo

5
13

► SELEZIONE DELLA LETTERATURA

► **Uso di inibitori di pompa e rischio di esiti avversi da COVID-19:
una meta-analisi**

► **Uso della terapia ormonale sostitutiva e rischio di cancro al seno**

Elena Tragni, Manuela Casula

21
23

► ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

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

Cari colleghi,

le tematiche che vi presentiamo in questo quarto numero del GIFF 2020 sono come di consueto di particolare interesse per la ricerca farmacologica e la pratica clinica. Nella prima, Savarè e Rea riepilogano gli strumenti finora disponibili per misurare la complessità clinica dei soggetti con comorbidità e politerapie. Gli indici presentati possono essere costruiti a partire da dati amministrativi o da cartelle cliniche, e l'articolo ne analizza il disegno, la capacità predittiva in termini di esiti clinici e la generalizzabilità a popolazioni diverse da quelle in cui sono stati originariamente costruiti.

Nella seconda rassegna, Gervasoni e Cattaneo affrontano una criticità nella gestione farmacologica dei pazienti HIV positivi in trattamento antiretrovirale, ovvero il rischio di interazioni. Questi pazienti, grazie anche al guadagno in termini di sopravvivenza raggiunto dai recenti progressi nella cura, sono infatti sempre più esposti a farmaci utilizzati per la gestione di comorbidità indipendenti o secondarie; in questo scenario, la conoscenza approfondita delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci prescritti, insieme all'accurata valutazione del quadro clinico complessivo, è fondamentale per modulare in modo appropriato la terapia anti-HIV, preservando sia l'efficacia del controllo della malattia che la sicurezza del paziente.

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 l'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, SC Assistenza Farmaceutica Ospedale Cattinara, Trieste, si è focalizzato sui trattamenti per la sclerosi multipla e ha confrontato le Terapie Modificanti la Malattia in formulazione iniettabile e orali, in termini di sicurezza e di aderenza da parte del paziente.

Il secondo lavoro, condotto presso PharmaLex Italy, Milano, ha rivalutato la normativa relativa a vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione per i dispositivi medici alla luce delle novità recentemente introdotte dal regolamento europeo, descrivendo dei casi studio esemplificativi.

Vi auguro Buona Lettura!

Alberico L. Catapano

Editor in Chief

L'USO DEI DATABASE AMMINISTRATIVI PER LA COSTRUZIONE DI INDICI DI COMPLESSITÀ CLINICA

The use of healthcare utilization databases for developing comorbidity scores

Laura Savaré^{1,2}, Federico Rea^{1,2}

¹Centro Nazionale di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Milano, Italia;

²Laboratorio di Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, Italia

Keywords

Comorbidity
Healthcare utilization
database
Prognostic score
Population-based study
Risk stratification

Abstract

The Italian population is covered by the National Health Service, which guarantees partly or entirely free of charge access to several health care services. An automated system of healthcare utilization databases has been established to collect a variety of information in order to obtain reimbursement. These archives can be linked to allowed to identify the complete care pathway of Italian citizens and thus to carry out population-based studies.

Clinical complexity is a growing concern for many health systems, due to the rapid demographic transition to older population profiles. Because a complete assessment of the clinical profile is time-consuming for large populations, attention was paid to measures that use the data available through computerized information systems.

Comorbidities scores can be used in several ways. First, they can be used for control of confounding by researchers. Second, prognostic scores can be applied by clinicians to manage their patients according to the risk of experience specific outcomes. Third, policy-makers can use prognostic scores to stratify beneficiaries of the health system according to the risk level. For all these reasons, special attention has been growing in the last years the chance to use healthcare utilization databases for developing population-based risk stratification tools. Indeed, starting from the most popular indices, i.e., the Charlson Comorbidity Index, the Elixhauser index, and the Chronic Disease Score, several new prognostic scores have been developed using these data. This paper reviews the use of Italian healthcare utilization databases for developing comorbidity scores, focusing on the following scores: Modified Elixhauser score, Silver Code and Dynamic Silver Code, Drug Derived Complexity Index, Multisource Comorbidity Score, Chronic Related Score, and Modified-Chronic Disease Score. Particular attention was focused on (i) the sources of data, (ii) the outcomes of interest, (iii) the scores' performances, and (iv) the validation of these scores.

Introduzione

In Italia, il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è garante della “tutela della salute come diritto fondamentale dell'individuo e interesse della collettività” [1]. Tutti i cittadini hanno pari accesso ai servizi sanitari nell'ambito del SSN, il quale è decentralizzato ed è organizzato in 21 unità amministrative (19 regioni e 2 province autonome) che forniscono servizi sanitari attraverso enti territoriali, le cosiddette aziende sanitarie locali (ASL). Al fine di richiedere il rimborso per le prestazioni sanitarie erogate, i provider raccolgono informazioni in banche dati note come database amministrativi. I database amministrativi sono nati, dunque, come fonti di rendicontazione per raccogliere questi dati volti al rimborso. In realtà, i flussi regionali automatizzati vanno ben oltre la sola gestione amministrativa e le informazioni in essi contenute possono essere utilizzate per diversi scopi di ricerca, che contribuiscono al buon funzionamento del SSN. Tra questi vi sono gli studi di farmaco-utilizzazione e farmacosorveglianza, gli studi di

Corrispondenza: Federico Rea, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Via Bicocca degli Arcimboldi, 8, Edificio U7, 20126 - Milano, Italia. E-mail: federico.rea@unimib.it

epidemiologia, ma anche analisi economiche e di costo-efficacia e analisi sui percorsi di cura [2-5], che hanno l'obiettivo di valutare il carico di malattie, misurare le prestazioni di varie funzioni del SSN e di monitorare la qualità dell'assistenza.

I database amministrativi nell'ambito della ricerca epidemiologica

La crescente disponibilità di database amministrativi - come le schede di dimissione ospedaliera, o le prescrizioni di farmaci - offre una quantità crescente di informazioni utili per condurre studi epidemiologici con meno risorse e risparmio di costi e tempi.

Nell'ambito della ricerca epidemiologica, l'uso dei database amministrativi sanitari regionali è diventato ormai una strategia ampiamente utilizzata grazie alla sempre maggiore affidabilità delle metodologie di rilevazione adottate, che comportano l'acquisizione di dati di elevata qualità [6]. Essi, inoltre, offrono una quantità sempre crescente di informazioni utili che permettono di condurre studi epidemiologici con meno risorse e risparmio di costi e tempi. Una delle principali caratteristiche degli studi condotti con tali database riguarda la possibilità di riflettere la reale pratica clinica su popolazioni ampie e non selezionate, un aspetto che sicuramente supera uno dei principali limiti degli studi clinici randomizzati. Nonostante i numerosi vantaggi che i database amministrativi offrono nella conduzione degli studi farmacoepidemiologici, essi mostrano anche alcune criticità legate soprattutto all'incompletezza di importanti informazioni di tipo clinico, come ad esempio la severità delle malattie considerate, la posologia delle prescrizioni farmacologiche, i risultati di test diagnostici, l'indice di massa corporea o informazioni relative allo stile di vita dei cittadini, come l'abitudine al fumo, il consumo di alcol o l'attività fisica [7]. Inoltre, i dati contenuti sono per definizione dati amministrativi, raccolti per finalità di "controllo di gestione". Ogni elaborazione deve essere, quindi, preceduta da un'attenta valutazione della natura del dato e delle sue caratteristiche qualitative [8].

In ciascuna unità amministrativa, le informazioni sulle prestazioni sanitarie erogate vengono registrate in diversi archivi, tra cui:

1. un archivio dei beneficiari del SSN, contenente dati anagrafici, le caratteristiche demografiche e lo stato in vita degli assistiti;
2. le prescrizioni di farmaci rimborsate dal SSN erogate presso le farmacie ospedaliere e territoriali della Regione (codificate secondo il sistema di classificazione *Anatomical Therapeutical Chemical*, ATC);
3. l'archivio delle schede di dimissione ospedaliera (SDO), nel quale sono riportati i dati relativi a tutti i ricoveri avvenuti in ospedali pubblici e privati e dove sono indicate informazioni sulla diagnosi primaria, condizioni coesistenti e procedure fornite (codificate secondo il sistema (*International Classification of Diseases - 9th revision - Clinical Modification* [ICD-9-CM] e il *diagnosis-related group* [DRG]);
4. gli archivi dell'assistenza specialistica ambulatoriale, per raccogliere informazioni sulle prestazioni sanitarie erogate in regime ambulatoriale, tra cui esami di laboratorio, esami strumentali e visite specialistiche presso gli istituti accreditati al SSN;
5. una banca dati relativa alle esenzioni di pagamento, incluse le esenzioni per malattie croniche;
6. gli archivi di accesso in pronto soccorso, che forniscono le cause di accesso ai reparti di emergenza o di accettazioni di reparti pubblici e privati;
7. i certificati di assistenza al parto (CedAP), che forniscono informazioni sui tratti socioeconomici della madre, nonché informazioni cliniche sulla gravidanza, sul parto e sulle condizioni del bambino al parto.

Le informazioni raccolte all'interno di ogni database sono indicizzate sulla base del singolo paziente e sono pseudo-anonimizzate mediante l'utilizzo di un codice identificativo univoco assegnato al beneficiario del SSN che ha usufruito del servizio. Tramite un procedimento di record-linkage deterministico, è possibile integrare le informazioni provenienti da banche dati differenti riuscendo così a ricostruire il percorso completo di assistenza per ogni individuo. Gli studi basati su l'integrazione di questi flussi si possono quindi definire studi clinici in quanto l'unità di osservazione è il singolo individuo.

La complessità clinica

Il progressivo invecchiamento della popolazione è un fenomeno ormai evidente. Se da un lato l'aumento della longevità rappresenta indubbiamente una grande conquista, in quanto testimonia il crescente miglioramento delle condizioni di vita e i progressi della medicina, dall'altro potrebbe trasformarsi in una minaccia per l'immediato futuro

La coesistenza di più patologie è una caratteristica dei nostri tempi, che comporta nuovi bisogni di salute. Il fenotipo "complesso" non è la semplice sommatoria delle singole condizioni morbose che lo compongono, ma rappresenta un'entità con caratteristiche peculiari in termini di eziopatogenesi, necessità terapeutiche e prognosi.

Indici di comorbidità

È importante disporre di misure precise della frequenza e della severità della comorbidità che dovrebbero essere usate in tutti gli studi clinici, terapeutici o epidemiologici, comprendenti i pazienti anziani che presentano un profilo medico complesso.

nel caso in cui non fosse controbilanciato da una rinnovata capacità di programmazione di opportuni, sistematici e urgenti interventi di politica sanitaria che investano nella ricerca, nell'assistenza e nel benessere degli anziani, tenendo in considerazione l'evoluzione del concetto stesso di invecchiamento [9]. In questo contesto, risulta di primaria importanza riuscire a basare la valutazione dello stato di salute dei pazienti su informazioni complete del loro profilo clinico e demografico.

La comorbidità è definita come la coesistenza di due o più disturbi o malattie fisiche o psichiche in uno stesso individuo. Le patologie si verificano contemporaneamente o in sequenza, in maniera indipendente rispetto alla malattia primaria. La comorbidità, dunque, va tenuta in considerazione per le sue implicazioni relative all'eziologia, alla prevenzione e al trattamento dei problemi di salute nello stesso paziente, poiché può influenzare notevolmente la condizione clinica e il decorso della malattia primaria, ma anche il carattere e la severità delle complicazioni. Infatti, la coesistenza di più patologie nello stesso paziente peggiora la qualità di vita, aumenta le possibilità di fatalità e limita o rende difficile l'iter diagnostico-terapeutico [10, 11]. Inoltre, la comorbidità conduce spesso alla politerapia, ossia alla prescrizione concomitante di più farmaci della stessa o di diverse aree terapeutiche [12]. Ciò rende difficile il controllo sull'efficacia del trattamento e rende possibile lo sviluppo improvviso di effetti indesiderati locali e sistemici, specialmente in pazienti anziani affetti da molteplici malattie croniche [13].

Dato il vasto numero di possibili comorbidità che potrebbero risultare rilevanti per un singolo esito, risulterebbe poco pratico tenere sotto controllo ciascuna di esse, e diventa necessario avere un'idea dell'intero carico di comorbidità di ogni paziente. Le misure sulla complessità del profilo clinico degli individui risultano quindi essenziali per la ricerca sanitaria, sia per poter stratificare la popolazione in gruppi omogenei, sia per caratterizzare meglio i singoli pazienti, riuscendo così a ridurre il potenziale effetto confondente dovuto alle comorbidità. Spesso, infatti, gli esiti di interesse sono fortemente influenzati dal profilo clinico dei pazienti.

Questi indici possono essere utilizzati con diversi scopi da diversi attori della sanità pubblica. In primo luogo, i ricercatori utilizzano score prognostici per il controllo del confondimento negli studi epidemiologici tramite l'aggiustamento del rischio [14]. In secondo luogo, i medici potrebbero utilizzare questi indici per gestire i propri pazienti in base al rischio di sperimentare esiti specifici [15]. Infine, i decisori politici potrebbero servirsene per stratificare i beneficiari del SSN in base al livello di rischio, per poter assegnare le risorse sulla base delle esigenze di salute.

Al fine di stratificare la popolazione generale, dal momento che una valutazione diretta del profilo clinico per ogni individuo richiederebbe tempi lunghi e costi elevati, l'attenzione è stata rivolta a misure che fanno uso dei dati disponibili tramite sistemi computerizzati. I sistemi informatizzati infatti, rendendo dati clinici facilmente e velocemente disponibili, hanno permesso di sviluppare numerosi indici di comorbidità per misurare e pesare l'effetto delle singole patologie e ricavarne un punteggio complessivo che descrive le condizioni cliniche complessive del paziente.

Tra gli indici più utilizzati negli studi epidemiologici vi sono l'indice di comorbidità di Charlson [16], l'indice di Elixhauser [17] e il Chronic Disease Score [18], basati sul sistema di codifica delle diagnosi (i primi due) e sulle prescrizioni di farmaci (il terzo). Due aspetti, tuttavia, limitano l'utilizzo di questi indici nel contesto italiano, soprattutto per valutare il profilo clinico di tutti i beneficiari del SSN. In primo luogo, questi punteggi sono stati costruiti in sistemi sanitari completamente diversi dal nostro. Inoltre, la maggior parte dei punteggi di comorbidità basati sulle diagnosi sono stati sviluppati tramite indagini ospedaliere che esaminano le cartelle cliniche dei pazienti ricoverati.

In Italia, sono stati sviluppati diversi indici basati sui database amministrativi tra cui il Modified Elixhauser score (MES) [19], il Silver Code (SC) e il Dynamic Silver Code (DSC) [20,21], il Drug Derived Complexity Index (DDCI) [22], il Multisource Comorbidity Score (MCS) [23], il Chronic Related Score (CReSC) [24] e il Modified-Chronic Disease Score (M-CDS) [25]. In tutti questi casi l'obiettivo è stato quello di sviluppare degli algoritmi, basati sui flussi informativi amministrativi, che permettessero di

Tabella 1 Caratteristiche principali di alcuni indici prognostici italiani basati sui database amministrativi.

Caratteristiche	MES	SC / DSC	DDCI	MCS	CRcSc	M-CDS
Dati per la costruzione	Dati ospedalieri dell'ospedale Sant'Anna di Ferrara per i pazienti ricoverati nel reparto di medicina interna	Dati dei beneficiari del SSN di età superiore a 75 anni che sono stati ammessi in ospedale tramite pronto soccorso a Firenze (SD) oppure in Toscana o nel Lazio (DSC)	Dati della popolazione pugliese con almeno 40 anni	Dati della popolazione lombarda con almeno 50 anni	Dati della popolazione lombarda con almeno 18 anni	Dati della popolazione bolognese con almeno 50 anni
Dati per la validazione	Dati della stessa struttura (in un periodo temporale più recente)	Dati della stessa popolazione (divisi in training set e validation set)	Dati della stessa popolazione (divisa in training set e validation set) e un campione di questi tra i pazienti ospedalizzati	Dati della stessa popolazione (divisa in training set e validation set) e delle regioni di Emilia-Romagna, Lazio e Sicilia	Dati della stessa popolazione (divisi in training set e validation set)	Dati della stessa popolazione (divisi in training set e validation set) e sulla popolazione imolese
Esito principale ed esiti secondari	Mortalità intra-ospedaliera	Principale: mortalità ad 1 anno Secondari: mortalità a 7 e 30 giorni	Principale: mortalità a 7 anni Secondari: mortalità ad 1 anno, ricovero ospedaliero non programmato e riammissione ospedaliera	Principale: mortalità a 1 anno Secondari: mortalità a 5 anni, ricovero ospedaliero a 1 e 5 anni e costi sostenuti dal SSN a 2 anni	Principale: mortalità a 5 anni Secondari: ricovero ospedaliero, giorni cumulati di degenza e costi sostenuti dal SSN a 5 anni	Principale: mortalità a 1 anno Secondari: ricovero ospedaliero a 1 anno
Calcolo	Indice calcolato come somma dei pesi assegnati all'età, genere e 11 condizioni	Indice calcolato come somma dei pesi assegnati a età, genere, gruppi di diagnosi per le ospedalizzazioni nei 6 mesi precedenti, numero di farmaci nei 3 mesi precedenti, precedente day hospital (solo per il SC) e il tempo passato dall'ultimo ricovero (solo per il DSC)	Indice calcolato come somma dei pesi assegnati a 17 terapie farmacologiche	Indice calcolato come somma dei pesi assegnati a 34 condizioni identificate da diagnosi ospedaliere e/o terapie farmacologiche	Indice calcolato come somma dei pesi assegnati a 31 condizioni identificate da diagnosi ospedaliere e/o terapie farmacologiche e/o servizi ambulatori e/o esenzioni	Indice calcolato come somma dei pesi assegnati a 33 terapie farmacologiche
Capacità predittive	L'indice ha mostrato capacità predittive superiori rispetto al punteggio originale di Elixhauser per predire la mortalità intra-ospedaliera	La sua capacità discriminatoria moderata nel prevedere la prognosi non è stata confrontata con nessun altro indice	L'indice ha mostrato capacità predittive simile all'indice di Charlson tra i pazienti che erano stati ospedalizzati	L'indice ha mostrato capacità predittive superiori al CCI, EI e CDS. Inoltre, ha mostrato la stessa capacità predittiva in tutte le regioni coinvolte nello studio	L'indice ha mostrato capacità predittive superiori al CCI e MCS	L'indice ha mostrato prestazioni migliori nel predire la mortalità ad 1 anno rispetto al CCI e non inferiore al MCS
Generalizzabilità e uso	L'indice si presta per la stratificazione dei pazienti ricoverati. L'utilizzo dell'indice su altre popolazioni, setting ed esiti necessita di una validazione	L'indice ha mostrato di essere robusto in due setting regionali diversi. Risulta fondamentale un confronto con altri indici per confrontarne le capacità predittive	L'utilizzo dell'indice necessita di una validazione in un altro setting regionale	L'indice ha mostrato di poter essere applicato in tutte le regioni italiane al fine di predire diversi esiti	L'utilizzo dell'indice necessita di una validazione in un altro setting regionale	L'utilizzo dell'indice su altre popolazioni necessita di una validazione

MES: Modified Elixhauser Score; SC: Silver Code; DSC: Dynamic Silver Code; DDCI: Drug Derived Complexity Index; MCS: Multisource Comorbidity Score; CRcSc: Chronic Related Score; M-CDS: Modified-Chronic Disease Score; CCI: Charlson Comorbidity Index; EI: Elixhauser Index; CDS: Chronic Disease Score.

individuare misure di utilizzo dei servizi, adatti alla stratificazione della popolazione assistita secondo un gradiente di rischio relativo a condizioni di salute. In generale, questi indici si basano sul sistema di codifica delle diagnosi ospedaliere oppure sulle prescrizioni di farmaci, ad eccezione del MCS che si serve di entrambi, e del CReSC che utilizza diverse fonti. Inoltre, i tre indici di riferimento della letteratura (Charlson, Elixhauser e Chronic Disease Score) hanno giocato un ruolo primario nella costruzione dei punteggi italiani, in quanto:

1. alcuni di questi sono una loro versione adattata al nostro contesto [19, 25],
2. altri hanno considerato le condizioni da loro tracciate come base di partenza per la costruzione dell'indice [23], e infine
3. molti hanno confrontato le loro capacità predittive utilizzando Charlson, Elixhauser e Chronic Disease Score come riferimento [19, 22-25].

Una descrizione delle caratteristiche, punti di forza e limiti di questi indici è riportata in **Tabella 1**.

MODIFIED ELIXHAUSER SCORE

La mortalità intra-ospedaliera è comunemente adottata da enti pubblici e privati come indicatore della qualità delle cure fornite dai diversi ospedali. Tuttavia, spesso le popolazioni non sono comparabili e diventa fondamentale prendere in considerazione l'intero profilo del paziente con una valutazione accurata della presenza di comorbidità. L'indice di Elixhauser è uno dei punteggi più utilizzati per la previsione della mortalità ospedaliera [17]. Con l'indice modificato di Elixhauser l'obiettivo è stato quello di ottenere nuove misure basate su codici ICD-9 per rilevare il rischio di mortalità intraospedaliera durante ricoveri in medicina interna tramite un unico punteggio che andasse a comprendere tutte quelle condizioni che risultavano indipendentemente associate all'esito di interesse [19]. L'indice è stato costruito utilizzando i dati contenuti nelle schede di dimissioni ospedaliere dell'ospedale Sant'Anna di Ferrara, ed è stata recentemente validato sugli stessi dati [26].

SILVER CODE e DYNAMIC SILVER CODE

Dal momento che una visita ad un reparto di emergenza da parte di una persona anziana in genere preannuncia un alto rischio di declino delle condizioni di salute o addirittura la morte, questi reparti possono rappresentare luoghi cruciali per questi pazienti poiché vengono erogati interventi in grado di cambiare le traiettorie di salute degli stessi. In questo contesto, l'utilità di strumenti validi, rapidi e a basso costo per l'identificazione precoce di persone anziane con profili clinici complessi e prognosi infauste non può essere sottovalutata.

Il SC è uno strumento sviluppato per predire la mortalità a 1 anno tra i pazienti anziani (età ≥ 75 anni) ammessi in ospedale tramite pronto soccorso al fine di migliorare l'efficacia degli interventi geriatrici [20]. Il DSC è un'evoluzione dello score originale, e considera le dinamiche degli eventi che si verificano nel tempo [21]. Entrambi gli indici si basano su poche informazioni, quali età, genere, gruppi diagnostici per i pregressi ricoveri, numero di farmaci ricevuti; il SC considera inoltre anche precedenti ricoveri in day hospital, mentre il DSC tiene conto del tempo passato dall'ultimo ricovero. Gli indici si sono rivelati dei solidi predittori prognostici nei pazienti più anziani che accedono a reparti di emergenza. La loro capacità predittiva, tuttavia, non è ancora stata confrontata con quella di altri indici.

DRUG DERIVED COMPLEXITY INDEX

Il DDCI è un indice che è stato sviluppato a partire dai dati della Regione Puglia tramite un modello predittivo che, pur basandosi sulle sole prescrizioni di farmaci, è risultato in grado di stratificare il rischio della popolazione generale di almeno 40 anni in termini di mortalità a breve e lungo termine, ricovero ospedaliero e riammissione non pianificata [22]. Negli individui ospedalizzati, la performance del punteggio DDCI è risultata simile a quella del noto Indice di Charlson. Tuttavia, se usato in combinazione con l'indice di Charlson, il DDCI ha migliorato notevolmente la previsione, rappresentando così un valore aggiunto. Il forte vantaggio di questo punteggio è dovuto dal fatto che, dal momento che è esclusivamente calcolato sulla base di prescrizioni di farmaci,

consente la stratificazione del rischio di intere popolazioni senza la necessità di dati clinici, difficilmente disponibili a livello di popolazione.

In termini di generalizzabilità, invece, l'indice ha mostrato difficoltà nell'essere impiegato in contesti diversi da quello in cui è stato costruito. Infatti, un recente studio ha rivelato come il DDCI sembra riuscire a catturare meno di altri indici la complessità clinica nei pazienti anziani residenti nelle case di cure o ricoverati in reparti di geriatria o di medicina interna [27].

MULTISOURCE COMORBIDITY SCORE

Il MCS è il primo punteggio che combina diagnosi ospedaliere e prescrizioni di farmaci per tracciare diverse condizioni che predicono la mortalità, le ammissioni in ospedale e i costi sostenuti dal SSN [23]. Dal momento che questo indice è stato costruito sotto l'egida del Ministero della Salute al fine di stratificare i beneficiari del SSN di almeno 50 anni in base al profilo clinico che influenza rilevanti esiti clinici ed economici, il MCS si basa su dati provenienti da fonti sanitarie amministrative attualmente disponibili in tutte le regioni italiane. I principali punti di forza di questo indice sono:

1. la facilità di calcolo (è disponibile, infatti, il software Beaver che permette il calcolo automatico di tale indice [28]),
2. la possibilità di essere misurato in ogni regione italiana,
3. il fatto che abbia mostrato una capacità di predire gli esiti superiore ai più comuni indici di complessità clinica,
4. che questa sia del tutto sovrapponibile nelle diverse regioni italiane.

Quest'ultimo risultato lascia quindi supporre che il MCS riesca a quantificare il bisogno di salute della popolazione e catturare la variabilità geografica della prevalenza di comorbidità, e di conseguenza, che possa essere usato per indirizzare la politica sanitaria al fine di guidare la pianificazione sanitaria nazionale [29].

CHRONIC RELATED SCORE

Il CReSC è stato sviluppato a partire dal sistema di classificazione delle malattie croniche adottato in Lombardia [24]. Questo sistema, chiamato CReG, identifica 65 condizioni partendo da numerosi contatti che i beneficiari del SSN hanno in diversi archivi amministrativi utilizzando una notevole profondità temporale. Grazie alle informazioni aggiuntive che utilizza, il CReSC ha dimostrato di avere capacità discriminative superiori al MCS. Tuttavia, questo miglioramento è controbilanciato dal fatto che i dati su cui è basato non sono raccolti con la stessa qualità e profondità temporale in tutte le regioni italiane, ostacolando quindi attualmente un suo uso generalizzato. Non sono ancora infatti stati condotti studi di validazione in regioni differenti rispetto alla Lombardia. Inoltre, sebbene l'indice sia stato sviluppato su tutta la popolazione adulta, ha mostrato una elevata capacità predittiva solo nella popolazione con fascia di età compresa tra 50 e 85 anni.

MODIFIED-CHRONIC DISEASE SCORE

Una versione modificata del *Chronic Disease Score* è stata sviluppata a partire dall'uso di 33 terapie farmacologiche al fine di predire la mortalità a un anno tra i residenti a Bologna con un'età maggiore di 50 anni [25]. L'obiettivo è stato quello di implementare una nuova versione del *Chronic Disease Score* che tenesse conto delle terapie farmacologiche attualmente in commercio in Italia, incorporando anche la quantità di farmaci ritirati in farmacia dai pazienti. L'indice M-CDS si è dimostrato un buon predittore della mortalità ad 1 anno, superando le prestazioni dell'indice di Charlson e non risultando inferiore al MCS. Inoltre, il M-CDS presenta alcuni vantaggi rispetto ad altri indici poiché si basa su un'unica fonte di dati non influenzata dalla variabilità nella codifica diagnostica e comprende un buon numero di condizioni che consentono, quindi, studi approfonditi sull'interazione tra disturbi mentali e fisici. Il punteggio, dunque, è uno strumento semplice e di facile implementazione per stratificare la popolazione, per l'aggiustamento del rischio negli studi di associazione e per prevedere il rischio di morte individuale. Data la sua recente proposta, l'indice necessita ancora di una validazione in un altro setting regionale.

Validazione degli indici di comorbidità

In tutti i casi sopra citati, gli autori hanno descritto lo sviluppo e la validazione degli indici di interesse limitandosi, però, ad una validazione interna dello strumento di misura, ossia alla valutazione di quanto quest'ultimo sia in grado di classificare correttamente un campione di individui della stessa popolazione su cui si era basato lo sviluppo dell'indice. Tuttavia, per poter adottare gli indici proposti in contesti diversi da dove sono stati costruiti e riuscire quindi a generalizzare i risultati, è necessario un processo di validazione esterna in cui la stima della predittività dello strumento di misura viene effettuata in un setting diverso rispetto a quello per cui è stato costruito, ove la verifica sia lecita e che riproduca le condizioni della popolazione target in studio [30]. Un buon esempio è fornito dallo studio sul MCS in cui l'indice, costruito inizialmente sulla popolazione lombarda, è stato validato esternamente in altre regioni italiane presentando una perfetta sovrapposizione delle performance nelle regioni investigate [23]. Infatti, una diversa prevalenza dell'utilizzo delle terapie farmacologiche fra le regioni [31] potrebbe ostacolare l'utilizzo di un indice in un contesto diverso da dove è stato sviluppato.

Conclusioni

La complessità clinica è una crescente preoccupazione per molti sistemi sanitari, tra cui quello italiano, che devono far fronte a una veloce transizione demografica a profili di popolazioni più anziane. La coesistenza di più patologie, spesso senza la possibilità di individuare quella prognosticamente e terapeuticamente più rilevante, è un'altra caratteristica dei nostri tempi, che comporta nuovi bisogni e competenze in ambito sanitario, come la presa in carico del "paziente complesso". Diventano dunque indispensabili i sistemi informatizzati che rendono molti dati facilmente e velocemente disponibili e che permettono di sviluppare numerosi indici di comorbidità per misurare e pesare l'effetto delle singole patologie, ricavandone così un punteggio complessivo in grado di descrivere la condizione clinica complessiva del paziente.

Due importanti direzioni dovrebbe prendere la futura ricerca in questo ambito. Primo, svolgere ulteriori studi di validazione degli score già presenti al fine di valutare le loro capacità predittive in contesti diversi da dove sono stati costruiti. Secondo, sviluppare nuovi indici o studiare la possibilità di estendere l'utilizzo degli indici presenti su popolazioni specifiche, siano esse stratificate per età (ad esempio, tra gli anziani) o per specifiche condizioni di interesse.

Bibliografia

- [1] Testo aggiornato del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 recante: "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421".
- [2] Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58: 323-337.
- [3] Manuela Casula, Elena Tragni, Alberico L. Catapano. Utilizzo dei database amministrativi nella ricerca sanitaria. *CARE* 2, 2011.
- [4] Corrao G, Rea F, Di Martino M, et al.; working group 'Monitoring and assessing diagnostic-therapeutic paths' of the Italian Health Ministry. Effectiveness of adherence to recommended clinical examinations of diabetic patients in preventing diabetes-related hospitalizations. *Int J Qual Health Care*. 2019; 31: 464-472.
- [5] Perrone V, Veronesi C, Giacomini E, et al. Treatment patterns, health resource consumption, and costs of patients with migraine in an Italian real-world setting. *Curr Med Res Opin*. 2020:1-8.
- [6] Trifirò G, Gini R, Barone-Adesi F, et al. The Role of European Healthcare Databases for Post-Marketing Drug Effectiveness, Safety and Value Evaluation: Where Does Italy Stand? *Drug Saf*. 2019; 42: 347-363.
- [7] Corrao G, Mancia G. Generating evidence from computerized healthcare utilization databases. *Hypertension*. 2015; 65: 490-498.
- [8] Corrao G. Real World Evidence. Buone pratiche della ricerca basata sull'osservazione del mondo reale. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2019.
- [9] Mazzola P, Rimoldi SM, Rossi P, et al. Aging in Italy: The Need for New Welfare Strategies in an Old Country. *Gerontologist*. 2016; 56: 383-390.
- [10] van Merode T, van de Ven K, van den Akker M. Patients with multimorbidity and their treatment burden in different daily life domains: a qualitative study in primary care in the Netherlands and Belgium. *J Comorb* 2018;8:9-15.
- [11] Lehnert T, Heider D, Leicht H, et al. Review: health care utilization and costs of elderly persons with multiple chronic conditions. *Med Care Res Rev*. 2011; 68: 387-420.
- [12] Onder G, Marengoni A. Polypharmacy. *JAMA*. 2017; 318: 1728.
- [13] Tragni E, Casula M, Pieri V, et al. Prevalence of the prescription of potentially interacting drugs. *PLoS One*. 2013; 8: e78827.
- [14] Schneeweiss S, Maclure M. Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 891-898.
- [15] Veronesi G, Giampaoli S, Vanuzzo D, et al. Combined use of short-term and long-term cardiovascular risk scores in primary prevention: an assessment of clinical utility. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017; 18: 318-324.

- [16] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.
- [17] Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*. 1998; 36: 8-27.
- [18] Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 197-203.
- [19] Fabbian F, De Giorgi A, Maietti E, et al. A modified Elixhauser score for predicting in-hospital mortality in internal medicine admissions. *Eur J Intern Med*. 2017; 40: 37-42.
- [20] Di Bari M, Balzi D, Roberts AT, et al. Prognostic stratification of older persons based on simple administrative data: development and validation of the "Silver Code," to be used in emergency department triage. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 65: 159-164.
- [21] Balzi D, Carreras G, Tonarelli F, et al. Real-time utilisation of administrative data in the ED to identify older patients at risk: development and validation of the Dynamic Silver Code. *BMJ Open*. 2019; 9: e033374.
- [22] Robusto F, Lepore V, D'Ettorre A, et al. The Drug Derived Complexity Index (DDCI) Predicts Mortality, Unplanned Hospitalization and Hospital Readmissions at the Population Level. *PLoS One*. 2016; 11: e0149203.
- [23] Corrao G, Rea F, Di Martino M, et al. Developing and validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: a large population-based cohort study from Italy. *BMJ Open*. 2017; 7: e019503.
- [24] Rea F, Corrao G, Ludergrani M, et al. A new population-based risk stratification tool was developed and validated for predicting mortality, hospital admissions, and health care costs. *J Clin Epidemiol*. 2019; 116: 62-71.
- [25] Iommi M, Rosa S, Fusaroli M, et al. Modified-Chronic Disease Score (M-CDS): Predicting the individual risk of death using drug prescriptions. *PLoS One*. 2020; 15: e0240899.
- [26] De Giorgi A, Di Simone E, Cappadona R, et al. Validation and Comparison of a Modified Elixhauser Index for Predicting In-Hospital Mortality in Italian Internal Medicine Wards. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020; 13: 443-451.
- [27] Novella A, Elli C, Tettamanti M, et al.; REPOSI* Investigators. Comparison between drug therapy-based comorbidity indices and the Charlson Comorbidity Index for the detection of severe multimorbidity in older subjects. *Aging Clin Exp Res*. 2020. doi: 10.1007/s40520-020-01706-w. [Epub ahead of print].
- [28] Rea F, Pugni P, Pescini D, et al. Real-world assessment of healthcare provided by the National Health Service: The network of regional Beaver research platforms. *Epidemiology, Biostatistics and Public Health*. 2017; 14 (3).
- [29] Corrao G, Rea F, Carle F, et al.; working group "Monitoring and assessing care pathways (MAP)" of the Italian Ministry of Health. Measuring multimorbidity inequality across Italy through the multisource comorbidity score: a nationwide study. *Eur J Public Health*. 2020; 30: 916-921.
- [30] Steyerberg EW, Harrell FE Jr. Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation. *J Clin Epidemiol*. 2016; 69: 245-247.
- [31] Russo V, Orlando V, Monetti VM, et al.; EDU.RE.DRUG Group. Geographical Variation in Medication Prescriptions: A Multiregional Drug-Utilization Study. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 418.

PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV IN TERAPIA ANTIRETROVIRALE: INTERAZIONI TRA FARMACI E ALTRE CRITICITÀ

HIV-infected patients on antiretroviral therapy: drug-drug interactions and other critical issues

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

¹Servizio di Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP), ASST Fatebenefratelli Sacco Milano;

²III^a Divisione di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano;

³U.O. Farmacologia Clinica, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

Keywords

HIV infection
Comorbidities
Polipharmacy
Drug-drug interactions

Abstract

HIV-positive patients are treated with various antiretroviral-containing drug combinations to control their underlying disease, which may also be combined with drugs aimed at managing independent or secondary co-morbidities. This can expose patients to drug-drug interactions (DDIs) that may lead to a sub-optimal drug exposure, an increased risk of therapeutic failure or poor tolerability, and a need to adopt alternative therapeutic strategies. Such undesired responses to pharmacological therapies can be appropriately managed in most cases; however, the proper assessment of the clinical relevance of DDIs in patients with heavy polypharmacy is still a difficult task. For these reasons, in September 2016 we set up our Ambulatory Polytherapy Management (*Gestione Ambulatoriale Politerapie*: GAP) outpatient clinic to manage polypharmacy in HIV-infected patients. The main aims of the GAP clinic are to check whether patients are treated with drug combinations that are contraindicated because of known or predictable DDIs; assess the clinical and/or pharmacokinetic relevance of the DDIs; and provide written advice as to how the treatments should be modified if possible.

Introduzione

I pazienti HIV positivi vengono trattati con diverse combinazioni di farmaci per il controllo della patologia di base a cui, come sempre più spesso accade per la loro aumentata sopravvivenza, si possono aggiungere farmaci utilizzati per la gestione di comorbidità indipendenti o secondarie.

L'aumento dell'aspettativa di vita che la terapia antiretrovirale ha consentito di ottenere per le persone che vivono con l'infezione da HIV rende e sempre più renderà necessario provvedere alla gestione e alla cura di condizioni patologiche associate all'invecchiamento ma non solo (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemie, patologie psichiatriche, infezioni opportunistiche, epatiti virali croniche B o C, ecc.), che in questa popolazione tendono spesso a presentarsi più precocemente che nella popolazione generale, sia per effetto dell'infezione di per sé, sia come conseguenza di stili di vita pregressi [1-3]. Ne consegue il ricorso a molteplici terapie sino a configurare un quadro di franca polifarmacia. È noto che l'assunzione di più farmaci, specie se generata da diversi prescrittori con limitata attitudine a coordinarsi tra loro ed eccessiva attenzione al solo proprio campo di intervento, si riflette in un elevato rischio di inappropriata prescrizione e determina rilevanti effetti negativi sulla salute, che vanno da quelli causati dalle interazioni tra i farmaci alla ridotta aderenza all'assunzione di terapie essenziali [4]. L'infettivologo è già quotidianamente chiamato a confrontarsi con le interazioni tra farmaci antinfettivi e polifarmacia; in ambito HIV, in particolare, gli tocca anche un indispensabile ruolo di attento coordinamento dei regimi terapeutici prescritti al paziente, soprattutto in presenza di più problemi clinici e più prescrittori.

Le interazioni farmacologiche nel paziente in politerapia

Con il termine di “interazione farmacologica” (DDI, *drug-drug interaction*) si intende una variazione qualitativa e/o quantitativa in termini di intensità, durata e/o potenza dell’azione di un farmaco causata da altri farmaci (nell’accezione più ampia del termine che include integratori, medicine complementari, sostanze d’abuso, ecc) contemporaneamente presenti nell’organismo [5, 6]. È bene da subito sottolineare che le interazioni non sono necessariamente un evento negativo. Infatti, nella pratica clinica l’uso contemporaneo di più farmaci è spesso necessario per il raggiungimento dell’obiettivo terapeutico desiderato in molte patologie (infezione da HIV, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, neoplasie, ecc.). La risposta terapeutica ottimale viene, infatti, spesso ottenuta attraverso l’azione sinergica/additiva di più molecole che agiscono con meccanismi d’azione diversi, oppure sfruttando l’effetto “potenziante” o “*booster*” di un farmaco su un altro (ben noto nel campo dell’HIV è l’effetto di ritonavir e cobicistat sul metabolismo e sulla biodisponibilità degli inibitori della proteasi o di elvitegravir) [7]. È altrettanto innegabile, però, che il notevole aumento del numero di farmaci assunti da ciascun paziente abbia determinato negli ultimi anni un aumento esponenziale nel numero di interazioni farmacologiche, spesso associate a comparsa di reazioni avverse di tipo iatrogeno anche gravi [8, 9]. Oltre al numero di farmaci, il rischio di reazioni avverse conseguenti a DDI aumenta in presenza di farmaci con basso indice terapeutico, in particolari categorie di pazienti e/o condizioni cliniche (anziani, immunodepressi, ricoverati in terapia intensiva, con insufficienza degli organi emuntori, ecc.), o qualora vi sia una spiccata variabilità individuale nella risposta ai farmaci per fattori genetici [10]. Conoscere i meccanismi alla base delle interazioni farmacologiche è fondamentale per una corretta gestione del paziente con infezione da HIV in politerapia.

Meccanismi alla base delle interazioni farmaco-farmaco

Per interazione tra farmaci si intende qualsiasi fenomeno o processo in cui due o più molecole agiscono l’una sull’altra. Potenzialmente, questo processo si può presentare ogni qual volta vengano somministrati ad un paziente due o più farmaci.

Due o più farmaci possono interagire attraverso tre meccanismi principali: interazione chimico-fisica, interazione farmacocinetica e interazione farmacodinamica.

Le **interazioni chimico-fisiche** vengono anche definite dirette perché alcuni farmaci possono direttamente interferire (o reagire) con altri a causa delle proprietà chimico-fisiche delle due sostanze. Un esempio di interazione di questo tipo, nel contesto dell’infezione da HIV, riguarda gli integratori a base di calcio, alluminio, magnesio o ferro che interferiscono con l’assorbimento degli inibitori dell’integrasi per reazioni di chelazione [11].

Le **interazioni farmacocinetiche** che hanno come meccanismo di base la capacità di una molecola di interferire con i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo o eliminazione di un altro farmaco, rappresentano le DDI più studiate e conosciute in ambito clinico. Le più frequenti coinvolgono il metabolismo dei farmaci attraverso meccanismi di inibizione o induzione degli enzimi metabolizzanti (**Tabella 1**) e sono quelle più facilmente prevedibili su base teorica: nello specifico, in presenza di un inibitore enzimatico aumenterà la biodisponibilità ed eventualmente il rischio di tossicità del farmaco concomitante, mentre in presenza di induttori enzimatici potrà aumentare il rischio di fallimento terapeutico. Lo scenario è esattamente opposto se il farmaco concomitante è un profarmaco la cui attivazione è mediata da enzimi che possono risentire dell’effetto di inibitori o induttori: per esempio, la produzione del metabolita attivo di clopidogrel, mediata dall’azione dei citocromi CYP2C19 e CYP3A4, può essere inibita da ritonavir (con conseguente annullamento dell’azione antiaggregante piastrinica) [12], o indotta da efavirenz (con conseguente aumento dell’attività antiaggregante piastrinica) [13]. Risulta, invece, più difficile prevedere le implicazioni di una interazione che coinvolga due o più farmaci che siano tutti substrati per lo stesso *pathway* metabolico. In questo caso il farmaco più affine all’enzima metabolizzante, o quello presente in maggior quantità, verrà metabolizzato preferenzialmente, determinando un accumulo significativo del farmaco concomitante e un aumento della sua tossicità dose-relata.

Tabella 1 Fattori di rischio per interazioni farmacologiche potenzialmente rilevanti.

Fattori di rischio	Implicazioni cliniche
Utilizzo di farmaci con in comune le stesse vie metaboliche	I farmaci possono competere per lo stesso enzima deputato al metabolismo: il farmaco più affine o presente in maggiore concentrazione verrà metabolizzato preferenzialmente, aumentando il rischio di accumulo e tossicità del farmaco non metabolizzato
Utilizzo di induttori/inibitori enzimatici	L'utilizzo di queste sostanze altera significativamente il metabolismo o la biodisponibilità dei farmaci concomitanti, con effetti rilevanti sul profilo di efficacia/tossicità
Numero di farmaci assunti	All'aumentare del numero di farmaci aumenta il rischio di possibili interazioni
Durata della terapia con farmaci interagenti	All'aumentare della durata della terapia si può manifestare un aumento esponenziale dell'effetto di una interazione (effetto accumulo)
Paziente "fragile" (anziano, pediatrico, in terapia intensiva, gravidanza, ecc.)	La farmacocinetica di diversi farmaci cambia significativamente nei pazienti fragili, rendendo meno prevedibile l'effetto di un'interazione farmacologica
Obesità o malnutrizione	Queste condizioni possono determinare alterazioni significative nell'assorbimento o nella distribuzione di diversi farmaci, rendendo meno prevedibile l'effetto di un'interazione farmacologica
Presenza di patologie croniche (malattie epatiche o renali, alterazioni del tratto GI, scompenso cardiaco, ecc.)	Possibile alterazione significativa della farmacocinetica dei farmaci potenzialmente interagenti
Utilizzo di farmaci con indice terapeutico ristretto	Piccole modifiche nella biodisponibilità di questi farmaci possono determinare alterazioni rilevanti nel profilo di tossicità/efficacia
Background genetico sfavorente	Soggetti portatori di varianti alleliche in geni coinvolti nel metabolismo/trasporto dei farmaci possono manifestare interazioni farmacologiche non prevedibili a priori, talvolta con effetti opposti all'atteso teorico

Negli ultimi anni, molta attenzione è stata rivolta anche alle interazioni farmacocinetiche che riguardano le proteine transmembrana che agiscono da *carrier* di diversi farmaci [14]. Oggi si conoscono decine di *carrier* diretti che possono favorire l'ingresso di xenobiotici all'interno della cellula (come il trasportatore OCT2, *organic cation transporter 2*, coinvolto nell'eliminazione renale di metformina, la cui attività può essere inibita dall'inibitore dell'integrasi di HIV, dolutegravir [15]) oppure impedire l'accumulo di un farmaco nella cellula (come la glicoproteina P, *carrier* inverso che limita l'assorbimento intestinale di molti farmaci tra cui la digossina, che può essere inibito da calcio-antagonisti, antipsicotici, ecc. [16]).

Le **interazioni farmacodinamiche** possono, invece, riguardare l'attività combinata (sinergica, agonista o antagonista) di due o più molecole sullo stesso *target* farmacologico (per esempio l'azione terapeutica del naloxone nell'inibire i sintomi da *overdose* da morfina, o l'associazione di due analoghi nucleosidici per bloccare l'enzima trascrittasi inversa di HIV) oppure su *target* separati (per esempio l'utilizzo combinato di due diuretici che agiscono su tratti differenti del nefrone o la terapia antiretrovirale che agisce bloccando diversi enzimi specifici del virus). Solitamente, tali interazioni possono essere potenzianti o inibitorie e sono di grande significato clinico. Più specificatamente, l'effetto di un'interazione si definisce *additivo* nel caso in cui il risultato finale corrisponda alla somma degli effetti dei singoli farmaci; l'interazione viene, al contrario, definita *sinergica* quando la risposta dei due (o più) farmaci co-somministrati risulta superiore alla somma dei loro singoli effetti [17]. L'*antagonismo* implica, invece, che l'intensità della risposta di un farmaco venga ridotta in seguito all'assunzione di un secondo farmaco: l'antagonismo può essere di tipo recettoriale (il farmaco antagonista si lega al recettore impedendo all'agonista di produrre i propri effetti terapeutici, come nel caso di naloxone utilizzato per antagonizzare gli effetti della morfina) o di tipo funzionale (quando due farmaci determinano effetti opposti sullo stesso parametro funzionale, come nel caso dell'insulina e dei glucocorticoidi con effetti opposti sul controllo della glicemia).

La rilevanza clinica delle interazioni farmacologiche

Sebbene le interazioni farmacologiche siano una problematica rilevante, le evidenze disponibili sono talvolta inadeguate. Tra le diverse criticità, va segnalato che la maggior parte della letteratura scientifica al riguardo si basa sullo studio delle interazioni potenziali, ossia di quelle interazioni che possono essere prevedibili a priori a partire dalle proprietà farmacologiche note dei farmaci implicati ma che non necessariamente hanno poi determinato un problema clinico per i pazienti esposti ai farmaci in questione.

Lo studio delle interazioni tra farmaci costituisce un capitolo molto complesso della farmacologia clinica. Purtroppo, la maggior parte delle informazioni prodotte durante lo sviluppo di un farmaco sono poco utili per determinare la rilevanza clinica delle stesse. Inoltre, le condizioni in cui normalmente le interazioni tra farmaci vengono studiate solo raramente corrispondono al contesto clinico in cui, una volta commercializzato, il farmaco verrà utilizzato. La maggior parte delle conoscenze sull'uomo proviene o da modelli sperimentali o da studi su volontari sani, in cui i farmaci vengono somministrati in dose unica e in situazioni molto diverse dalla realtà clinica di tutti i giorni [5]. Ulteriori criticità derivano, anche, dal fatto che la maggior parte della letteratura scientifica al riguardo si basa sullo studio delle DDI potenziali, ossia di quelle interazioni che possono essere prevedibili a priori a partire dalle proprietà farmacologiche note dei farmaci implicati ma che non necessariamente determinano un problema clinico per i pazienti esposti ai farmaci in questione. Infatti, la definizione adottata dagli enti regolatori (EMA, FDA) per valutare l'entità di una interazione farmacologica si fonda sull'esistenza di una relazione lineare tra il dato farmacocinetico e l'*outcome* clinico, relazione che è stata documentata solo per una minoranza di farmaci, senza tenere conto dell'indice terapeutico dei farmaci studiati. Per esempio, un farmaco viene definito un inibitore rispettivamente non significativo, debole, moderato o forte (e la DDI di importanza non rilevante, bassa media o rilevante) in base a quanto esso aumenta l'AUC del farmaco concomitante (**Tabella 2**).

Tabella 2 Sistema di valutazione della rilevanza di un'interazione farmacologica utilizzato dagli enti regolatori (a titolo esemplificativo viene presentato il sistema di valutazione per un farmaco potenziale inibitore enzimatico; lo stesso concetto si applica anche per farmaci induttori).

AUC farmaco + inibitore /AUC farmaco da solo	Valutazione del farmaco inibitore
<1.25	Farmaco non induttore
1.25 – 2	Debole inibitore enzimatico
2 – 5	Moderato inibitore enzimatico
>5	Forte inibitore enzimatico

AUC: area sotto la curva concentrazione/tempo

Per una valutazione della rilevanza clinica delle interazioni si può fare riferimento, in maniera critica, alle fonti di informazione disponibili, quali per esempio la scheda tecnica del farmaco, siti internet dedicati oppure database computerizzati specifici (**Tabella 3**) che applicano un sistema di "rating" delle stesse o per gravità o rilevanza, o per solidità della documentazione clinica a supporto [18-20]. Questi database offrono la possibilità di valutare le interazioni tra più principi attivi prescritti contemporaneamente e forniscono un giudizio sulla gravità dell'interazione, sui possibili effetti indesiderati, sui parametri da monitorare per ridurre il rischio di eventi avversi e sul comportamento clinico da adottare in caso di co-somministrazione, suggerendo ad esempio la sospensione di uno dei due farmaci, la modifica di una dose o l'utilizzo di un farmaco alternativo. Alcuni strumenti forniscono, inoltre, un giudizio sulla documentazione a supporto delle evidenze disponibili.

HIV drug interactions [18] è lo strumento dedicato in maniera specifica a trattare le interazioni tra i farmaci utilizzati nell'infezione da HIV e i farmaci co-somministrati per eventuali comorbidità. Sebbene questi strumenti presentino alcuni limiti e spesso sia difficile cogliere i segnali più importanti, non vi è dubbio che rappresentano, se utilizzati correttamente, un utile supporto per il medico nel discriminare le interazioni di maggiore rilevanza clinica. In questo processo di valutazione non si deve poi dimenticare che la malattia stessa può mascherare o modificare le manifestazioni di una interazione e che esiste una spiccata variabilità individuale nella risposta ai farmaci per fattori genetici o ambientali, oltre al fatto che l'effetto di un farmaco non è facilmente controllabile e, salvo poche eccezioni, non può venire misurato quantitativamente.

Tabella 3 Elenco di alcune banche dati WEB gratuite per la verifica delle possibili interazioni tra farmaci.

Link web	Note
https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb	Banca dati dedicata alla valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano attraverso un approccio di valutazione delle terapie che tiene in considerazione diversi aspetti della farmacologia geriatrica (richiede iscrizione gratuita individuale)
https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker	Banca dati "generalista", che include anche prodotti OTC, alcuni fitoterapici e integratori
https://www.hiv-druginteractions.org	Banca dati dedicata alla verifica delle interazioni tra antiretrovirali e antiretrovirali (HIV) e tra antiretrovirali e non antiretrovirali
https://www.hep-druginteractions.org	Banca dati dedicata alla verifica delle interazioni tra antivirali e antivirali (HCV) e tra antivirali e non antivirali
http://www.drugs.com/drug_interactions.html	Banca dati "generalista"
https://cancer-druginteractions.org/checker	Banca dati dedicata alla verifica delle interazioni tra antitumorali e antitumorali, e tra antitumorali e non antitumorali
http://healthlibrary.uchospitals.edu/Library/DrugReference/DrugInteraction/	Banca dati "generalista"
https://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm	Banca dati "generalista"
https://stahlonline.cambridge.org/drug_interaction.jsf?page=drugDetails	Banca dati "generalista" con un focus particolare ai farmaci attivi sul sistema nervoso centrale

Va sempre poi ricordato che il rischio di interazioni tra farmaci è direttamente proporzionale al numero di farmaci assunti [8, 9] e che le interazioni più frequenti riguardano in particolare i farmaci di uso più comune (per esempio i farmaci per le malattie cardiovascolari o per i disturbi neuropsichici, quali depressione, ansia e insonnia), o quelli assunti cronicamente (per esempio i contraccettivi orali, gli anticoagulanti, gli antidepressivi/ansiolitici, gli antipertensivi, le statine e, ovviamente, gli antiretrovirali) [21-27].

L'incidenza delle interazioni clinicamente rilevanti è molto difficile da valutare e i pochi studi disponibili danno risultati spesso contrastanti o difficilmente confrontabili. La trasferibilità, quindi, dell'importanza delle interazioni alla pratica medica quotidiana è di difficile interpretazione e si rende sempre di più necessario recuperare e produrre informazioni sulle interazioni attese così come su quelle inattese.

Il deprescribing

Per deprescribing si intende il processo di sospensione o diminuzione di un farmaco inappropriato, da parte di un professionista sanitario, con l'obiettivo di minimizzare i rischi e migliorare i risultati clinici. Viene applicato specificatamente per migliorare i risultati clinici ed è uno strumento efficace per ridurre l'uso inappropriato dei farmaci.

Il *deprescribing* è un processo di ottimizzazione delle terapie farmacologiche finalizzato a ridurre i rischi associati all'uso di farmaci che risultano essere non/non più necessari o rischiosi per il paziente [28-30]. È, quindi, un processo di sospensione ragionata di uno o più farmaci, fortemente orientato al paziente, e che prevede due passaggi fondamentali:

1. l'identificazione della prescrizione da sospendere (es. farmaco non appropriato per le condizioni attuali del paziente o ad alto rischio di effetti indesiderati o coinvolto in interazioni potenzialmente gravi o semplicemente non più necessario);
2. la decisione terapeutica, ovvero la sospensione del farmaco (o la riduzione del suo dosaggio) seguita da un attento monitoraggio dei possibili effetti da sospensione/riduzione.

L'efficacia del *deprescribing* è legata ad un approccio individualizzato, ovvero ad una valutazione del rapporto rischio/beneficio operata per ogni farmaco su ciascun soggetto. Oltre alla valutazione delle interazioni e dei farmaci potenzialmente inappropriati, è di particolare utilità anche il coinvolgimento del paziente, che deve essere informato del motivo della sospensione e delle modalità con cui deve avvenire la stessa, al fine di limitare l'insorgenza di possibili effetti indesiderati da sospensione.

Contrariamente a quanto alcuni pensano, il *deprescribing* non nega un trattamento efficace, ma è un intervento positivo che richiede decisioni condivise, il consenso del paziente e una stretta osservazione clinica. In tal modo si può modificare l'incidenza di eventi avversi, alleviando gli effetti negativi della politerapia non solo in termini di singolo farmaco, ma anche del rischio cumulativo derivato da molteplici interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche.

Nel contesto dell'infezione da HIV, le nuove strategie terapeutiche che prevedono l'utilizzo di due farmaci antiretrovirali invece dello standard di trattamento a tre farmaci rappresentano un'opportunità terapeutica interessante di *deprescribing* in termini di risparmio di costi ma soprattutto di tossicità (evitando una molecola potenzialmente tossica). I recenti studi eseguiti con combinazioni di dolutegravir/rilpivirina e dolutegravir/lamivudina hanno dimostrato un'ottima risposta clinica (in termini di efficacia e tollerabilità) sia nella fase di mantenimento/ottimizzazione sia in quella di induzione, fornendo un solido razionale come base del cambio di paradigma terapeutico nella terapia del paziente HIV (non più regimi a tre farmaci ma a due) [31, 32].

L'ambulatorio GAP

Il Poliambulatorio GAP, del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale Luigi Sacco di Milano, è stato inaugurato nel settembre 2016, con l'obiettivo di servire i pazienti sieropositivi sottoposti a trattamenti farmacologici multipli.

Per i pazienti HIV positivi in politerapia (pluritratati in terapia cronica con farmaci per patologie non necessariamente/esclusivamente di natura infettiva; pazienti con insufficienza renale e/o epatica cronica; anziani >60 anni; pazienti con condizioni cliniche predisponenti ad inadeguato dosaggio, come obesità, gravidanza, ecc.); popolazioni "speciali", ovvero pazienti di diversa etnia; donne in menopausa; ecc.; pazienti che assumono integratori o prodotti naturali; epatopatici in terapia con i nuovi farmaci antivirali) nel settembre 2016 è stato aperto presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale Luigi Sacco un ambulatorio specifico (Ambulatorio GAP - Gestione Ambulatoriale delle Politerapie), che vede la collaborazione di un infettivologo e di un farmacologo clinico, al fine di verificare l'adequazione delle associazioni tra i farmaci antiretrovirali e non e della posologia delle varie molecole che il clinico intende iniziare/continuare.

L'ambulatorio GAP è nato proprio dall'esigenza sempre più evidente di colmare la lacuna legata alla mancanza di una valutazione "globale" delle terapie assunte dai soggetti HIV-positivi e poter fornire un indispensabile ruolo di attento coordinamento dei regimi terapeutici prescritti al paziente, soprattutto in presenza di più problemi clinici e più prescrittori.

L'attività dell'ambulatorio GAP prevede:

- Raccolta dettagliata dei dati anamnestici, laboratoristici *ad hoc*, clinici e delle terapie assunte dal singolo paziente (farmaci antiretrovirali, altri farmaci, fitoterapici, integratori, ecc) al fine di verificare se vi possano essere delle potenziali interazioni farmacologiche tra le terapie assunte.
- Prescrizione di esami farmacocinetici tra quelli offerti dal Servizio di Farmacologia (**Tabella 4**), quando ritenuti opportuni, per quantificare l'entità delle interazioni farmacologiche identificate al punto precedente.
- Valutazione del rischio teorico di interazioni farmacologiche tra farmaci antiretrovirali, tra farmaci antiretrovirali e farmaci non antiretrovirali, e farmaci non antiretrovirali tra di loro, sulla base del metabolismo dei farmaci, delle evidenze scientifiche e attraverso l'utilizzo di banche dati/software specifici (www-hivdruginteractions.org, [medscape](http://medscape.com), [druginteraction checker](http://druginteractionchecker.com), ecc.).
- Verifica della reale rilevanza clinica delle interazioni farmacologiche attraverso un'attenta valutazione delle condizioni cliniche attuali e pregresse di ogni paziente e dei possibili rischi-benefici delle terapie in atto (es. farmaco non appropriato per le condizioni attuali del paziente o ad alto rischio di effetti indesiderati o semplicemente non più necessario).
- Quantificazione, per i pazienti con età maggiore di 65 anni, dell'*anticholinergic burden* mediante l'utilizzo di apposite scale.
- Scrittura di un report finale che fornisce informazioni dettagliate sulla eventuale necessità di modificare la terapia farmacologica in corso, destinato sia al medico di medicina generale sia all'infettivologo curante.

Tabella 4 Elenco dei farmaci per cui è possibile eseguire il monitoraggio terapeutico nel nostro centro.

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

*disponibile a breve; ab: anticorpi antifarmaco.

Conclusioni

L'identificazione di schemi terapeutici personalizzati per ogni singolo paziente è verosimilmente in grado di ridurre l'incidenza di eventi avversi legati alla terapia farmacologia antiretrovirale e non, pur mantenendo una adeguata risposta terapeutica ad entrambe. Ciò assume particolare rilevanza sia per quanto riguarda la salute del singolo paziente (contribuendo a prevenire/ridurre i possibili eventi avversi di tipo iatrogeno secondari ad interazioni farmacologiche non considerate, all'utilizzo di una posologia non corretta o di un farmaco non o non più indicato) sia in un quadro più generale per la collettività nell'ambito di un contenimento della spesa sanitaria, grazie alla razionalizzazione dei trattamenti nel singolo paziente.

Bibliografia

- [1] Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 17-25.
- [2] Harrison, KM, Song, R, and Zhang, X. Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 124-130.
- [3] McManus, H, O'Connor, CC, Boyd, M et al. Long-term survival in HIV positive patients with up to 15 years of antiretroviral therapy. *PLoS One* 2012;7: e48839.
- [4] Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013; 30: 613-628.
- [5] Caccia S, Garattini S, Pasina S, Nobili A. Predicting the clinical relevance of drug interactions from pre-approval studies. *Drug Safety* 2009; 32: 1017-1039.
- [6] Roberts AG, Gibbs ME. Mechanisms and the clinical relevance of complex drug-drug interactions. *Clin Pharmacol* 2018; 10: 123-134.
- [7] Renjifo B, van Wyk J, Salem AH, et al. Pharmacokinetic enhancement in HIV antiretroviral therapy: a comparison of ritonavir and cobicistat. *AIDS Rev* 2015; 17: 37-46.
- [8] Johnell, K., Klarin, I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly. *Drug-Safety* 2007; 30: 911-918.
- [9] Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000; 38: 504-513.
- [10] Bjerrum L, Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. *Eur J Gen Pract* 2008; 14: 23-29.

- [11] Song I, Borland J, Arya N, et al. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 490-496.
- [12] Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105: 219-228.
- [13] Jiang F, Desta Z, Shon JH, et al. Effects of clopidogrel and itraconazole on the disposition of efavirenz and its hydroxyl metabolites: exploration of a novel CYP2B6 phenotyping index. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 244-253.
- [14] Muller F, Fromm MF. Transporter-mediated drug-drug interactions. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 1017-1037.
- [15] Song IH, Zong J, Borland J, et al. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72: 400-407.
- [16] Ledwith KV, Roberts AG. Cardiovascular ion channel inhibitor drug-drug interactions with P-glycoprotein. *AAPS J* 2017; 19: 409-420.
- [17] Meredith PA, Elliott HL. An additive or synergistic drug interaction: application of concentration-effect modeling. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 708-714.
- [18] Liverpool website (www.hiv-druginteractions.org)
- [19] *INTERCheck WEB* (<https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb>)
- [20] Drug Interaction Checker (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>)
- [21] Corsini A, Bellosta S. Drug-drug interaction with statins. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008; 1: 105-113. doi:10.1586/17512433.1.1.105
- [22] Gervasoni C, Formenti T, Cattaneo D. Management of polypharmacy and drug-drug interactions in HIV patients: a 2-year experience of a multidisciplinary outpatient clinic. *AIDS Rev*. 2019; 21: 40-49.
- [23] Cattaneo D, Riva A, Columpsi P, et al. Dosing of dolutegravir in TB/HIV coinfecting patients on rifampicin: twice is (always) better than once. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; 84: e17-e20.
- [24] Cattaneo D, Baldelli S, Cozzi V, et al. Drug-drug interactions between antiretrovirals and carbamazepine/oxcarbazepine: a real-life investigation. *Ther Drug Monit* 2020; 42: 330-334.
- [25] Cattaneo D, Baldelli S, Giacomelli A, et al. Assessment of antiepileptic drug concentrations in HIV-infected versus HIV-negative patients: a retrospective analysis. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 1345-1350.
- [26] Cattaneo D, Baldelli S, Resnati C, et al. Evaluation of the concentrations of psychotropic drugs in HIV-infected versus HIV-negative patients: Potential implications for clinical practice. *World J Biol Psychiatry* 2018: 1-7.
- [27] Cattaneo D, Formenti T, Astuti N, et al. How relevant are the drug-drug interactions between antiretroviral boosted-based regimens and calcium channel blockers in real life? *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2271-2273.
- [28] Steinman MA, Landefeld CS. Overcoming inertia to improve medication use and deprescribing. *JAMA* 2018; 320: 1867-1869.
- [29] Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 827-834.
- [30] Jansen J, Naganathan V, Carter SM et al. Too much medicine in older people? Deprescribing through shared decision making. *BMJ* 2016; 353: l289.
- [31] Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393: 143-155.
- [32] Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018; 391: 839-849.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

USO DI INIBITORI DI POMPA E RISCHIO DI ESITI AVVERSI DA COVID-19: UNA META-ANALISI

USE OF PROTON PUMP INHIBITORS AND RISK OF ADVERSE CLINICAL OUTCOMES FROM COVID-19: A META-ANALYSIS

Kow CS, Hasan SS.

J Intern Med, pubblicato on line il 20 ottobre 2020

Introduzione

Un recente studio ha riportato che pazienti affetti da coronavirus (COVID-19) che ricevono inibitori di pompa protonica (PPI) sono soggetti a un aumento del rischio di sviluppo di infezioni secondarie e di sindrome da distress respiratorio acuto. Infatti, l'uso di PPI potrebbe determinare un'eccessiva soppressione dell'acidità gastrica, causando una compromessa eradicazione degli agenti patogeni ingeriti, che si traduce in un aumento del rischio di infezioni secondarie. Tuttavia, nei pazienti COVID-19 l'associazione tra uso di PPI ed esiti clinici avversi, come la sindrome respiratoria acuta, non è prevedibile, in quanto precedenti studi in vitro hanno dimostrato la capacità dei PPI di bloccare la produzione di citochine pro-infiammatorie, il che è indicativo del loro potenziale di ridurre la cascata di citochine pro-infiammatorie associate al COVID-19.

Dato che pochi studi hanno affrontato questo problema, è stata realizzata una metanalisi per riassumere l'effetto complessivo dei PPI sugli esiti clinici avversi associati al COVID-19.

Metodi

Sono state eseguite ricerche bibliografiche fino al 5 settembre 2020 nei database PubMed, Google Scholar e medRxiv (*preprint repository*), per studi che hanno valutato gli esiti clinici avversi in pazienti COVID-19 esposti con PPI, rispetto ai non esposti, usando le seguenti parole chiave e termini Mesh: 'COVID-19', 'pompa protonica' e 'PPI', senza vincoli linguistici. Secondo i criteri di inclusione, gli studi dovevano aver analizzato l'uso dei PPI e il rischio di esiti clinici avversi in pazienti con COVID-19 e aver riportato misure di associazione aggiustate. Ogni articolo incluso è stato valutato in modo indipendente da due autori che hanno estratto le caratteristiche degli studi e le misure di effetto. La qualità degli studi inclusi è stata valutata con la scala Newcastle-Ottawa. L'esito di interesse era lo sviluppo di qualsiasi risultato clinico avverso associato al COVID-19. *Odd Ratio* aggiustati (*OR*), rischi relativi aggiustati e i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) di ogni studio sono stati

raggruppati in un modello a rischi casuali. Per stimare l'eterogeneità è stata usata la statistica I^2 .

Risultati e discussione

Nella metanalisi sono stati inclusi cinque studi che rispondevano ai criteri di inclusione, con un totale di 37.372 pazienti coinvolti. Tutti gli studi sono stati considerati di buona qualità, con una scala Newcastle-Ottawa Scale pari a 8. Nei cinque studi considerati non c'era uniformità nella definizione degli esiti clinici avversi. Nello studio di McKeigue et al., gli eventi clinici avversi sono stati definiti come ingresso in terapia intensiva, morte entro 28 giorni, oppure come certificato di morte con COVID-19 come causa sottostante. Nello studio di Ramachandran et al., gli eventi clinici avversi sono stati definiti come la mortalità intra-ospedaliera o l'intervento con la ventilazione meccanica. Nello studio di Lee et al., gli end point usati per definire gli esiti clinici avversi sono stati la necessità di ossigenoterapia, l'accesso alla terapia intensiva, l'intervento con la ventilazione invasiva e la morte. In entrambi gli studi di Luxenburger et al. e di Li et al., lo sviluppo di un'infezione secondaria definiva l'esito clinico negativo.

Una prima analisi effettuata sui primi tre studi ha rilevato un significativo incremento della probabilità di un decorso severo o fatale dell'infezione da COVID-19 in pazienti che facevano uso di PPI, rispetto a coloro che non ne facevano uso (*OR* 1,46; IC 95% 1,43-1,60). Nella seconda analisi è stato osservato un notevole aumento della probabilità di sviluppare un'infezione secondaria nei pazienti COVID-19 che facevano uso di PPI, rispetto ai pazienti non esposti (*OR* 2,91; 1,58-5,36). Dal momento che la soppressione della produzione di acido gastrico da parte dei PPI potrebbe determinare uno sviluppo batterico eccessivo nell'intestino, si può ipotizzare che l'aumento del rischio di un decorso grave o fatale della malattia osservato con l'uso di PPI in pazienti con COVID-19 sia anche dovuto allo sviluppo di polmonite secondaria. Comunque, dato che l'incremento del rischio di un decorso severo o fatale dell'infezione da COVID-19 è stato modesto, come si è osservato dalle dimensioni dell'effetto dell'analisi aggregata, la decisione di interrompere il trattamento con PPI si deve basare su una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio. Nonostante ciò, i risultati ottenuti da questo studio di metanalisi servono a ricordare ai medici di rivedere regolarmente in ogni paziente la necessità di continuare il trattamento di inibizione della produzione di acido gastrico con PPI.

USO DELLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E RISCHIO DI CANCRO AL SENO

USE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND RISK OF BREAST CANCER: NESTED CASE-CONTROL STUDIES USING THE QRESEARCH AND CPRD DATABASES

Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J
BMJ 2020;371:m3873

Introduzione

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) viene prescritta per alleviare i sintomi della menopausa. La TOS è usata da milioni di donne, a volte per periodi prolungati. Le preoccupazioni per gli effetti avversi, in particolare l'aumento del rischio di cancro al seno associato alla terapia, hanno tuttavia portato a una sostanziale diminuzione del suo impiego negli ultimi 17 anni.

Le attuali linee guida cliniche raccomandano l'uso della TOS per non più di cinque anni e sottolineano la necessità di acquisire maggiori informazioni sui rischi di cancro al seno associati ai differenti ormoni utilizzati.

Obiettivo dello studio era di valutare i rischi di cancro al seno associati a diversi tipi e durate della TOS.

Metodi

È stato condotto uno studio caso-controllo innestato, utilizzando i due più grandi database di assistenza primaria del Regno Unito, *QResearch* e *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) GOLD, e utilizzando i dati dell'*Hospital Episode Statistics* (HES), i dati sulla mortalità dell'*Office for National Statistics* (ONS) e i dati del registro dei tumori (solo *QResearch*). Sono stati identificati tutti i casi di tumore al seno incidente utilizzando dati della medicina generale, dei ricoveri in ospedale, della mortalità e del registro dei tumori tra il 1° gennaio 1998 e il 31 dicembre 2018. Ogni caso è stato appaiato a un massimo di cinque controlli per anno di nascita e pratica medica. Sono state anche estratte le informazioni sulle prescrizioni per tutti gli estrogeni, i progestinici e il tibolone.

Tutte le analisi sono state corrette per gli stessi fattori, ovvero quelli che potrebbero aver influito sulla decisione di un medico di prescrivere la TOS o di una donna di assumere la TOS, o quelli associati a un aumento del rischio di cancro al seno; tra questi sono stati considerati fattori legati allo stile di vita (fumo, consumo di alcol, indice di massa corporea e privazione), etnia, storia familiare di tumori e di osteoporosi, storia personale di altri tumori, menopausa precoce o tardiva, ooforectomia o isterectomia, mammografie o scansioni, sintomi della menopausa, comorbidità e farmaci concomitanti (quando nota è stata considerata anche la durata dell'esposizione).

Poiché i dati di *QResearch* e CPRD non potevano essere analizzati insieme, per tutte le analisi sono stati estratti e processati in parallelo nel modo più simile possibile.

Per calcolare le associazioni tra il rischio di cancro al seno e le diverse esposizioni alla TOS, è stata utilizzata la regressione logistica condizionale per stimare gli odds ratio (OR) con intervalli di confidenza al 95% (IC 95%).

Risultati

Complessivamente, 33.703 (34%) donne con diagnosi di tumore al seno e 134.391 (31%) controlli avevano utilizzato la TOS almeno un anno prima della data indice. Rispetto al non utilizzo, per l'utilizzo recente (entro 5 anni) e a lungo termine (per almeno 5 anni) la terapia a base di soli estrogeni e la terapia combinata estrogeni-progestinici erano entrambe associate a un aumento del rischio di cancro al seno (OR 1,15; IC 95% 1,09-1,21 e OR 1,79; 1,73-1,85, rispettivamente). Per i progestinici combinati, l'aumento del rischio è stato più alto per noretisterone (OR 1,88; 1,79-1,99) e più basso per didrogesterone (OR 1,24; 1,03-1,48). Non erano associati ad un aumento del rischio l'uso passato (oltre 5 anni prima) e a lungo termine della terapia a base di soli estrogeni e l'uso passato a breve termine di estro-progestinici. Il rischio associato all'uso passato di estro-progestinici a lungo termine, tuttavia, risultava aumentato (OR 1,16; 1,11-1,21).

Negli utilizzatori recenti di soli estrogeni, si prevedono tra i 3 (nelle donne più giovani) e gli 8 (nelle donne più anziane) casi in più ogni 10.000 anni di vita, e nelle consumatrici di estro-progestinici tra i 9 e i 36 casi in più ogni 10.000 anni di vita. Per le utilizzatrici passate di estrogeni-progestinici, i risultati suggerirebbero tra 2 e 8 casi extra ogni 10.000 anni.

Discussione

Questo ampio studio osservazionale ha rilevato che l'esposizione alla maggior parte dei farmaci per la TOS è associata ad un aumento del rischio di cancro al seno. In confronto a una recente metanalisi, tuttavia, i risultati suggeriscono generalmente una lieve associazione verso un aumento del rischio tra l'uso di TOS a lungo termine e il cancro al seno, e un calo più evidente dei rischi una volta che la TOS viene interrotta. Gli aumenti di rischio erano per lo più associati a trattamenti con estro-progestinici, ma piccoli aumenti sono stati osservati anche per trattamenti con i soli estrogeni. Per tutte le durate dell'esposizione, il trattamento combinato con il più basso aumento di rischio è stato estradiolo-drogesterone. Le associazioni esposizione-rischio per tutti i tipi di trattamento dipendevano dalla durata, con nessun aumento del rischio quando questa non superava, ma con un aumento per esposizioni più lunghe a medrossiprogesterone, noretinisterone e levonorgestrel. Le associazioni erano più forti nelle donne anziane e meno evidenti nelle donne obese.

Questo studio fornisce stime più generalizzabili dei diversi rischi di cancro al seno associati a specifici componenti progestinici della TOS, confermando al contempo che non vi è alcun rischio derivante dall'uso a breve termine di estrogeni, estradiolo-drogesterone e tibolone assunti singolarmente. L'aumento della durata d'uso risulta generalmente associato a un incremento del rischio, dove tibolone ed estradiolo-drogesterone hanno mostrato un'entità inferiore del rischio. La frequenza di prescrizione per i trattamenti comprendenti didrogesterone era, tuttavia, molto più bassa rispetto a quelli con noretinisterone, medrossiprogesterone o levonorgestrel.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2018-2019

ANALISI DEI DATI REAL WORLD DEI TRATTAMENTI PER LA SCLEROSI MULTIPLA: CONFRONTO TRA TERAPIE INIETTIVE E ORALI DI PRIMA LINEA NEI PAZIENTI SEGUITI DALLA CLINICA NEUROLOGICA DELL'AZIENDA SANITARIA UNIVERSITARIA GIULIANO ISONTINA

Analysis of real world data on first line treatments for Multiple Sclerosis: comparison between injectable and oral therapies in patients followed by the Neurological Clinic of the “Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina”

Carlamaria Larosa, Chiara Roni¹

Progetto di stage svolto presso ¹Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, SC Assistenza Farmaceutica Ospedale Cattinara, Trieste

Keywords

Multiple Sclerosis,
Disease-Modifying
Therapies,
Real World Data,
Therapy Switch,
Adherence to Treatment

Abstract

Background In the last 10 years, therapeutic approach to treat Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) has totally changed and new Disease Modifying Therapies (DMT) has been rapidly developed. To date, a number of oral treatments are available. A promising improvement in the treatments of the pathology associated to a higher suitability of these drugs resulted in high interest in the clinical setting. Nonetheless, a more suitable oral drug will not necessarily translate into clinical effectiveness and safety. Data from real life clinical impact could be critical. The aim of our study is to compare oral vs injectable DMT for RRMS: posology and reasons for treatment discontinuation or therapy switch as well as medication persistence and adherence to treatment were analyzed.

Methods We have conducted a retrospective observational study on adult patients affected by RRMS. All patients were treated at Multiple Sclerosis Center of the Neurological Clinic Department of the Cattinara Teaching Hospital (Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, ASUGI, Trieste). Patients included in the study were divided into two groups: 1. all new patients receiving an injectable DMT as first line therapy prescription during the period from 01/01/2010 to 31/12/2014 (injectable group); 2. all new patients receiving an oral DMT as first line therapy prescription during the period from 01/01/2015 to 31/12/2019 (oral group). Patients enrolled in the study were identified using a health administrative database, the Business Objects Web Intelligence.

Results The analysis included 136 patients (injectable group n=73; oral group n=63). During the follow-up period, patients discontinuing DMT therapy either for switch or stop were 30 (41%) and 15 (24%) in the injectable group and in the oral group, respectively. Most relevant reasons for therapy switch/discontinuation were side effects, therapeutic ineffectiveness and patient's independent choice. An evaluation of medication persistence showed a negative trend in both groups. Moreover, in the injectable group the first 6 months of therapy seems to be critical for therapy suspension.

Adherence to treatment was almost high in patients of both injectable and oral group: 74% of patients treated with injectable DMT were adherent to the prescribed therapy, while 94% of patients were adherent to the therapy in oral group.

Conclusion The present analysis confirms the usefulness of oral drugs in the management of RRMS and the suitability for many patients of a more comfortable and less invasive route of administration which is reflected not only in adherence to therapy but also in greater medication persistence. The adverse reactions detected in our study underline an uncertain safety profile for these drugs and highlight the importance of monitoring the risks and benefits in real world. Our study has the main limitation of the low sample size and further investigations of clinical efficacy and pharmacoeconomics aspects will be appropriate for a more complete knowledge of the opportunities offered by these drugs.

Introduzione

La Sclerosi Multipla

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica demielinizzante che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC) sostenuta da un duplice meccanismo di autoimmunità e neurodegenerazione.

La malattia è caratterizzata dalla formazione di lesioni infiammatorie acute innescate da leucociti periferici attivati, che entrano nel SNC come conseguenza di un aumento di permeabilità della barriera emato-encefalica. Il sistema immunitario attacca il SNC danneggiando la mielina (la guaina formata da lipidi e proteine che avvolge e protegge le fibre nervose) e le fibre nervose stesse. La perdita di mielina si verifica in più aree (da cui il termine "multipla") denominate placche e provoca la formazione di un tessuto cicatriziale (da cui il termine "sclerosi"). La mielina ha la funzione fisiologica di facilitare la propagazione dei segnali elettrici lungo le fibre nervose, pertanto il suo danneggiamento causa il disturbo o l'interruzione degli impulsi nervosi. Le lesioni si riscontrano tipicamente a livello della sostanza bianca del SNC. Tuttavia, recenti ricerche hanno dimostrato un danneggiamento della sostanza grigia del SNC, verosimilmente associato a meccanismi di neurodegenerazione e all'insorgenza di disabilità irreversibile.

La SM è una patologia multifocale e la formazione delle placche può presentarsi in qualsiasi area del SNC, ma generalmente le lesioni si osservano con una maggiore frequenza a livello del cervello, del nervo ottico, del midollo spinale.

Le manifestazioni cliniche possono essere molto variabili e dipendono dalla localizzazione e dall'estensione dei focolai demielinizzanti; i sintomi più diffusi sono: difficoltà motorie, disturbi visivi, problemi di coordinazione, spasticità, disturbi cognitivi, affaticamento, dolore. La qualità della vita può essere ulteriormente ridotta dalla comparsa di disturbi dell'umore, dalla ridotta capacità lavorativa e di interazione sociale. La SM è la seconda causa più comune di disabilità nei giovani adulti ed è una delle malattie croniche a maggiore impatto economico [1].

Ad oggi l'eziologia della SM non è completamente conosciuta, ma si presume che essa sia una malattia multifattoriale in cui si riconoscono fattori ambientali e fattori genetici, che interagendo tra di loro determinano la sua comparsa. La latitudine geografica è tra i fattori di rischio ambientali riconosciuti; si rileva infatti, una maggiore incidenza della malattia nei paesi a latitudine più alta e ciò potrebbe essere correlato alla minore intensità di esposizione alla luce solare. Un aumento del rischio, infatti, si riscontra nei soggetti con deficit di vitamina D, la cui produzione endogena dipende dall'esposizione ai raggi solari. Altri fattori ambientali correlati all'insorgenza della malattia sono il fumo di sigaretta, l'obesità e le infezioni virali, soprattutto da virus di Epstein-Barr. Anche la predisposizione genetica ha un ruolo significativo nell'aumentare la probabilità di contrarre la malattia [2].

La patologia colpisce maggiormente i soggetti di sesso femminile; si stima che circa

tre quarti delle persone affette da SM siano donne. Questo dato è confermato da diversi studi e ad oggi il suo significato non è conosciuto, ma sappiamo che questa è una tendenza che si riscontra comunemente nelle patologie autoimmuni [3].

La SM può insorgere a qualsiasi età, ma generalmente l'esordio clinico della malattia si osserva nel giovane adulto, tra i 20 e 40 anni di età.

I dati epidemiologici più recenti dicono che a livello mondiale circa 2,5-3 milioni di persone sono affette da SM e di queste circa 600.000 sono in Europa. La malattia colpisce oltre 122.000 persone in Italia, con una diffusione doppia nelle donne rispetto agli uomini: si stimano più di 3.400 nuovi casi l'anno, con una incidenza stimata tra 5,5 e 6 su 100.000 abitanti in Italia (12 su 100.000 per la Sardegna) [4].

La SM può esordire in due principali varianti cliniche:

1. Sclerosi Multipla Recidivante Remittente (SMRR): diagnosticata in circa l'85% dei pazienti e caratterizzata dall'alternanza di episodi acuti di malattia e periodi di parziale o completo benessere;
2. Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva (SMPP): insorge nel restante 10-15% dei pazienti e si manifesta con il progressivo peggioramento delle funzioni neurologiche per più di un anno senza remissioni. Si manifesta solitamente come un disturbo dell'andatura ed è associata con meno evidenza all'attività infiammatoria, ma piuttosto ad un processo neurodegenerativo.

Quando si manifestano sintomi neurologici senza l'evidenza radiologica di lesioni tipiche sufficienti a soddisfare i criteri per formulare diagnosi di Sclerosi Multipla, si fa riferimento alla cosiddetta "Sindrome Clinicamente Isolata" (CIS). La diagnosi di CIS non necessariamente evolve in SM conclamata, ma è associata all'aumento del rischio di un futuro sviluppo della malattia [1].

Vengono riconosciute forme particolarmente gravi, a rapida evoluzione, definite "maligne" (grave disabilità fisica e/o cognitiva sviluppata nell'arco di 5 anni; <5% dei casi) e forme ad evoluzione relativamente "benigna" (dopo vent'anni dall'esordio il paziente deambula autonomamente ed è cognitivamente integro; 10-20% dei casi). In rari casi la malattia può assumere un decorso *Progressive-Relapsing* (SMPR), caratterizzato da un'evoluzione progressiva fin dall'esordio, con crisi occasionali simili a quelle che si riscontrano nella forma recidivante-remittente; tuttavia i sintomi sono presenti anche nei periodi tra le crisi [5].

Strategie terapeutiche

Ad oggi non esistono terapie che possano risolvere definitivamente la SM, tuttavia disponiamo di diversi medicinali con cui trattare gli episodi acuti, modificare il decorso clinico della malattia o alleviare alcuni sintomi al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Nel presente studio sono analizzati i farmaci che appartengono al gruppo delle Terapie Modificanti la Malattia (*Disease Modifying Therapies*, DMT) attualmente indicati per ridurre la frequenza e la gravità delle ricadute e diminuire la progressione della disabilità. In particolare, l'analisi si focalizza sui DMT registrati per il trattamento di prima linea della SMRR: interferone β , glatiramer acetato (GA), teriflunomide e dime-tilfumarato.

DMT iniettivi

I DMT formulati per essere somministrati per via iniettiva, approvati e rimborsati in Italia per il trattamento di prima linea della SMRR, sono riassunti in **Tabella 1**.

Tabella 1 DMT di prima linea somministrati per via iniettiva.

Nome commerciale	Interferone beta-1b		Interferone beta-1a		Glatiramer acetato			
	Betaferon®	Extavia®	Avonex®	Rebif®	Copaxone® 20	Copaxone® 40	Copemyli® 20	Copemyli® 40
Anno di approvazione	1995	2008	1997	1998	2005	2015	2017	2018
Dosaggio	250 mg	250 mg	30 mg	22/44mg	20 mg	40 mg	20 mg	40 mg
Via di somministrazione	SC	SC	IM	SC	SC	SC	SC	SC
Posologia	Giorni alterni	Giorni alterni	1 v/settimana	3 v/settimana	1 v/giorno	3 v/settimana	1 v/giorno	3 v/settimana

SC=sottocute; IM=intramuscolo.

Il meccanismo d'azione di questi farmaci non è ancora del tutto chiarito. Si ritiene che gli interferoni inibiscano l'attivazione di linfociti T, diminuiscano la produzione di citochine pro-infiammatorie, riducano la permeabilità della barriera emato-encefalica e limitino la migrazione dei linfociti T nel SNC. Il GA probabilmente agisce modulando la risposta immuno-infiammatoria e producendo effetti neuroprotettivi.

Interferone β e GA hanno efficacia simile, riducendo di circa un terzo la probabilità di sviluppo di una ricaduta e diminuendo lo sviluppo di lesioni attive visibili con risonanza magnetica in un periodo compreso tra 1 e 3 anni, sia nella CIS che nella SMRR [1]. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, i principali effetti collaterali dell'interferone β , come riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), risultano uguali per tutte le formulazioni e includono: reazioni nel sito di iniezione, mal di testa, linfopenia, neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, nausea e vomito, diarrea e sindrome simil-influenzale che si manifesta nel 70% dei pazienti all'inizio del trattamento per poi attenuarsi e scomparire gradualmente; si riscontrano con minor frequenza altre reazioni severe quali ideazioni suicide, allucinazioni, depressione, disfunzione epatica con aumento dei livelli di enzimi epatici, soprattutto ALT (Alanina Aminotransferasi) e danni epatici gravi quali insufficienza epatica acuta.

Gli effetti collaterali più frequentemente associati all'uso di GA, riportati in RCP, sono reazioni che si verificano nel sito di iniezione quali eritema, dolore, formazione di noduli, edema, infiammazione, ipersensibilità e prurito.

DMT orali

I DMT formulati per essere somministrati per via orale e approvati e rimborsati in Italia per il trattamento di prima linea della SMRR sono riassunti in **Tabella 2**.

Tabella 2 DMT di prima linea somministrati per via orale.

	Teriflunomide	Dimetilfumarato
Nome commerciale	Aubagio®	Tecfidera®
Anno di approvazione	2013	2014
Dosaggio	14 mg	20 mg
Via di somministrazione	Orale	Orale
Posologia	1 v/giorno	1 v/giorno

Teriflunomide è un DMT orale assunto in mono-somministrazione giornaliera. È il metabolita attivo di leflunomide, immunosoppressore approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide. Teriflunomide esercita il suo effetto nel trattamento della SM inibendo in modo selettivo e reversibile l'enzima mitocondriale diidrorotato deidrogenasi (DHOH), necessario per la sintesi della pirimidina nelle cellule in attività proliferativa. Il medicinale è generalmente ben tollerato; gli effetti avversi più comuni riportati in RCP includono linfopenia, aumento delle transaminasi epatiche, ipertensione, nausea, diarrea e alopecia; si riportano con minore frequenza casi di neuropatia periferica (1-2%) e insufficienza renale acuta (1%).

Teriflunomide è potenzialmente teratogeno e pertanto è controindicato in gravidanza; esso è inoltre escreto nel latte materno e non può essere assunto durante l'allattamento. La molecola è caratterizzata da una lunga emivita (18-19 giorni) e per ottenere la sua completa eliminazione dall'organismo possono trascorrere da due mesi a 2 anni dalla sua sospensione.

L'azione teratogena e la lunga emivita rendono il farmaco inadatto a categorie di pazienti quali le giovani donne che potrebbero andare incontro a potenziali gravidanze, pazienti con storia di scarsa aderenza ai medicinali, soggetti affetti da disfunzione epatica o in trattamento con potenziali farmaci epatotossici.

Dimetilfumarato (DMF) è un DMT somministrato per via orale due volte al giorno. Esso agisce come profarmaco e dopo l'ingestione, a livello gastrointestinale, viene convertito nel suo metabolita attivo monometil fumarato (MMF) il quale viene eliminato attraverso la respirazione ed in parte attraverso l'escrezione renale o epatica.

Il meccanismo d'azione del DMF non è completamente noto, ma si presume che il farmaco sia in grado di attivare il fattore nucleare E2 (Nrf2) con conseguente attivazione

di una via intracellulare che porta all'aumento dell'espressione di geni che codificano per enzimi antiossidanti, con il risultato di ridurre lo stress ossidativo nei neuroni e, quindi, di avere un effetto neuroprotettivo. DMF ha un ulteriore effetto antinfiammatorio grazie all'attività di modulazione del fattore nucleare κB e alla conseguente sottoregolazione delle citochine pro-infiammatorie a favore della produzione di citochine anti-infiammatorie.

I principali effetti collaterali riportati in RCP sono sintomi gastrointestinali (nausea, dolore addominale, diarrea) e sintomi di flushing, generalmente autolimitanti (in circa il 30% degli individui hanno durata di circa una settimana e sono mitigati dall'uso di aspirina o dall'assunzione di DMF con il cibo). Tuttavia, con l'uso di DMF si osserva frequentemente la comparsa di linfopenia persistente ed è raccomandato un regolare monitoraggio.

Obiettivi

Negli ultimi 10 anni l'approccio terapeutico per il trattamento della SMRR è radicalmente cambiato anche a seguito del rapido sviluppo di nuovi DMT. In particolare, l'introduzione di trattamenti orali con dimostrata efficacia ha generato un grande interesse per l'opportunità di disporre di una via di somministrazione più comoda rispetto a quella iniettiva. Le nuove terapie orali rappresentano un'alternativa attraente e adeguata in diverse situazioni, ma sostenere una scelta terapeutica solo per la convenienza della via di somministrazione non è raccomandabile. Inevitabilmente in questi anni abbiamo assistito ad una riduzione dell'uso di DMT iniettivi a favore di un crescente uso di DMT orali, per i quali però disponiamo di pochi dati di sicurezza relativamente all'uso nella pratica clinica che, come sappiamo, presenta condizioni diverse da quelle che si realizzano nel contesto controllato degli studi clinici. Con il presente studio si vuole arricchire la conoscenza su tali farmaci, raccogliendo dati e informazioni ottenute dall'esperienza d'uso nella *real life*.

L'obiettivo dello studio è quello di confrontare le terapie DMT iniettabili e orali di prima linea indicate per la SMRR in termini di:

- sicurezza delle terapie, focalizzando l'analisi sugli eventuali switch farmacologici e sospensioni di terapia;
- persistenza del paziente in terapia;
- aderenza del paziente alla terapia.

Metodi

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo sui pazienti adulti afferenti al Centro Sclerosi Multipla della SC Clinica Neurologica dell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Ospedale di Cattinara, Trieste.

Per individuare il campione della popolazione oggetto dell'analisi è stato utilizzato il database Business Objects Web Intelligence, che consente l'interrogazione e l'analisi dei dati nell'ambito del sistema di Data Warehouse della regione Friuli Venezia Giulia. Al suo interno sono inseriti, tra gli altri, flussi amministrativi relativi all'assistenza sanitaria (ad esempio schede di dimissione ospedaliera) e farmaceutica (erogazioni di medicinali). Attraverso il database sono stati estratti i dati anagrafici degli assistiti, la terapia dispensata (con il dettaglio del principio attivo, dosaggio, forma farmaceutica, classe ATC, nome commerciale del medicinale, codice di autorizzazione all'immissione in commercio), la quantità erogata con il dettaglio della data e la spesa associata. Le informazioni sulle motivazioni di eventuale switch o sospensione sono state ottenute dall'analisi delle cartelle cliniche informatizzate, il cui accesso è stato limitato alle cartelle dei pazienti che hanno rilasciato il consenso al trattamento dei dati.

I soggetti inclusi nello studio rispondono ai seguenti criteri di inclusione:

- diagnosi di Sclerosi Multipla Recidivante Remittente (SMRR) formulata secondo i criteri di McDonald revisione del 2010 [6];
- primo avvio di terapia con DMT di prima linea a formulazione iniettiva nel periodo compreso tra il 01/01/2010 e il 31/12/2014;
- primo avvio di terapia con un DMT di prima linea a formulazione orale nel periodo compreso tra il 01/01/2015 al 31/12/2019;
- età maggiore di 18 anni.

I pazienti così reclutati sono stati distinti in due gruppi di studio definiti dalla terapia farmacologica prescritta:

- “Gruppo iniettivi”: pazienti che nel periodo compreso tra il 01/01/2010 al 31/12/2014 hanno iniziato il trattamento della SMRR con DMT di prima linea a somministrazione sottocutanea o intramuscolare (REBIF®, AVONEX®, BETAFERON®, COPAXONE®);
- “Gruppo orali”: pazienti che nel periodo compreso tra il 01/01/2015 al 31/12/2019 hanno iniziato il trattamento della SMRR con DMT di prima linea a somministrazione orale (TECFIDERA®, AUBAGIO®).

La scelta del periodo di osservazione per i due gruppi è legata all'introduzione dei DMT orali presso l'azienda sanitaria, che è avvenuta a gennaio 2015.

Sono stati esclusi i pazienti trasferiti o seguiti presso altri istituti o altre strutture ospedaliere nel periodo di osservazione.

Per l'analisi sono state prese in considerazione le seguenti variabili demografiche e cliniche:

- sesso;
- data di nascita;
- per ciascuna terapia: data di prima erogazione, numero di confezioni e unità posologiche erogate nel periodo di osservazione, data e causa dell'eventuale sospensione o switch ed eventuale seconda terapia erogata.

Per la valutazione della persistenza terapeutica dei pazienti, ciascun gruppo di studio è stato suddiviso in ulteriori 5 sottogruppi (6 mesi, 12 mesi, 24 mesi, 36 mesi e 48 mesi di osservazione) in funzione dell'effettivo periodo di osservazione di ciascun paziente (legato al momento di avvio della prima terapia con DMT all'interno dei 5 anni complessivi osservati). In ciascun sottogruppo è stato rilevato il numero di pazienti che ha interrotto la terapia nell'intervallo osservato rispetto al totale dei pazienti osservati nello specifico sottogruppo.

Il periodo complessivo di osservazione per ciascun paziente è stato ottenuto come differenza tra la data di fine terapia (o fine del periodo di osservazione per i pazienti che hanno continuato la terapia per tutto il periodo di osservazione) e la data di prima erogazione. La data di fine terapia è stata calcolata come data di ultima erogazione +60 giorni, dato che la farmacia ospedaliera effettua erogazioni pari a 2 mesi di trattamento.

La persistenza alla terapia è stata calcolata considerando il periodo di tempo compreso tra prima erogazione e ultima erogazione più 60 giorni, quindi esprime il tempo totale in cui il paziente è rimasto in terapia durante l'osservazione.

L'aderenza terapeutica è definita dall'OMS come il grado in cui il paziente segue le raccomandazioni del medico riguardanti le dosi, i tempi e la frequenza dell'assunzione del farmaco per l'intera durata della terapia.

Nel presente studio, per valutare l'aderenza alla terapia farmacologica è stato necessario fare delle assunzioni: i flussi di dati utilizzati per rilevare l'erogazione dei medicinali registrano la dispensazione delle confezioni e tale dato è stato ritenuto sovrapponibile all'assunzione reale della terapia stessa. Sono stati considerati “aderenti” i pazienti che hanno ricevuto un numero di unità posologiche sufficiente a coprire un periodo $\geq 80\%$ del periodo complessivo di osservazione, secondo la posologia descritta in scheda tecnica.

Il confronto tra gruppi di dati è stato effettuato utilizzando il test non parametrico di Spearman. La relazione tra gruppi di variabili è stata calcolata con una regressione lineare semplice. La significatività statistica è stata definita per $p < 0,05$.

L'analisi statistica è stata eseguita con il software SPSS versione 24 per Windows.

Risultati

Sono stati inclusi 136 pazienti seguiti dal Centro Sclerosi Multipla della Clinica Neurologica dell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Ospedale di Cattinara, Trieste; di questi, 73 (57%) sono stati trattati con DMT in formulazione iniettiva (“gruppo iniettivi”) e 63 (43%) con DMT in formulazione orale (“gruppo orali”).

Le caratteristiche demografiche dei pazienti sono riportate in **Tabella 3**, mentre la **Tabella 4** descrive la distribuzione dei pazienti per sesso e per terapia prescritta.

Tabella 3 Caratteristiche demografiche dei pazienti inclusi nello studio.

Caratteristiche	Pazienti totali N=136	GRUPPO INIETTIVI N=73	GRUPPO ORALI N=63
Maschi, n (%)	46 (34)	23 (31)	23 (36)
Femmine, n (%)	90 (66)	50 (69)	40 (64)
Età media all'avvio di terapia (SD)	38,5 (±10,8)	39,0 (±10,6)	38,0 (±10,1)
Tra 18 e 30 anni, n (%)	36 (26)	20 (27)	16 (25)
Tra 31 e 40 anni, n (%)	38 (28)	18 (25)	20 (32)
Tra 41 e 50 anni, n (%)	49 (36)	27 (37)	22 (35)
Tra 51 e 60 anni, n (%)	9 (7)	5 (7)	4 (6)
Oltre 80 anni, n (%)	4 (3)	3 (4)	1 (2)

Tabella 4 Dettaglio delle terapie prescritte nel “gruppo iniettivi” e nel “gruppo orali”.

GRUPPO INIETTIVI	Pazienti	Femmine	Maschi
Avonex®, n (%)	21 (29)	14 (28)	7 (30)
Betaferon®, n (%)	9 (12)	7 (14)	2 (9)
Copaxone, n (%)	22 (30)	16 (32)	6 (26)
Rebif®, n (%)	21 (29)	13 (26)	8 (35)
Totale	73	50	23
GRUPPO ORALI	Pazienti	Femmine	Maschi
Aubagio®, n (%)	11 (17)	7 (17)	4 (17)
Tecfidera®, n (%)	52 (83)	33 (83)	19 (83)
Totale	63	40	23

I pazienti che hanno interrotto la terapia sia per switch terapeutico che per sospensione sono stati 30 (41%) nel “gruppo iniettivi” e 15 (24%) nel “gruppo orali”, durante il periodo di osservazione (**Figura 1**).

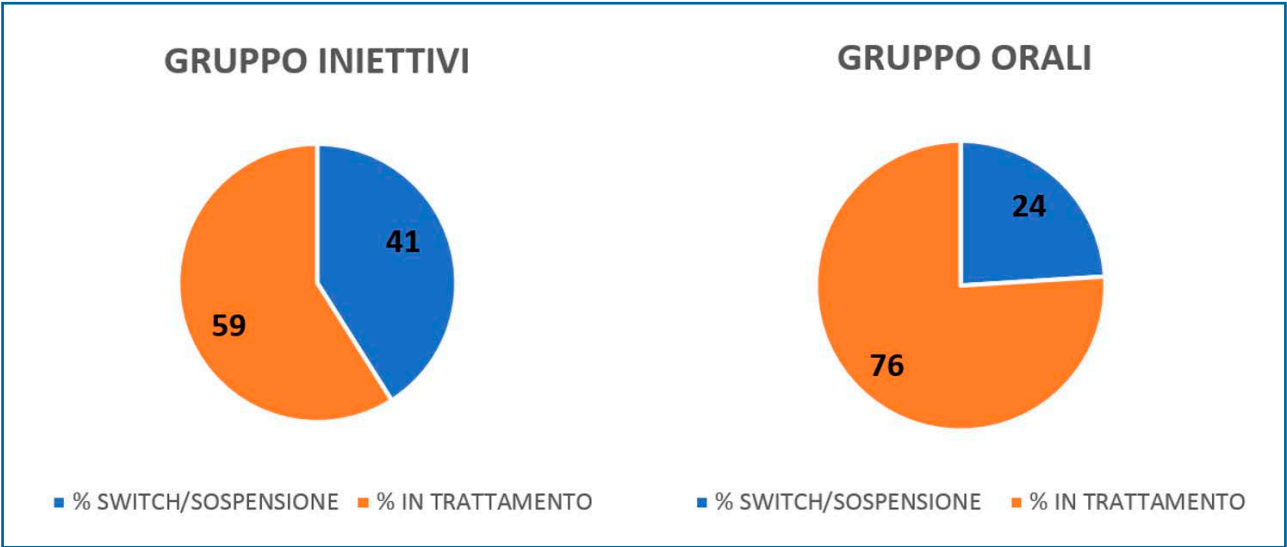


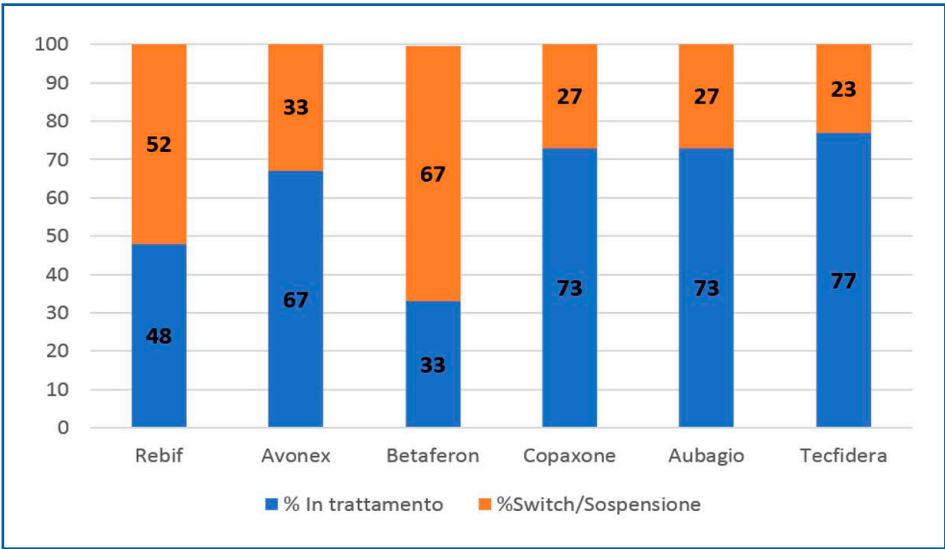
Figura 1 Confronto tra la percentuale di pazienti che interrompono la terapia e la percentuale di pazienti che rimangono in trattamento durante il periodo di osservazione.

In particolare, i pazienti che sospendono la terapia per passare ad un nuovo DMT (switch) sono il 20,5% nel “gruppo iniettivi” e il 19,0% nel “gruppo orali”; i pazienti che sospendono per interrompere definitivamente la terapia con DMT sono il 20,5% nel “gruppo iniettivi” e il 4,8% nel “gruppo orali” (**Tabella 5**). Il dettaglio per ciascun DMT incluso nello studio è riportato in **Figura 2**.

Tabella 5 Confronto tra switch e sospensioni di terapia nel “gruppo iniettivi” e nel “gruppo orali”.

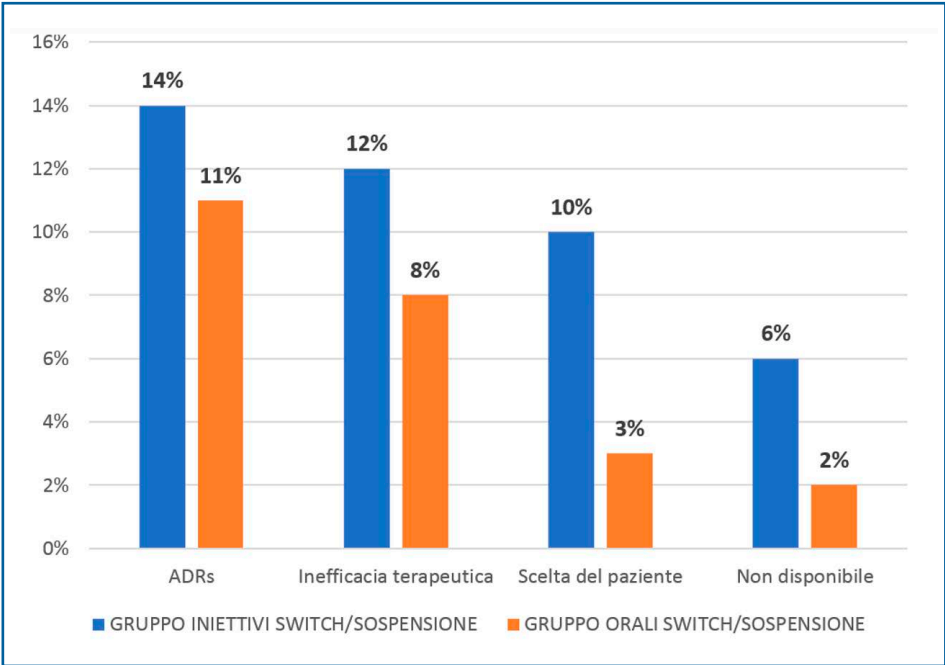
	GRUPPO INIETTIVI	GRUPPO ORALI
Switch terapeutico, n (%)	15 (20,5)	12 (19,0)
Sospensione terapia, n (%)	15 (20,5)	3 (4,8)
Totale pazienti	73	63

Figura 2 Confronto tra percentuale di pazienti che interrompono la terapia (switch/sospensione) e percentuale di pazienti che restano in terapia per ogni DMT incluso nello studio.



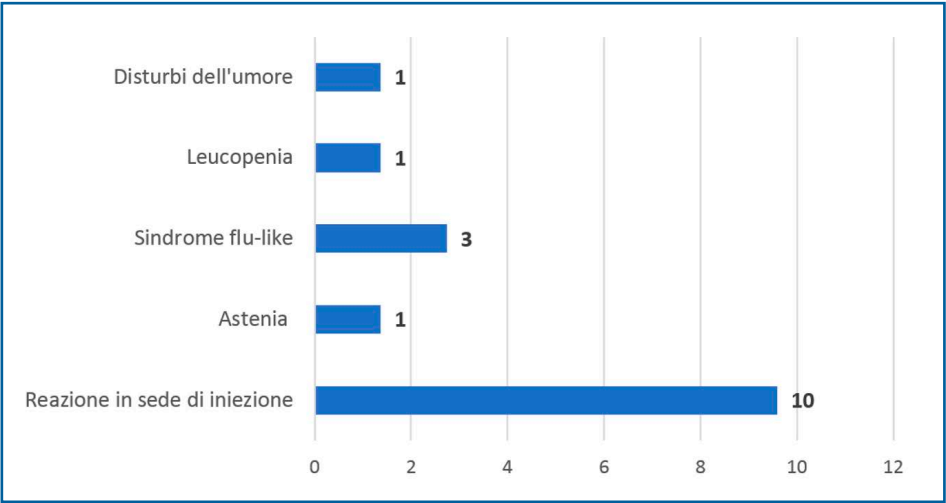
Le motivazioni che hanno portato a switch terapeutico o sospensione della terapia sono state le seguenti: insorgenza di reazioni avverse al farmaco (*Adverse Drug Reactions*, ADR), inefficacia terapeutica constatata dalla progressione della malattia, decisione autonoma del paziente di sospendere il farmaco. Tali dati sono riportati in **Figura 3**.

Figura 3 Confronto tra “gruppo iniettivi” e “gruppo orali” relativamente alle motivazioni che hanno determinato l'interruzione della terapia (switch/sospensione).



Nel “gruppo iniettivi”, le principali ADR che hanno portato a switch o sospensione della terapia sono state reazioni in sede di iniezione (dolore, gonfiore, noduli; **Figura 4**). Nello specifico di ciascun DMT a formulazione iniettiva, le ADR segnalate nel periodo di osservazione sono le seguenti:

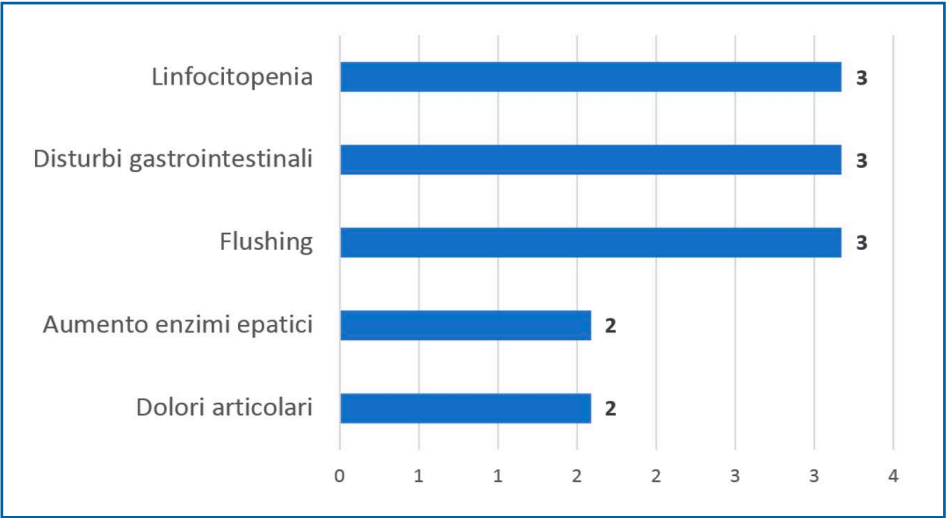
Figura 4 ADR rilevate nel “gruppo iniettivi”.



- Avonex®: reazioni in sede di iniezione;
- Betaferon®: reazioni in sede di iniezione;
- Copaxone®: disturbo dell'umore, reazione in sede di iniezione;
- Rebif®: astenia, sindrome *flu-like*, leucopenia.

Le reazioni avverse associate ai DMT orali che si sono manifestate nei pazienti osservati e che hanno portato all'interruzione della terapia sono state le seguenti: flushing, disturbi gastrointestinali (nausea e vomito), linfocitopenia (**Figura 5**).

Figura 5 ADR rilevate nel “gruppo orali”.



Si riporta in **Tabella 6** il dettaglio delle sospensioni, degli switch terapeutici e delle rispettive motivazioni per i singoli DMT analizzati nel presente studio e in **Tabella 7** i dati nei due gruppi di studio separatamente.

Tabella 6 Confronto tra i singoli DMT relativamente alle interruzioni di terapia (switch/sospensioni) e alle corrispondenti motivazioni.

GRUPPO INIETTIVI	ADR	Inefficacia	Altre motivazioni	Totale
Avonex®, n (%)	3 (4)	3 (4)	1 (2)	7 (10)
Betaferon®, n (%)	2 (3)	1 (1)	3 (4)	6 (8)
Copaxone®, n (%)	3 (4)	3 (4)	0	6 (8)
Rebif®, n (%)	3 (4)	2 (3)	6 (8)	11 (15)
GRUPPO ORALI	ADR	Inefficacia	Altre motivazioni	Totale
Aubagio®, n (%)	0	2 (3)	1 (2)	3 (5)
Tecfidera®, n (%)	7 (11)	3 (5)	2 (3)	12 (19)

Tabella 7 Motivazioni di switch terapeutico e di interruzione terapia nel “gruppo iniettivi” e nel “gruppo orali”.

GRUPPO INIETTIVI	ADR	Inefficacia	Scelta del paziente	Non disponibile
SWITCH TERAPEUTICO, n (%)	7 (10)	8 (11)	0	0
SOSPENSIONE TERAPIA, n (%)	3 (4)	1 (1)	7 (10)	4 (6)
Totale	10 (14)	9 (12)	7 (10)	4 (6)
GRUPPO ORALI	ADR	Inefficacia	Scelta del paziente	Non disponibile
SWITCH TERAPEUTICO, n (%)	6 (9)	5 (8)	0	1 (2)
SOSPENSIONE TERAPIA, n (%)	1 (2)	0	2 (3)	0
Totale	7 (11)	5 (8)	2 (3)	1 (2)

Relativamente alla scelta della seconda terapia in caso di switch, nel “gruppo iniettivi” è stato effettuato uno switch con altro DMT di prima linea in 9 pazienti (12%), mentre per 6 pazienti (8%) è stata scelta una terapia di seconda linea; nel “gruppo orali” 10 pazienti (16%) sono stati trattati con altro DMT di prima linea, mentre in 2 casi (3%) è stata avviata una terapia di seconda linea. In entrambi i gruppi è stata scelta una terapia di seconda linea solo nei casi di mancanza di efficacia del primo trattamento somministrato al paziente.

Per valutare la persistenza dei pazienti alla terapia e analizzare dopo quanto tempo dall’inizio della terapia i pazienti sono andati incontro a interruzione della stessa (sia switch che sospensione di terapia), sono stati definiti 5 periodi di osservazione (6 mesi, 12 mesi, 24 mesi, 36 mesi, 48 mesi) in funzione del momento nel quale i pazienti sono entrati nell’osservazione (data di prima erogazione) rispetto ai 5 anni considerati; in ogni sottogruppo è stato rilevato il numero di pazienti complessivamente osservati nel periodo di riferimento e il numero di pazienti che in quel periodo non interrompevano la terapia. I risultati ottenuti sono riportati in **Tabella 8**.

Tabella 8 Persistenza dei pazienti alla terapia.

GRUPPO INIETTIVI	Pazienti osservati	Pazienti rimasti in trattamento	Persistenza alla terapia (%)
6 MESI	63	33	52
12 MESI	58	28	48
24 MESI	48	22	46
36 MESI	35	14	40
48 MESI	19	5	26
GRUPPO ORALI	Pazienti osservati	Pazienti rimasti in trattamento	Persistenza alla terapia (%)
6 MESI	53	38	72
12 MESI	46	32	70
24 MESI	31	20	65
36 MESI	22	12	55
48 MESI	13	7	54

Tracciando su un grafico i valori della persistenza alla terapia espressa in percentuale in funzione del tempo di osservazione otteniamo 2 rette di tendenza relative a ciascun gruppo di studio (**Figura 6**).

Considerando l’aderenza alla terapia, il 74% dei pazienti è risultato aderente nel “gruppo iniettivi”, mentre è stato ottenuto che il 94% è stato aderente nel “gruppo orali” (**Figura 7**).

L’aderenza dei pazienti alla terapia in relazione a ciascun DMT incluso nella presente analisi è mostrata in **Figura 8**.

Figura 6 Rappresentazione della persistenza alla terapia rilevata nei due gruppi di studio in funzione del tempo di osservazione.

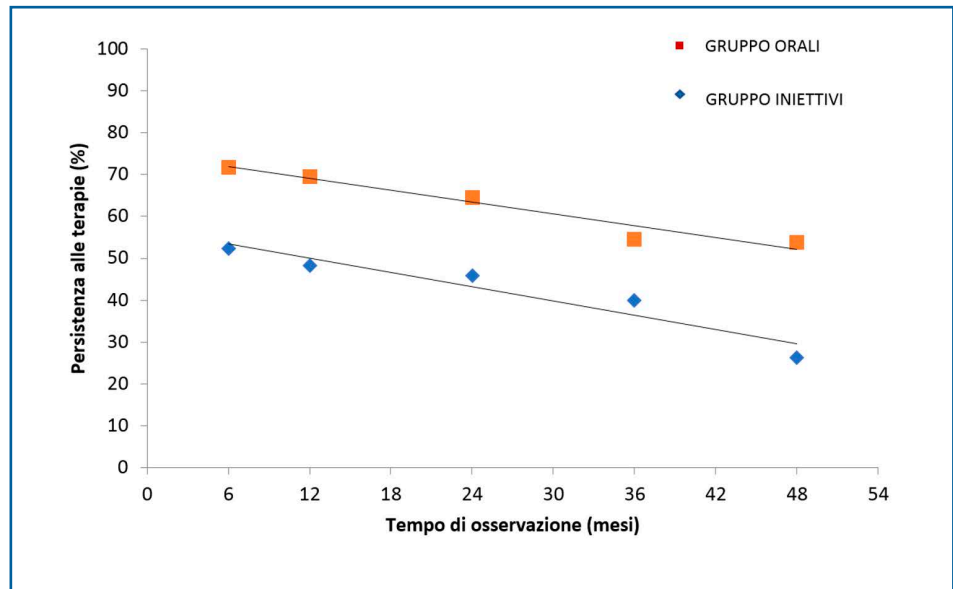


Figura 7 Confronto tra pazienti aderenti e pazienti non aderenti alla terapia nel "gruppo iniettivi" e nel "gruppo orali".

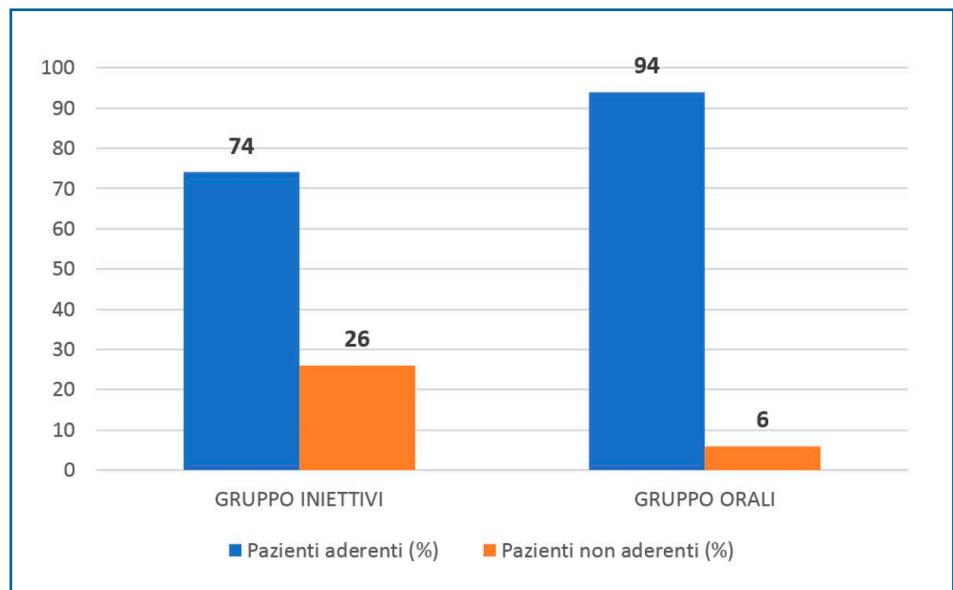
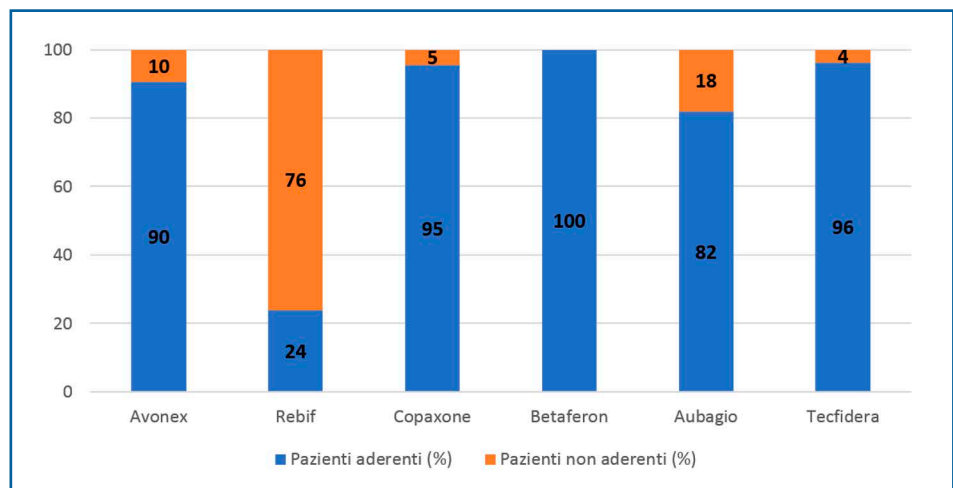


Figura 8 Confronto tra percentuale di pazienti aderenti e percentuale di pazienti non aderenti per ogni DMT.



Discussione

L'analisi dei dati del presente studio ha permesso di valutare la gestione farmacologica della RRMS alla luce dei cambiamenti terapeutici avvenuti negli ultimi 10 anni.

I gruppi di pazienti inclusi nello studio risultano omogenei per sesso ed età. L'età media del campione analizzato è coerente con l'età media di insorgenza della malattia nella popolazione generale; inoltre, in linea con quanto riportato nella letteratura, in entrambi i gruppi di studio le donne sono numericamente più rappresentate (circa il 70% dei pazienti arruolati in ciascun gruppo è di sesso femminile).

Confrontando i due gruppi di studio si evidenzia un maggior numero di switch terapeutici e sospensioni di terapia nel "gruppo iniettivi" ($p < 0,05$). Esaminando nel dettaglio questo aspetto, si può notare che nel "gruppo iniettivi" le interruzioni di terapia sono rappresentate nella metà dei casi da sospensioni definitive della terapia; questo risultato può essere spiegato valutando le motivazioni che hanno portato alla sospensione della terapia. Nel "gruppo iniettivi", infatti, le interruzioni di terapia sono frequentemente associate ad effetti collaterali legati alla via di somministrazione. Tenendo conto che nel periodo di osservazione del "gruppo iniettivi" non erano ancora in commercio i DMT orali, l'elevato numero di interruzioni con i farmaci iniettivi può essere spiegato dall'assenza di una via di somministrazione alternativa a quella iniettiva.

È stato segnalato un numero maggiore di ADR nel "gruppo iniettivi" (14% vs 11%); tuttavia le ADR associate all'uso di DMT orali descrivono prevalentemente eventi seri, quali la linfocitopenia e l'aumento di enzimi epatici, evidenziando la necessità di un approfondimento del profilo di sicurezza di tali farmaci. Tutte le ADR segnalate sono relative ad eventi noti e riportati nei rispettivi RCP. Occorre segnalare che nel "gruppo orali" le ADR segnalate sono associate esclusivamente all'uso di Tecfidera[®]. Probabilmente ciò può essere spiegato dal basso numero di pazienti trattati con Aubagio[®] nel centro durante il periodo di osservazione. Nei pazienti in trattamento con DMT iniettivi si riscontra una maggiore frequenza di fallimento terapeutico rispetto a quanto riportato per i DMT orali (12% vs 8%) e quindi, un minor controllo della malattia con l'uso di tali farmaci.

L'inefficacia terapeutica verificatasi con i DMT orali solo in pochi casi ha determinato lo switch verso terapie di seconda linea (3%). Nella maggior parte dei casi (16%) il clinico ha optato per switch orizzontali, prevalentemente con Tecfidera[®] e Copaxone[®]. La scelta della seconda terapia appare strettamente correlata alle cause che hanno portato alla decisione di switch; come atteso, in entrambi i gruppi non vi è nessun paziente che passa ad un trattamento di seconda linea per cause diverse dall'inefficacia terapeutica (come da indicazioni ministeriali).

Relativamente alla persistenza in trattamento, è stata rilevata una differenza statisticamente significativa tra il "gruppo iniettivi" e il "gruppo orali" ($p < 0,05$). Confrontando i due gruppi si nota un andamento decrescente simile all'aumentare del tempo in cui i pazienti restano in terapia. Decisivi sono i primi 6 mesi di terapia, in cui assistiamo ad un calo del numero di pazienti che rimangono in terapia più netto nel "gruppo iniettivi" rispetto al "gruppo orali": quasi il 50% dei pazienti che assume DMT per via iniettiva interrompe il trattamento nei primi 6 mesi dall'avvio della terapia contro circa il 30% di interruzione della terapia da parte dei pazienti in trattamento con DMT orali. Analizzando l'aderenza alle terapie, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi. In entrambi i gruppi si registra una aderenza elevata, con una quota percentuale leggermente maggiore nel "gruppo orali" (94% "gruppo orali" vs 74% "gruppo iniettivi"). Un basso livello di aderenza è stato rilevato solo con Rebif[®] (24%).

In conclusione, la presente analisi conferma l'utilità dei farmaci orali nel trattamento della SMRR e la convenienza per molti pazienti di una via di somministrazione più comoda e meno invasiva dell'iniettiva, che si riflette non solo nell'aderenza alla terapia, ma anche in una maggiore persistenza dei pazienti in terapia. Le ADR severe rilevate nel "gruppo orali", tuttavia, sottolineano un profilo di sicurezza che necessita di un attento e regolare monitoraggio ed evidenziano l'importanza dell'approfondimento del rapporto rischio/beneficio dei DMT orali con ulteriori dati dalla *real life*.

Il presente studio ha il limite della bassa numerosità campionaria, ma offre il vantaggio di essere monocentrico e di garantire uniformità e continuità di osservazione

clinica, permettendo di acquisire solidi dati preliminari nella *real life*. La presente analisi, inoltre, può rappresentare il punto di partenza per ulteriori future indagini, che consentano di ottenere una conoscenza più completa delle reali opportunità offerte da questi farmaci.

Bibliografia

- [1] Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: Current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(2): 225-240.
- [2] Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2018.
- [3] Duquette P, Pleines J, Girard M, Charest L, Senecal-Quevillon M, Masse C. The Increased Susceptibility of Women to Multiple Sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences/Journal Canadien Des Sciences Neurologiques.* 1992.
- [4] Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Barometro Della Sclerosi Multipla 2019; 2019.
- [5] Regione Friuli Venezia Giulia. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per le persone con Sclerosi Multipla nella Regione Friuli Venezia Giulia. Allegato alla Delibera n. 11 del 12/01/2018.
- [6] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology.* 2011.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2018-2019

VIGILANZA E SORVEGLIANZA POST-COMMERCIALIZZAZIONE SUI DISPOSITIVI MEDICI, ALLA LUCE DEL NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO: L'IMPATTO DEI NUOVI REQUISITI SU UN DISTRIBUTORE DI DISPOSITIVI MEDICI

Medical device post-market vigilance and surveillance in the light of the new EU regulation: the impact of the new requirements on a medical device distributor

Alice Cecchinato, Chiara Pozzato¹, Sebastian Neuss², Fulvia Feltrin¹

Progetto di stage svolto presso 1PharmaLex Italy S.r.l - Milano (Mi), in collaborazione con 2 YES Medical Device Services GmbH, un'azienda del gruppo PharmaLex

Keywords

Regulation (Eu) 2017/745
MDR 2017/745
Medical Devices
Post-Market Vigilance
and Surveillance
Distributor

Abstract

Background With the entry into force of the new EU Regulation, the MDR 2017/745, which shall be applied from 26th May 2020*, stakeholders dealing with medical devices shall be compliant with the new requirements introduced.

Aim The scope is to analyze the main changes in comparison to the previous legislation and the practical effect they will have on the system, especially from a post-market vigilance and surveillance perspective. The starting point is a client's request: which is the impact of the new Regulation on a medical device distributor and how to organize the vigilance and surveillance system in the light of the new requirements? This work allowed us to reflect on how to embrace practically the changes introduced by the new Regulation, proposing a generic approach intended to implement the current system with the new requirements.

Methods For the scope of our work, we considered all the sources available to define the previous medical devices legal framework and to draw the new legal setting, such as the national and European legislation, EMA and the Italian Ministry of Health official statements. Using the plan-do-check-act approach, we described a scheme of activities the distributor shall perform, differentiating two scenarios: a pure distributor and a distributor who assumes the manufacturer's obligations, in accordance to article 14 and 16 of the new Regulation.

Results and Conclusions The new requirements introduced by the MDR 2017/745 have increased the workload requested to stakeholders involved in the medical devices. It appears evident that the major impact of the Regulation is on the manufacturer: the number of tasks requested is more significant and strictly regulated than before. Also, on the figure of a pure distributor the number of tasks requested are higher but, in somehow, it could be argued that most of the activities described in article 14 of the Regulation are activities that a well-functioning distributor (with a good quality system in place) would have carried out regardless of the new legal requirements. However, in response to the increased workload, it is expected also

Corrispondenza: Alice Cecchinato. E-mail: alice.cecchinato@gmail.com

an increase in the safety and transparency around medical devices, but only future analysis will confirm that.

** In the context of the COVID-19 pandemic and the consequent health crisis, on 23rd April 2020 was published in the Official Journal of the European Union the Regulation (EU) 2020/561 amending the MDR 2017/745 for what it concerns the date of application of some of the provisions contained therein, postponing them to 26th May 2021.*

Introduzione

Analisi del quadro normativo sui dispositivi medici

La normativa sui dispositivi medici (di seguito denominati DM), basata su un approccio innovativo che punta all'armonizzazione tecnica e alla standardizzazione iniziato nel 1985; è quindi relativamente recente se confrontata con la legislazione sui medicinali. Da allora, al fine di garantire un elevato livello di sicurezza e protezione della salute pubblica, il quadro normativo europeo sui DM è stato caratterizzato da tre direttive: la Direttiva 90/385/CEE sui dispositivi medici impiantabili attivi, la Direttiva 93/42/CEE concernente i DM e i successivi emendamenti introdotti con la Direttiva 2007/47/CE (di seguito denominate le Direttive).

Una direttiva europea, per definizione, deve essere accolta nel diritto nazionale di ciascuno Stato membro; per quanto concerne l'Italia, la Direttiva 90/385/CEE è stata recepita con il Decreto Legislativo n. 507 del 14 dicembre 1992 [1], mentre la direttiva 93/42/CEE e la direttiva 2007/47/CE rispettivamente con il decreto legislativo n. 46 del 24 febbraio 1997 [2] e il decreto legislativo n. 37 del 25 gennaio 2010 [3].

Nel 2010 migliaia di persone in tutto il mondo sono state vittime dello scandalo delle protesi mammarie al silicone della società *Poly Implant Prothèse* (PIP), con 400.000 protesi mammarie potenzialmente coinvolte. L'incidente ha mostrato una mancanza di sorveglianza post-commercializzazione sui DM: le protesi al silicone erano in linea con i requisiti di marcatura CE, ma in fase di produzione il fabbricante fece uso di silicone di tipo industriale in sostituzione di quello approvato di grado medico. Il gel utilizzato, poiché di bassa qualità, determinò una maggiore incidenza di rotture dell'impianto.

Quindi, considerando l'incidente delle protesi mammarie e tenendo conto che l'industria dei DM è un settore vario, innovativo, dinamico e in crescita, la Commissione europea ha pubblicato a settembre 2012 la proposta per un nuovo regolamento, modificata dal Parlamento nell'ottobre 2013 [4]. Finalmente, il 5 maggio 2017 è stato pubblicato nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea il nuovo regolamento sui DM, il Regolamento MDR 2017/745 del 5 aprile 2017 [5]. L'obiettivo era stabilire un solido quadro normativo e garantire il corretto funzionamento del mercato europeo dei DM, eliminando le differenze esistenti tra gli Stati membri, garantendo un elevato livello di salute e sicurezza pubblica e promuovendo l'innovazione dell'industria dei dispositivi medici. Inoltre, è stato emesso anche un nuovo regolamento per i dispositivi medico-diagnostici *in vitro* (in sigla IVDR), il regolamento UE 2017/746 [6].

I regolamenti sono entrati in vigore come legge, immediatamente e contemporaneamente in tutti gli stati membri, il 26 maggio 2017, con un periodo di transizione di tre e cinque anni. Pertanto, i regolamenti MDR e IVDR avrebbero avuto piena applicabilità in tutti gli stati membri dell'UE a partire dal 26 maggio 2020 e 2022 rispettivamente. A causa dell'epidemia COVID-19 e della conseguente crisi sanitaria senza precedenti che si è generata, il 23 aprile 2020 è stato pubblicato sulla Gazzetta UE il Regolamento 2020/561 [7] che ha modificato il Regolamento MDR 2017/745 per quanto riguarda la data di applicazione di alcune disposizioni in esso contenute, posticipandola al 26 maggio 2021 (**Figura 1.a**), mentre è rimasta invariata la data di applicabilità dell'IVDR (**Figura 1.b**). Durante il periodo di transizione, i dispositivi potranno essere immessi sul mercato ai sensi delle attuali Direttive UE o dei nuovi regolamenti (se completamente conformi ad essi). Tuttavia, i dispositivi immessi sul mercato dopo il periodo di transizione dovranno essere pienamente conformi ai rispettivi regolamenti, salvo che non desiderino avvalersi dell'estensione del periodo di validità del certificato CE. I nuovi regolamenti armonizzano le pratiche all'interno dell'UE, motivo per il quale è stato scelto di emanare un regolamento anziché una nuova direttiva [4, 5].

Figura 1.a Tempistiche di transizione dalle Direttive al Regolamento sui dispositivi medici (MDR) [INFOGRAPHIC TIMELINE-EN.pdf. tratto da https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/getting-ready-new-regulations/health-institutions-reprocessing-single-use_en. Ultimo accesso 11 novembre 2020].

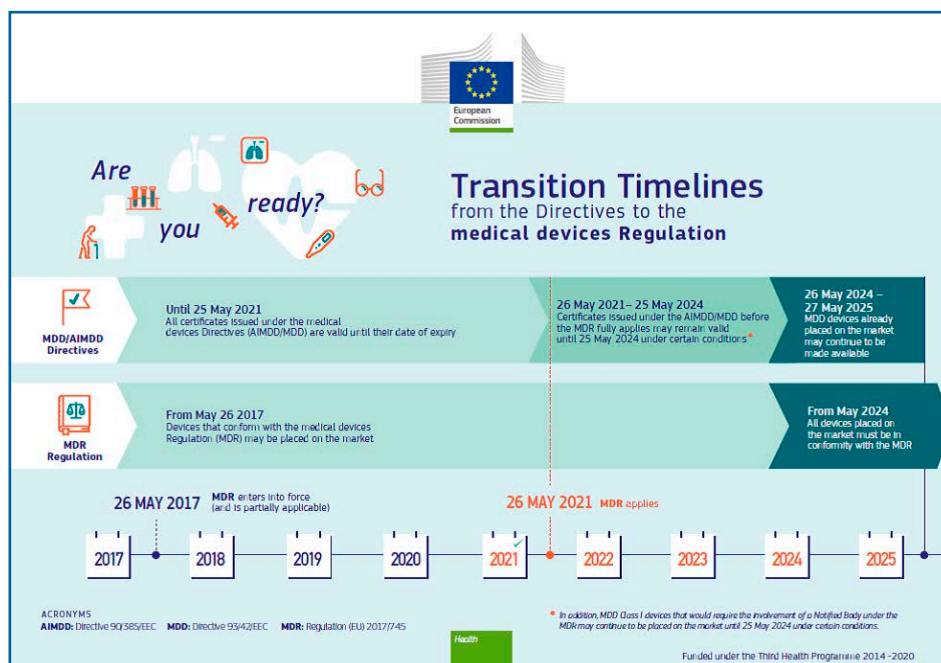
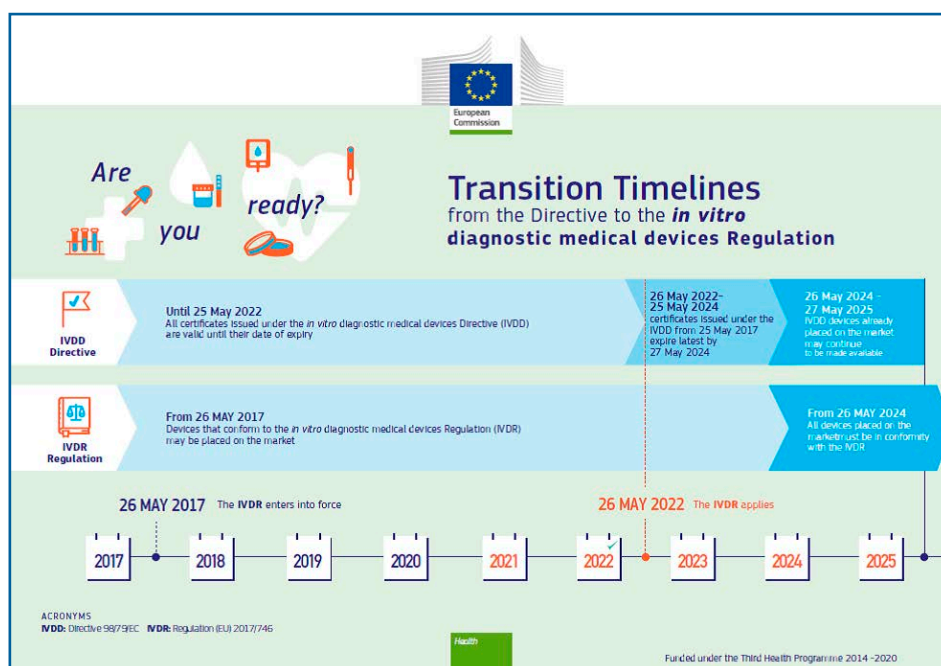


Figura 1.b Tempistiche di transizione dalla Direttiva al Regolamento sui dispositivi medici in vitro (IVDR) [INFOGRAPHIC TIMELINE-EN.pdf. tratto da https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/getting-ready-new-regulations/health-institutions-reprocessing-single-use_en. Ultimo accesso 11 novembre 2020].



Per lo scopo di questo lavoro ci soffermeremo solo sul Regolamento MDR 2017/745 (di seguito denominato il Regolamento).

Il Regolamento

È necessario innanzitutto definire che cos'è un DM. Secondo l'articolo 2 del Regolamento, un DM è “ un qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti destinazioni d'uso mediche specifiche:

- diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie;

- diagnosi, monitoraggio, trattamento, attenuazione o compensazione di una lesione o di una disabilità;
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia oppure di un processo o stato fisiologico o patologico;
- esame in vitro di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati e che non esercita nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi.

Si considerano dispositivi medici anche i seguenti prodotti:

- i dispositivi per il controllo del concepimento o il supporto al concepimento;
- i prodotti specificamente destinati alla pulizia, disinfezione o sterilizzazione dei dispositivi" [5].

CAMBIAMENTI CHIAVE INTRODOTTI DAL REGOLAMENTO

Il Regolamento differisce dalle Direttive in molteplici aspetti importanti; le modifiche più rilevanti includono:

- Espansione dell'ambito di applicazione del prodotto

La definizione di DM e DM impiantabile attivo è stata ampliata, includendo anche dispositivi con finalità cosmetiche anziché mediche, come ad esempio lenti a contatto e dispositivi e materiali per impianti cosmetici.

- Identificazione di una persona qualificata

I fabbricanti e i rappresentanti autorizzati sono tenuti a identificare almeno una persona all'interno della propria organizzazione che sia il responsabile ultimo della conformità a tutti i requisiti previsti dal Regolamento, e che abbia documentata esperienza e specifiche qualifiche in relazione ai compiti richiesti.

- Sistema d'identificazione unica dei dispositivi (sistema UDI, *Unic Device Identification*)

È obbligatorio fornire una nomenclatura unica dei DM, al fine di aumentare la tracciabilità dei DM in ogni momento della catena di distribuzione e permetterne un rapido e tempestivo richiamo qualora dovessero presentare rischi per la sicurezza. Inoltre, il database europeo sui dispositivi medici (EUDAMED) creato nel 2010 a seguito delle Direttive, sarà ampliato per fornire un accesso più efficiente alle informazioni sui DM approvati. Continuerà a essere sviluppato, ad esempio, con l'implementazione del sistema UDI, la raccolta dei report di vigilanza e delle domande per condurre un'indagine clinica negli Stati membri. Sarà strutturato in diversi moduli e le informazioni chiave saranno accessibili pubblicamente.

- Controllo post-commercializzazione rigoroso: rafforzamento della sorveglianza e della vigilanza del mercato

Il Regolamento chiarisce i diritti e gli obblighi delle Autorità Nazionali Competenti (ANC). Esse dovranno monitorare le caratteristiche e le prestazioni dei DM con ispezioni annunciate o a sorpresa e controlli su campioni di prodotto. Inoltre, dovranno riportare alla Commissione europea i risultati delle ispezioni, attraverso un resoconto annuale delle loro attività di sorveglianza e definendo un piano strategico di sorveglianza al fine di focalizzare le ispezioni sulla valutazione dei rischi e dei dati di vigilanza. Per quanto riguarda la vigilanza sui DM, le Direttive fornivano solamente linee guida generali, lasciando le attività di vigilanza sotto la responsabilità degli Stati membri. Il Regolamento, invece, ridefinisce i doveri e le funzioni degli Stati membri e dei fabbricanti, creando un sistema di scambio elettronico delle informazioni ispirato a Eudravigilance. I fabbricanti riporteranno elettronicamente nella banca dati europea gli incidenti gravi e le azioni correttive intraprese, con tempistiche di segnalazione ben definite, in base alla gravità dell'incidente. Ulteriori dettagli in merito verranno descritti successivamente in questo elaborato.

- Rafforzamento del controllo degli Organismi Notificati (ON)

Il Regolamento specifica i requisiti di cui gli ON devono essere in possesso, definendo regole più stringenti. Il produttore ha ancora la possibilità di scegliere l'ON, ma è vietato presentare parallelamente a più ON la richiesta di valutazione di conformità del

prodotto. Inoltre, per i DM ad alto rischio, come quelli di classe III o che incorporano prodotti medicinali, la valutazione della conformità è demandata ad ON speciali (con un panel di esperti altamente specializzati). Il Regolamento istituisce laboratori di riferimento nominati dalla Commissione europea per fornire assistenza tecnica e scientifica. Essi possono condurre audit senza preavviso ed eseguire controlli a campione sui DM commercializzati per analizzare la loro conformità alle specifiche di marcatura CE, il cui principio rimane invariato ma rafforzato.

- Definizione di specifiche tecniche comuni

La Commissione europea o i gruppi di esperti sono invitati a pubblicare specifiche tecniche comuni (parallelamente agli standard armonizzati e allo stato dell'arte) per superare le lacune esistenti e anticipare gli sviluppi tecnici, che devono essere considerati sia dai fabbricanti sia dagli ON.

- Introduzione di tessere per il portatore d'impianto

Schede contenenti le informazioni sui DM impiantati, con dati che saranno così prontamente disponibili e accessibili al paziente [8].

- Riclassificazione di alcune categorie di DM in classe III, come ad esempio le maglie chirurgiche e le protesi del disco intervertebrale [9].

- Richiesta di evidenze cliniche più rigorose per certi DM di classe IIb e III

Il Regolamento fornisce dettagli sulla metodologia da utilizzare per la valutazione clinica dei DM, definendo un approccio rafforzato molto simile a quello utilizzato negli studi clinici condotti per i medicinali. I fabbricanti devono condurre indagini cliniche nel caso in cui non abbiano prove cliniche sufficienti a dimostrare la sicurezza e il funzionamento dichiarati per il DM. Devono inoltre raccogliere e conservare i dati clinici post-commercializzazione con l'ottica di una continua valutazione dei potenziali rischi per la sicurezza.

- Definizione di un robusto meccanismo finanziario per garantire che i pazienti siano risarciti nel caso in cui ricevano prodotti difettosi [8]

- Rafforzamento della *governance* europea

Il Regolamento introduce un nuovo gruppo di coordinamento dei dispositivi medici (chiamato MDCG), composto da esperti degli Stati membri e presieduto dalla Commissione; definisce una maggiore cooperazione tra gli Stati membri nel campo della vigilanza e della sorveglianza del mercato e una valutazione obbligatoriamente coordinata delle indagini cliniche multicentriche [4].

Il presente progetto si pone l'obiettivo di descrivere le azioni che un distributore di DM deve intraprendere per conformarsi al Regolamento, con un focus sulla vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione. Si intende analizzare la situazione dal punto di vista di un distributore, descrivendo l'impatto del Regolamento MDR 2017/745 sulle attività.

Partendo da una richiesta reale ricevuta da un cliente, l'obiettivo è analizzare le modifiche introdotte dal Regolamento e suggerire un approccio che possa essere utile per far fronte nella pratica ai nuovi requisiti, implementando in modo efficace il sistema già esistente. Vengono presi in considerazione due possibili scenari:

1. dispositivi medici per i quali valgono gli obblighi generali previsti per la figura del distributore;
2. dispositivi medici per i quali al distributore si applicano gli obblighi previsti per il fabbricante.

Sfortunatamente non è stato possibile fornire risultati riferibili al progetto del cliente, poiché i tempi di elaborazione di questo articolo non hanno coinciso con le tempistiche di realizzazione del progetto del cliente. Pertanto, di seguito è descritto un approccio generico.

Metodi

Il lavoro è stato eseguito in collaborazione con i colleghi di YES Medical Device Services GmbH, una società del gruppo PharmaLex.

Il sistema già in atto utilizzato dal cliente è stato inizialmente analizzato per com-

prenderne lo stato dell'arte, con lo scopo di implementarne o modificarne la struttura, rendendolo pienamente conforme ai nuovi requisiti. Tale approccio consentirà al cliente di iniziare a lavorare in base ai nuovi obblighi, gestendo le modifiche imposte dal Regolamento in modo efficace e sicuro.

Per raggiungere l'obiettivo, considerando il periodo di transizione in atto, sono state utilizzate tutte le fonti ufficiali a disposizione, quali la legislazione nazionale ed europea e le note ufficiali di EMA e del Ministero della Salute italiano:

- Regolamento UE 2017/745 [5]
- Sito web del Ministero della Salute italiano, sezione DM [10]
- Sito web EMA, sezione DM [11]

Inoltre, per avere un quadro completo del precedente contesto normativo, sono state consultate le seguenti fonti:

- Decreto italiano n. 46 del 24 febbraio 1997 [2] e relative modifiche introdotte con il decreto legislativo n. 37 del 25 gennaio 2010 [3]
- Decreto legislativo n. 172 (art. 3) del 21 maggio 2004 [12]
- MEDDEV 2,12-1 Rev. 8 gennaio 2013 ed aggiuntiva guida [13, 14]

Risultati

Ai fini del Regolamento, per distributore s'intende "qualsiasi persona fisica o giuridica nella catena di fornitura, diversa dal fabbricante o dall'importatore, che mette a disposizione sul mercato un dispositivo, fino al momento della messa in servizio" [5]; le sue attività comprendono l'acquisizione, la detenzione e la fornitura di dispositivi. Nella precedente legislazione sui DM, il ruolo del distributore non era definito né regolamentato, quindi i suoi obblighi erano stabiliti da direttive trasversali come quella sulla sicurezza generale dei prodotti, recepita in Italia nel Decreto Legislativo n. 172 del 21 maggio 2004 [12]. Ai sensi dell'articolo 3 di questo decreto, i distributori dovevano partecipare al controllo dei prodotti da loro commercializzati, trasmettendo ai fabbricanti e all'autorità competente (di seguito denominata AC) qualsiasi informazione relativa alla sicurezza. Il distributore aveva l'obbligo legale d'informare tempestivamente sia i produttori sia l'AC quando veniva a conoscenza della pericolosità per la salute pubblica di un prodotto da lui fornito [12]. Inoltre, il nome e i dettagli del distributore potevano essere riportati sull'etichetta del prodotto solamente come informazioni aggiuntive, ma non al posto dei dettagli del fabbricante [15].

Tabella 1 Riepilogo dei ruoli, delle responsabilità e delle attività del distributore prima e dopo l'entrata in vigore del Regolamento MDR 2017/745 [5, 12, 16].

Distributore: ruolo, responsabilità e attività	Prima del Regolamento MDR 2017/745	Con l'entrata in vigore del Regolamento MDR 2017/745
Verifica che tutti i seguenti requisiti siano soddisfatti prima di mettere a disposizione un dispositivo sul mercato: - il dispositivo abbia una marcatura CE e che sia corredato da dichiarazione di conformità UE - il dispositivo sia accompagnato da tutte le informazioni che devono essere fornite dal fabbricante, riportate nella lingua ufficiale dello Stato membro in cui il dispositivo è disponibile - per i dispositivi importati, che siano conformi ai requisiti specifici il DM abbia un UDI associato, se applicabile	NA	Aspetti chiaramente definiti nell'art. 14
Non mette a disposizione il DM sul mercato se il dispositivo non è sicuro o non conforme ai requisiti, informando tempestivamente il fabbricante e, in caso di rischi gravi, l'AC	Ai sensi del decreto legislativo n. 172 del 21 maggio 2004, norme generali sulla sicurezza dei prodotti	Aspetti chiaramente definiti nell'art. 14
Gestisce i reclami o segnalazioni riguardanti i DM circa sospetti incidenti ed informa prontamente il fabbricante (e l'AC per rischi gravi)	Ai sensi del decreto legislativo n. 172 del 21 maggio 2004, norme generali sulla sicurezza dei prodotti	Aspetti chiaramente definiti nell'art. 14
Tiene un registro dei reclami, dei prodotti non conformi, richiamati o dei ritiri dal mercato, informando il fabbricante di questo monitoraggio.	NA	Aspetti chiaramente definiti nell'art. 14
Se richiesto dall'AC mette a disposizione tutte le informazioni e la documentazione disponibile	Ai sensi del decreto legislativo n. 172 del 21 maggio 2004, norme generali sulla sicurezza dei prodotti	Aspetti chiaramente definiti nell'art. 14

Con l'entrata in vigore dell'MDR 2017/745, il ruolo e le attività dei distributori sono stati chiaramente definiti ed inseriti nel Regolamento; nello specifico, nell'articolo 14 sono elencati gli obblighi generali dei distributori, mentre nell'articolo 16 sono descritte le situazioni in cui gli obblighi del fabbricante si applicano agli importatori, ai distributori o ad altri soggetti.

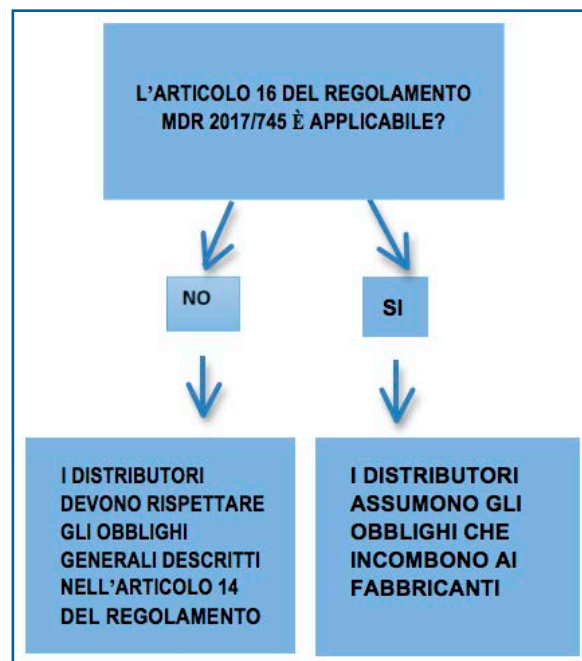
Gli obblighi elencati in **Tabella 1** non sono gli unici. L'articolo 16 del Regolamento stabilisce che un distributore assuma gli obblighi del fabbricante se è applicabile una delle seguenti situazioni:

- il distributore metta a disposizione sul mercato un dispositivo con la propria denominazione commerciale, o il proprio marchio commerciale o il proprio marchio registrato, eccetto i casi in cui il distributore stipuli un accordo con il fabbricante in base al quale il fabbricante è identificato come tale sull'etichetta;
- il distributore modifichi la destinazione d'uso di un DM già commercializzato o messo in servizio;
- il distributore modifichi un dispositivo già in commercio o messo in servizio in modo tale da influire sulla conformità ai requisiti applicabili.

La traduzione delle informazioni fornite con il DM e le modifiche del confezionamento esterno non sono considerate modifiche che influenzano la conformità del DM ai requisiti applicabili. Esempi di modifiche del confezionamento esterno potrebbero essere un'etichetta tradotta o una nuova dimensione della confezione, attuate al fine di rendere il dispositivo disponibile nello Stato membro pertinente e senza alterare le condizioni originali del prodotto. Per quanto riguarda i DM sterili, le modifiche sulla confezione devono essere fatte senza inficiare la sterilità. Tuttavia, in caso di DM tradotti e riconfezionati, il distributore deve avere un sistema di gestione della qualità per controllare questi due processi. Inoltre, il distributore deve comunicare al produttore e all'AC, con almeno 28 giorni di preavviso, la volontà di procedere alla messa a disposizione sul mercato del prodotto rietichettato o riconfezionato, fornendo dei campioni dimostrativi quando richiesto. Entro lo stesso periodo, il distributore deve inviare all'AC un certificato emesso dall'ON designato, attestante che il sistema di gestione della qualità del distributore è conforme agli obblighi di legge [5].

È necessario eseguire un'analisi dello *status quo* del cliente per capire il sistema in uso e cosa debba essere implementato, modificato o creato *ex novo*. Il primo passo da eseguire è identificare quale classe di DM è commercializzata e determinare quale scenario sia applicabile al cliente (**Figura 2**): scenario a) distributore o scenario b) distributore che assume gli obblighi del fabbricante.

Figura 2 Albero decisionale su come procedere in base all'applicabilità dell'articolo 16 del Regolamento MDR 2017/745.



Quindi, per entrambi gli scenari è necessario:

- analizzare la documentazione messa a disposizione dal cliente, al fine di individuare il grado di conformità alla normativa applicabile e al Regolamento;
- avere una panoramica dell'organizzazione, della struttura e delle relazioni del cliente con gli stakeholder coinvolti, al fine di tracciare un quadro completo della situazione.

Scenario a): il distributore

Il fulcro del lavoro è analizzare e, se non è già in atto, definire un sistema di gestione della qualità (QM), secondo ISO 13485/2016 [17], che includa i seguenti aspetti:

- verificare la presenza di specifici requisiti per il DM: marchio CE, dichiarazione di conformità UE e informazioni da fornire con il DM ai sensi dell'articolo 10 (comma 11) del Regolamento MDR 2017/745;
- verificare che le etichette e le istruzioni per l'uso siano fornite nella lingua ufficiale dello Stato membro in cui il dispositivo è disponibile;
- verificare che il nome dell'importatore sia indicato in ogni documento di accompagnamento, se applicabile;
- verificare che il dispositivo rechi l'UDI assegnato dal produttore, nel caso;
- per i dispositivi importati, verificare i requisiti imposti dall'articolo 13 comma 3 del Regolamento MDR 2017/745.

La valutazione dei requisiti sopra riportati è, nel caso, eseguita attraverso un campionamento casuale.

- in caso di traduzioni, dovrebbe essere predisposto un processo di controllo della qualità, che potrebbe eventualmente includere un archivio dei certificati di traduzione;
- nell'ambito di un sistema di gestione della qualità, potrebbe essere utile documentare quale DM è stato tradotto o riconfezionato e conservare prova di avvenuta comunicazione con il fabbricante e l'AC in merito a queste due attività;
- un sistema di qualità per assicurare che le attività di conservazione e trasporto avvengano secondo le istruzioni del fabbricante.

In termini di vigilanza post-commercializzazione, invece, un distributore deve disporre delle seguenti procedure:

- un sistema per trasmettere al fabbricante e, se applicabile, al mandatario autorizzato del fabbricante e all'importatore, eventuali reclami o segnalazioni ricevuti da operatori sanitari, pazienti e utilizzatori in merito a presunti incidenti relativi ai DM messi a disposizione dal distributore. Tuttavia, un distributore non ha l'obbligo di eseguire alcuna analisi degli incidenti ricevuti o di altri dati riguardanti la sorveglianza post-commercializzazione, compito che invece spetta al fabbricante;
- un registro dei reclami, dei dispositivi non conformi, dei richiami e dei ritiri dal mercato, informando il fabbricante (e, se applicabile, anche il mandatario autorizzato del fabbricante e l'importatore) di questo sistema di monitoraggio.

Si potrebbe sostenere che un'impresa ben funzionante, con un buon sistema di qualità in atto, presumibilmente svolga la maggior parte delle attività sopra descritte, indipendentemente dal nuovo Regolamento. Da questo punto di vista quindi il Regolamento MDR 2017/745 potrebbe non apparire così innovativo ma, indiscutibilmente, definisce cosa deve essere fatto ai sensi di legge.

Scenario b): il distributore assume gli obblighi del fabbricante

In questo scenario la situazione appare più complessa. Considerare il distributore alla stregua di un fabbricante impone l'obbligo di osservanza da parte del distributore stesso dell'articolo 10 del Regolamento MDR 2017/745, conservando tutta la documentazione tecnica, come previsto dagli Allegati II e III del Regolamento, e avendo in atto un sistema di gestione della qualità rivolto a tutti gli obblighi previsti dall'articolo 10. Focalizzandosi sugli aspetti di vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione, devono essere svolte le attività descritte di seguito.

Deve essere creato un sistema di sorveglianza post-commercializzazione, come previsto dall'articolo 83, che sia proporzionato alla classe di rischio e appropriato per

il tipo di dispositivo, consentendo una raccolta attiva e sistematica di informazioni rilevanti per il monitoraggio della qualità, delle prestazioni e dei dati sulla sicurezza dei dispositivi. Il sistema deve essere basato su un piano di sorveglianza post-commercializzazione. Come parte del piano, devono essere preparati un rapporto di sorveglianza post-commercializzazione per i DM di classe I e un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per i DM di classe IIa, IIb e III. Questi documenti riassumono i risultati e le conclusioni delle analisi dei dati raccolti durante il piano di sorveglianza post-commercializzazione, unitamente ad una motivazione e una descrizione delle eventuali azioni preventive e correttive intraprese. Il rapporto di sorveglianza post-commercializzazione è aggiornato quando necessario e presentato all' AC su richiesta. Ugualmente, il PSUR deve essere aggiornato almeno una volta all'anno per i DM di classe III e IIb e ove necessario o almeno ogni due anni per quelli di classe IIa. Per i DM di classi III o impiantabili, i fabbricanti devono trasmettere i PSUR tramite il sistema elettronico EUDAMED.

È inoltre richiesto un follow-up clinico post-commercializzazione (PMCF) per mantenere la conformità; i risultati principali di questo follow-up devono essere riportati nel PSUR [5, 18].

- In termini di vigilanza, invece, il distributore che assume il ruolo di fabbricante deve segnalare all' AC, attraverso il sistema elettronico, qualsiasi incidente grave che coinvolga un suo DM (esclusi gli effetti collaterali ben documentati) e ogni azione correttiva di sicurezza intrapresa.

È stato introdotto un sistema di reporting delle tendenze per segnalare qualsiasi aumento statisticamente significativo (con un limite definito in base alla documentazione tecnica) nella frequenza o nella gravità degli incidenti diversi da quelli gravi o degli effetti collaterali indesiderati attesi che possano avere un impatto significativo sull'analisi dei rischi e dei benefici, con l'obiettivo di analizzare il rapporto rischio-beneficio dei DM durante il loro ciclo di vita nel mercato. A tale proposito sono necessarie anche attività di screening della letteratura scientifica.

Il Regolamento definisce un incidente come "qualsiasi malfunzionamento o deterioramento delle caratteristiche o delle prestazioni di un dispositivo messo a disposizione sul mercato, compreso l'errore d'uso determinato dalle caratteristiche ergonomiche, come pure qualsiasi inadeguatezza delle informazioni fornite dal fabbricante e qualsiasi effetto collaterale indesiderato". Tale definizione differisce da quella d'incidente grave, che identifica qualsiasi incidente che, direttamente o indirettamente, ha causato, può aver causato o può causare il decesso di un paziente, di un utilizzatore o di un'altra persona; un grave deterioramento temporaneo o permanente delle condizioni di salute di un paziente, dell'utilizzatore o di un'altra persona; una grave minaccia per la salute pubblica [5]. Sulla normativa precedente, invece, la distinzione era tra incidente ed inconveniente, con una definizione più circoscritta d'incidente [2, 19].

La tempistica di segnalazione è definita in funzione della severità dell'evento grave, come indicato di seguito:

- dopo aver valutato la relazione causale tra l'incidente e il dispositivo, il prima possibile e comunque entro 15 giorni dal giorno in cui il distributore, che ha assunto il ruolo di fabbricante, viene a conoscenza dell'incidente (giorno 0);
- entro 2 giorni dal giorno 0 in caso di grave minaccia per la salute pubblica;
- entro 10 giorni dal giorno 0 in caso di decesso o inatteso grave deterioramento delle condizioni di salute.

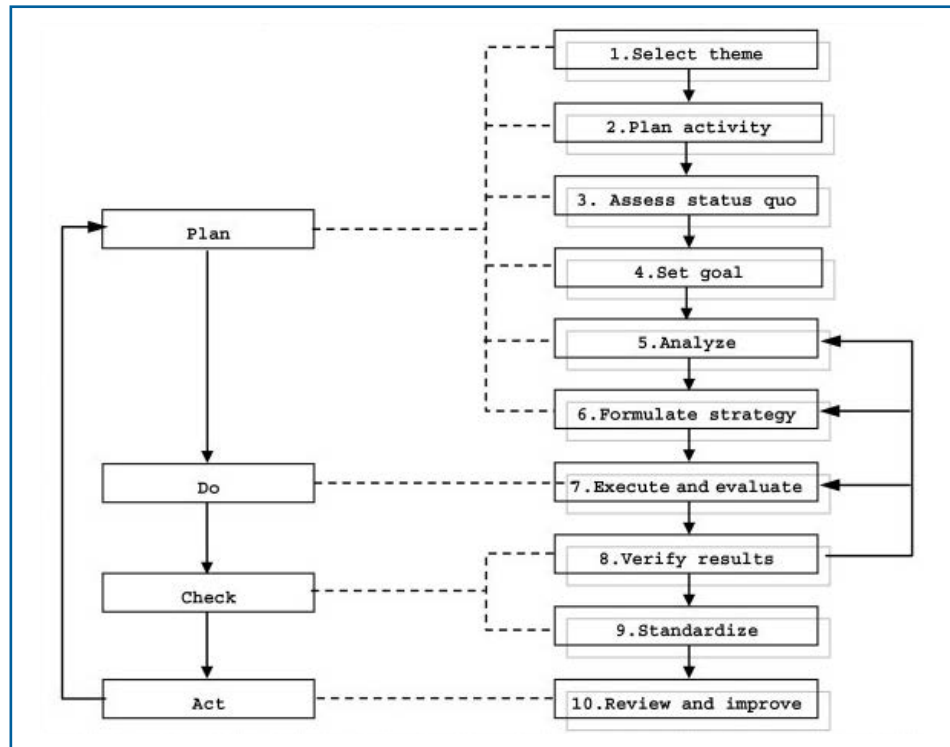
Inoltre, in alcune circostanze e previo accordo con l'AC, può essere presa in considerazione la trasmissione di relazioni di sintesi periodiche sugli incidenti, denominato *Periodic Safety Report*, anziché trasmettere i casi singolarmente.

Dopo aver segnalato un incidente grave, il distributore che assume il ruolo di fabbricante, deve indagare sull'evento e valutarne i rischi, collaborando con l'AC e se del caso con l'ON. Al termine di questo processo, il distributore dovrà inviare un rapporto finale all' AC contenente i risultati dell'indagine e le eventuali azioni correttive di campo (FSCA) intraprese. Queste azioni sono comunicate agli utilizzatori dei DM tramite un avviso di sicurezza (FSN) [5].

Tenendo conto dello scenario applicabile e dei suoi requisiti, il passaggio successivo consiste nell'eseguire una *gap analysis*. È consigliabile seguire il *Deming Cycle Plan-*

Do-Check-Act (noto anche come metodo PDCA), come da UNI ISO 9001: 2015 [20, 21 e **Figura 3**], il quale aiuta a gestire adeguatamente qualsiasi cambiamento necessario.

Figura 3 Fasi fondamentali del ciclo di controllo della qualità (QCC) [20].



La *gap analysis* aiuta a definire cosa manca alla situazione attuale (catturato dall'analisi dello *status quo*) rispetto alla situazione target a cui si aspira (requisiti descritti sopra). Una volta identificate le attività necessarie, bisogna stabilire delle priorità e definire delle scadenze. In questa fase, dovrebbe essere eseguita una revisione delle procedure già in atto e dovrebbero essere elaborate delle SOP appropriate. Dopo l'implementazione delle modifiche, è necessario verificare i risultati ottenuti dal nuovo sistema. A tal fine dovrebbe essere creato un sistema di controllo della qualità per valutare le prestazioni e la conformità sia con gli obiettivi definiti che con gli indicatori chiave di prestazione (*key performance indicators*, KPI) [22], apportando migliorie quando necessario.

Dopo aver analizzato la situazione dal punto di vista di un distributore, che può svolgere il ruolo di puro distributore o assumere gli obblighi del fabbricante, è interessante soffermarsi su un aspetto particolare, consentito dalle Direttive: *The Original Equipment Manufacturer (OEM)- Private Label Manufacturer (PLM) Principle*, noto come Principio OEM-PLM. Attraverso quest'approccio un *Private Label Manufacturers (PLM)*, azienda che funge da fabbricante e ottiene il marchio CE ma che non produce direttamente il dispositivo, poteva dichiarare la conformità mediante una procedura semplificata e immettere sul mercato prodotti recanti il proprio nome senza però averli fabbricati [23]. Questo processo era conveniente: il PLM, pur agendo come fabbricante, poteva fare riferimento ai documenti/certificazioni tecniche dell'OEM in virtù di un accordo con l'OEM stesso, senza ottenere documentazione di natura confidenziale. Infatti, in accordo con l'articolo 11 paragrafo 7 della direttiva 93/42/CEE, era possibile dimostrare di soddisfare i requisiti fondamentali, senza possedere la documentazione tecnica provante.

Stante il Regolamento MDR 2017/745, invece, un fabbricante è tenuto a possedere ed a poter fornire tutta la documentazione necessaria, andando a minare l'applicabilità del principio OEM-PLM: il PLM dovrebbe infatti possedere documenti riservati dell'OEM, il quale però potrebbe rifiutarsi di fornire informazioni confidenziali per paura di

rivelare il proprio know-how o innovazione. Pertanto, anche se in teoria l'approccio OEM-PLM potrebbe essere ancora legalmente permesso, ha perso la propria attrattiva: quello che in passato era un PLM potrebbe in futuro diventare esso stesso un fabbricante (avrà il *know-how* per farlo?) o un distributore; due possibilità meno convenienti rispetto alla figura del PLM consentita dalle Direttive.

Discussione

Il progetto ha permesso di riflettere sul nuovo Regolamento sui dispositivi medici, il Regolamento MDR 2017/745, e sulle sue conseguenze pratiche, con particolare attenzione al ruolo del distributore nel sistema di vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione.

Partendo dalla richiesta reale di un cliente, abbiamo affrontato la necessità di analizzare il Regolamento, riflettendo su come trasporre i nuovi obblighi nella pratica reale. Poiché non è stato possibile fornire risultati riferibili direttamente al progetto del cliente, non coincidendo le tempistiche di preparazione dell'elaborato con le tempistiche del cliente, è stato descritto un approccio più generico.

Un cambiamento legislativo è sempre un momento critico a causa degli adattamenti necessari; è fondamentale essere in grado di affrontarlo correttamente. Ecco perché, seguendo il ciclo PDCA, è possibile gestire la situazione in modo corretto ed efficace, producendo risultati attendibili. Il punto di partenza è stato una richiesta avanzata da un distributore di DM, il quale necessitava di comprendere la propria posizione alla luce del nuovo Regolamento.

Ci siamo resi conto che la questione nasceva dalla precedente normativa sui DM, basata sulle Direttive UE, in particolare il Decreto Legislativo n.46 del 24 febbraio 1997 e sue modifiche. In tale contesto giuridico non si faceva alcun riferimento diretto al distributore, il cui ruolo era regolato da direttive trasversali, come quella sulla sicurezza generale dei prodotti. Il Regolamento MDR 2017/745, invece, definisce specificamente i ruoli e le responsabilità del distributore, in particolare negli articoli 14 e 16, dove vengono descritti due scenari: una condizione di distributore e una situazione in cui il distributore assume gli obblighi del fabbricante, con tutte le incombenze descritte nell'articolo 10 del Regolamento.

Ci siamo concentrati sugli aspetti di vigilanza e sorveglianza post-commercializzazione, descrivendo le attività che devono essere svolte da un distributore e un distributore che assume gli obblighi del fabbricante. La vigilanza post-commercializzazione comprende la segnalazione d'incidenti e reclami di dispositivi già sul mercato, il loro ritiro e relative azioni correttive. La sorveglianza post-commercializzazione comprende invece tutte le attività svolte dai fabbricanti, in collaborazione con altri operatori economici, volte a istituire e mantenere aggiornata una procedura sistematica per raccogliere ed analizzare in modo proattivo l'esperienza acquisita sui dispositivi commercializzati e/o messi in servizio, potendo così identificare la necessità di procedere immediatamente a eventuali azioni correttive e preventive (articolo 2 comma 60 del Regolamento).

Dalla nostra discussione risulta evidente che l'impatto maggiore del Regolamento è sul fabbricante. Rispetto a prima, infatti, il numero di attività richieste al fabbricante è aumentato ed è stato strettamente regolamentato. Anche per quanto concerne la figura del distributore è evidente un incremento delle attività richieste, ma, in qualche modo, si potrebbe sostenere che un distributore ben organizzato (con un buon sistema di gestione della qualità) avrebbe svolto molte delle attività descritte nell'articolo 14 del Regolamento indipendentemente dai nuovi requisiti legali.

Un'altra riflessione interessante presentata in questo lavoro riguarda il concetto di *Original Equipment Manufacturer - Private Label Manufacturer*, noto come Principio OEM-PLM. Con l'entrata in vigore del Regolamento, quest'approccio ha perso la sua attrattiva. L'avvento del Regolamento MDR 2017/745, infatti, cambia il ruolo del PLM che in futuro potrebbe diventare esso stesso un fabbricante (con tutte le incombenze descritte nell'articolo 10) o un distributore. I vantaggi di cui beneficiava il PLM, il quale poteva apporre il proprio nome sul prodotto facendo riferimento ai documenti dell'OEM, senza avere accesso ad alcuna informazione riservata, non sono più applicabili ai sensi del Regolamento MDR 2017/745.

Il Regolamento sembrerebbe contenere gli elementi chiave per superare le lacune

della legislazione precedente. Tuttavia, un aspetto critico che emerge anche dalla nostra analisi, è l'aumento del carico di lavoro richiesto per soddisfare i nuovi requisiti, particolarmente vero per i fabbricanti, con la necessità di maggiori competenze, formazione, personale e investimenti finanziari. Considerando che la maggior parte delle imprese che lavorano nel settore dei DM sono di piccole o medie dimensioni con risorse limitate [9], sarà difficile per loro far fronte ai nuovi obblighi. Potrebbe essere una soluzione esternalizzare alcune delle attività e delle competenze? Il conseguimento di una maggiore sicurezza e trasparenza nel settore ha inevitabilmente un costo. Facendo invece riferimento al nostro progetto, il limite principale che abbiamo riscontrato è stato la mancanza di tempo per produrre risultati riferibili ad una situazione reale poiché il tempo necessario per completare questo progetto non è coinciso con le tempistiche del cliente, rispecchiando l'imprevedibilità delle dinamiche aziendali in outsourcing. Tuttavia, il progetto ha rappresentato per un tirocinante l'opportunità di analizzare il nuovo Regolamento e capire come affrontare e gestire la richiesta reale di un cliente.

Conclusioni

Sulla base della nostra analisi, svolta principalmente dal punto di vista della vigilanza e della sorveglianza post-commercializzazione, è evidente un aumento del carico di lavoro, soprattutto per i fabbricanti (ugualmente per i distributori che assumono gli obblighi dei fabbricanti). D'altro canto, però, è auspicabile anche un aumento della sicurezza e della trasparenza relative al settore dei DM. Tutto ciò potrà essere confermato solo con analisi future, eseguite dopo la completa implementazione del Regolamento, con disponibilità di dati post-commercializzazione relativi all'applicazione dei nuovi requisiti.

Abbreviazioni

DM = Dispositivo Medico
MDR = Medical Devices Regulation - Regolamento sui dispositivi medici
ANC = Autorità Nazionale Competente
AC = Autorità Competente
ON = Organismo Notificato
UDI = Unique Device Identification - Identificativo unico del dispositivo
CS = Common Specifications - Specifiche comuni
PSUR = Periodic Safety Update Report - Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza
FSCA = Field Safety Corrective Actions - Azioni correttive di sicurezza sul campo
FSN = Field Safety Notice - Avviso di sicurezza sul campo
PDCA = Plan-Do-Check-Act
PMCF = Post-market clinical follow-up - Follow-up clinico post-commercializzazione
QM system = Quality Management system - Sistema di gestione della qualità
SOPs = Standard Operating Procedures - Procedure operative standardizzate
KPIs = Key Performance Indicators - Indicatori chiave di performance
OEM = Original Equipment Manufacturer
PLM = Private Label Manufacturer
QCC = Quality Control Circle - Ciclo di controllo della qualità
UE = Unione Europea

Bibliografia

- [1] Decreto Legislativo 14 dicembre 1992, n. 507: Attuazione della direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi. (GU Serie Generale n. 305 del 30-12-1992).
- [2] Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46: Attuazione della direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici (GU Serie Generale n. 54 del 06-03-1997 - Suppl. Ordinario n. 49).
- [3] Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 37: Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi (GU Serie Generale n. 60 del 13-03-2010).
- [4] Fouretier A, Bertram D. New regulations on medical devices in Europe: what to expect? Expert Review of Medical Devices. 2014; 11: 4, 351-359.
- [5] Regolamento (UE) 2017/745 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 5 aprile 2017 sui dispositivi medici. Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 5/5/2017.

- [6] Regolamento (UE) 2017/746 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione. Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 5/5/2017.
- [7] Regolamento (UE) 2020/561 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 23 aprile 2020 che modifica il Regolamento (UE) 2017/745 relativo ai dispositivi medici, per quanto riguarda le date di applicazione di alcune delle sue disposizioni. Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 24/4/2020.
- [8] Commissione europea. New EU Rules to Ensure Safety of Medical Devices. web https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/new-regulations_en, sezione "See the new rules to ensure safety of medical devices". 2018. Ultimo accesso: 23 gennaio 2020.
- [9] Migliore A. On the new regulation on medical devices in Europe. Expert review of Medical Devices. 2017; 14(12): 921-923.
- [10] Ministero della Salute. Sezione Dispositivi medici http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4971&area=dispositivi-medici&menu=caratteristichegenerali. Ultimo accesso: 23 gennaio 2020.
- [11] European Medicines Agency (EMA). Sezione Dispositivi medici <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices>. Ultimo accesso: 23 gennaio 2020.
- [12] Ministero della Salute. Decreto Legislativo del 21 maggio 2004, n.172: Attuazione della direttiva n. 2001/95/CE relativa alla sicurezza generale dei prodotti. GU serie generale n. 165 of 16/07/2004, art. 3). 2004.
- [13] Commissione europea. MEDDEV 2,12-1 Rev. 8. 2013.
- [14] Commissione europea. Additional Guidance Regarding the Vigilance System as outlined in MEDDEV 2.12-1 rev. 8. 07-05-2019. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/36292/attachments/1/translations/en/renditions/native>. Ultimo accesso: 24 gennaio 2020.
- [15] Ministero della Salute direzione generale dei farmaci e dispositivi medici. (2010) Dispositivi Medici Aspetti Regolatori e Operativi, pp: 20-185.
- [16] Commissione Europea. Factsheet for Authorised Representatives, Importers and Distributors of Medical Devices and in vitro Diagnostic Medical Devices. 2018. https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/getting-ready-new-regulations/authorised-representatives-importers-and_en. Ultimo accesso: 23 gennaio 2020.
- [17] ISO 13485/2016. <https://www.iso.org>. Ultimo accesso: 19 febbraio 2020.
- [18] Pane J, Francisca RDC, Verhamme KMC, Orozco M, et al. EU post-market surveillance plans for medical devices. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2019; 28: 1155-1165.
- [19] Boldrini R. Vigilanza e Sorveglianza post-commercializzazione: verso l'applicazione del Reg. (UE) 2017/745. X Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4967&area=dispositivi-medici&menu=vuoto, sezione "2ª giornata 19 Dicembre 2017". Ultimo accesso: 23 gennaio 2020
- [20] Wang L, Wang Y, Lou Y, Li Y, Zhang X. The role of quality control circles in sustained improvement of medical quality. Springerplus. 2013; 2: 141.
- [21] ISO-9001/2015. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:en>. Ultimo accesso: 23 gennaio 2020.
- [22] De Carli G. Quality Assurance e farmacovigilanza PARTE I Quality Assurance in Pharmacovigilance. GIFF. 2014; 5-16.
- [23] Testa M, Storelli S. Norme e mercato - evoluzione nel medicale. Progetto Innobiomed 2013 CNA di Padova. 2013; vol. 62-65.