



UN NUOVO PROCESSO PER STIMARE LA POPOLAZIONE ESPOSTA AI FARMACI TOPICI: DUE ESEMPI

A new process to estimate the population exposed to topicals: two examples

Ivan Corsetti, Kristin Felke, Petra Gerecke

Progetto di stage svolto presso Mibe Pharma Italia, Milano

Keywords

PSUR
patient exposure
estimate

Abstract

Introduction Monitoring the safety of a medicine once it is on the market is the cornerstone of pharmacovigilance. Directive 2010/84/EU and Guideline on Good pharmacovigilance practices require Periodic Safety Update Reports to include an accurate estimate of the population exposed to the medicinal product including a brief description of the method(s) used to generate such estimate.

Objectives To create a replicable process that, based on registration and literature data, allows to build a valid estimator of the population exposed starting from sales data.

Methods and Results We apply a step process consisting of the search of literature references with defined keywords, the extension of such research to online literature and the combination of all relevant information to build an estimator. We present the examples of amorolfine nail lacquer, used to treat nail onychomycoses, and of calcipotriol/betamethasone gel and ointment for the topical treatment of psoriasis.

Conclusion The suggested process allows to satisfy the requirements providing both an accurate estimate and the method used.

Introduzione

Il monitoraggio della sicurezza del medicinale una volta immesso sul mercato è una pietra miliare della farmacovigilanza [1]. La raccolta e la segnalazione delle sospette reazioni avverse (ADR) derivanti dall'uso dei medicinali è una fonte essenziale di nuove informazioni e persegue gli obiettivi di farmacovigilanza [2]. Le segnalazioni spontanee rappresentano la prima linea di evidenza e la maggior parte dei segnali di sicurezza si basa su di esse [3]. Tuttavia, la rivalutazione del rapporto rischio/beneficio non è generalmente possibile per ogni singola ADR [4].

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) sono documenti di farmacovigilanza destinati a fornire una valutazione del rapporto rischio/beneficio di un medicinale in determinati momenti dopo la sua autorizzazione, tenendo conto di nuove

o emergenti informazioni sulla sicurezza. I titolari delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio (titolari AIC) sono legalmente tenuti a presentare i PSUR; Il modulo VII delle GVP fornisce indicazioni sulla preparazione, la presentazione e la valutazione dei PSUR [5].

Dal 2011 c'è stato un cambiamento significativo nel modo in cui sono allestiti i PSUR in quanto la nuova legislazione richiede una valutazione scientifica del rapporto beneficio/rischio del medicinale [2]. La direttiva 2010/84/UE richiede che i PSUR contengano dati relativi al volume delle vendite, con una stima della popolazione esposta al medicinale [6]. Il modulo VII delle GVP specifica che questa stima debba essere accurata e includere una breve descrizione del metodo o dei metodi utilizzati unitamente ai loro limiti [7].

All'interno del PSUR, per comprendere l'impatto di un evento sul profilo di sicurezza, vengono solitamente utilizzate le frequenze. Le frequenze derivano dal numero di eventi avversi diviso per la popolazione totale. Questa è certa in ambienti circoscritti, quali gli studi clinici, ma per il medicinale che è sul mercato questo denominatore può essere solo derivato. La stima dell'esposizione dei pazienti è quindi essenziale per bilanciare le informazioni contenute nel PSUR e in ultima analisi per valutare il profilo di sicurezza complessivo del prodotto. Durante il post-marketing sono disponibili i dati di vendita e da questi viene stimata la popolazione esposta al medicinale. La correlazione tra questi due dati è evidente anche nella direttiva e nelle GVP.

La dose giornaliera definita (*Defined Daily Dose* o DDD) può essere utilizzata per stimare la popolazione esposta [4], utilizzandola direttamente come dividendo dai dati di vendita. La DDD è un'unità di misura tecnica stabilita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e rappresenta la presunta dose giornaliera media di mantenimento per un farmaco utilizzato nella sua indicazione principale negli adulti. Va tenuto conto del fatto che le DDD sono state ideate per rendere comparabili a livello internazionale i dati sull'utilizzo dei farmaci e che l'uso effettivo del medicinale in un determinato paese o area geografica può differire. Le DDD non sono stabilite per i prodotti topici [9], caratterizzati dall'applicazione di una quantità variabile in base all'estensione, alla gravità e alla possibile recidiva della malattia.

È opportuno sottolineare che una sovrastima dei pazienti esposti porta ad una sotto-stima del rischio abbassando la frequenza attribuita all'evento specifico. Alla luce di ciò la sovrastima dovrebbe essere considerata come lo scenario "*worst-case*" per la sicurezza.

Obiettivo

L'obiettivo del progetto è stato quello di strutturare un processo per stimare con accuratezza l'esposizione dei pazienti dai dati di vendita, soddisfacendo i requisiti normativi. Il processo aggrega le quantità medie consumate di prodotto da diverse fonti e le utilizza per calcolare la stima. Presentiamo due esempi di medicinali topici e i relativi stimatori che abbiamo elaborato. Questa esperienza ci ha permesso di suggerire un processo a step replicabile per altri medicinali.

Metodi

Per acquisire i dati di consumo nel mondo reale abbiamo fatto riferimento alla documentazione interna ed esterna cioè al dossier registrativo e alla letteratura scientifica. Per la documentazione interna abbiamo inizialmente adottato un approccio estensivo vagliando tutte le sezioni del dossier che potessero contenere informazioni utili. I moduli 2.5 "*Clinical Overview*" e 2.7 "*Clinical Summary*" descrivono e spiegano l'approccio generale allo sviluppo clinico e forniscono una sintesi dettagliata e fattuale di tutte le informazioni cliniche contenute nel dossier. Le sezioni di qualità 3.2.P.1 "*Description and Composition of the Drug Product*", 3.2.P.2 "*Pharmaceutical Development*" e 3.2.P.7 "*Container Closure System*" contengono informazioni sul confezionamento proposto per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e possono potenzialmente includere una spiegazione per tale scelta. I moduli 4 "*Nonclinical Study Reports*" e 5 "*Clinical Study Reports*" contengono tutte le referenze cliniche e non cliniche e possono comprendere studi non pubblicati o non disponibili. A seguito dell'esperienza maturata nell'esempio 1 è stato deciso, per il successivo esempio, di esaminare il solo modulo 5, ritenuto la fonte pertinente di tutte le informazioni utili.

Per la documentazione esterna, lo scopo è stato identificare le referenze di letteratura

contenenti informazioni sul consumo del medicinale, per esempio durante uno studio nel quale questo parametro veniva registrato, oltre che dati riguardanti schemi di utilizzo, estensione media della malattia e analisi farmaco-economiche dalle quali fosse possibile derivare la quantità di prodotto utilizzato.

Per semplificare la ricerca della letteratura online abbiamo utilizzato le referenze già individuate all'interno del dossier registrativo cercandole nuovamente nel database Medline. In questo modo abbiamo potuto individuare e selezionare i termini MeSH. Il *Medical Subject Headings* (MeSH) è un vocabolario per indicizzare gli articoli scientifici utilizzato nel database MEDLINE/PubMed. I suoi termini possono essere aggiunti ad una stringa di ricerca, semplificandone l'elaborazione.

Nel primo esempio tutte le referenze sono state lette nella loro interezza da un essere umano con un approccio molto dispendioso in termini di tempo. Tuttavia questo ci ha permesso di estrarre alcune parole chiave (keyword) che abbiamo utilizzato per strutturare una ricerca computer-assistita e un processo più veloce. Abbiamo selezionato parole chiave in inglese di conseguenza solo le referenze in questa lingua sono state vagliate da software. Per i documenti non digitali (o non digitalizzati) e non in lingua inglese si è continuato ad effettuare la lettura analogicamente. Per l'analisi computer-assistita abbiamo utilizzato Adobe Acrobat, che permette di ricercare più parole chiave in diversi documenti contemporaneamente. Tramite questa ricerca è stato possibile selezionare le referenze con corrispondenze per le parole chiave. Per ogni corrispondenza è stata verificata la presenza di un dato di interesse.

Una volta estratte le referenze contenenti informazioni utili, queste sono state controllate per verificare che non fossero duplicate o che il dato non facesse riferimento ad altra referenza, al fine di evitare la moltiplicazione della medesima informazione.

Le referenze selezionate hanno richiesto un'attenta lettura, con particolare focus ai criteri di inclusione, le caratteristiche della popolazione e l'intervento, parametri che costituiscono informazioni di base per l'elaborazione dello stimatore. Abbiamo preferito dati provenienti da studi con una popolazione ampia e quando veniva individuata una discrepanza (ad esempio studi simili con quantità diversa di prodotto consumato) è stato selezionato il dato che avrebbe portato a una minor popolazione esposta, seguendo l'approccio dello scenario migliore.

Successivamente abbiamo incrociato le informazioni raccolte con le indicazioni terapeutiche del prodotto. Questo ha permesso di escludere alcuni dati (ad esempio studi off-label). L'unione di tutte queste informazioni ha reso possibile elaborare lo stimatore, che costituisce dunque uno strumento prodotto-specifico.

Il processo a step è schematizzato di seguito:

1. Raccogliere le referenze cliniche dal modulo 5 del dossier
2. Suddividere le referenze in base a:
 - a. Studi non leggibili da software (solitamente scansioni)
 - b. Studi non in inglese
 - c. Tutti gli altri studi
3. Leggere le referenze dei gruppi a) e b). Per il gruppo c) seguire il passaggio 4
4. Cercare tramite software tutti i file usando le parole chiave: "last", "consumed", "duration of treatment", "mean quantity", "mean number", "average", "mean amount", "per patient", "[pharmaceutical form]", "[pack type]", "quantity required", "quantity of", "a mean", "allowed for", "treatment period", "applied on average"
 - a. Possono essere aggiunte altre parole chiave sulla base dei risultati
5. Per ogni articolo selezionato nei passaggi precedenti, effettuare una ricerca in PubMed ed estrarre i termini MeSH Medline
6. Utilizzare i termini MeSH appropriati per scrivere una stringa di ricerca in PubMed
7. Analizzare i risultati di PubMed
8. Effettuare la stessa ricerca tramite software del passaggio 4
9. Schematizzare i risultati
10. Elaborare uno stimatore

Esempio 1: smalto per unghie a base di amorolfina

Lo smalto per unghie a base di amorolfina è indicato per trattare l'onicomicosi, una comune infezione fungina che colpisce l'unghia. La combinazione di micosi e struttura dell'unghia, compreso il suo ritmo di crescita, determina lunghi periodi di trattamento. Gli smalti sono indicati quando la matrice ungueale non è coinvolta, l'infezione colpi-

sce meno del 50% della superficie dell'unghia e meno di 3 unghie. Nelle manifestazioni più gravi lo smalto può essere aggiunto alla terapia sistemica.

È comune che l'infezione si diffonda alle unghie prossimali o ad altri membri della stessa famiglia quando non riconosciuta o trattata tempestivamente. Inoltre alcune condizioni mediche come *tinea pedis*, diabete e malattia vascolare periferica sono noti fattori di rischio per lo sviluppo di onicomicosi e il tasso di recidiva della malattia varia dal 6,5 al 53%.

Documentazione interna

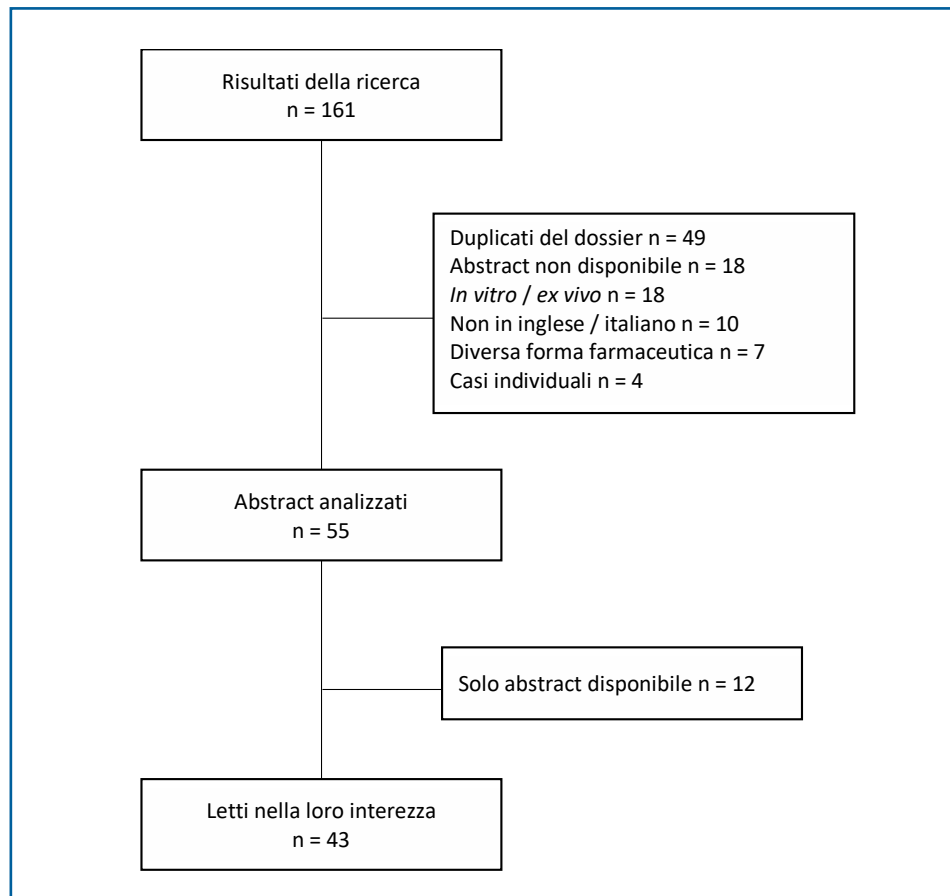
Abbiamo analizzato il contenuto del dossier registrativo come specificato nella sezione precedente. Nei moduli 2 e 3 non sono state trovate informazioni di interesse ma, poiché la domanda di autorizzazione si basava su un medicinale di riferimento, questo non ci ha sorpreso: in questi casi il titolare AIC presenta solitamente le stesse confezioni già autorizzate per il prodotto di riferimento senza necessità di fornire una giustificazione. L'unica referenza con informazioni di interesse tra i 47 studi del modulo 4 era il rapporto di valutazione pubblica (PAR) del prodotto di riferimento incluso anche nel modulo 5. Su 85 documenti vagliati nel modulo 5, abbiamo trovato corrispondenze in 15.

Fonti esterne

Sulla base dei risultati ottenuti dalla fase precedente abbiamo cercato ulteriori PAR; ne sono stati trovati 7 in un database pubblico ma nessuno conteneva informazioni utili. Poiché una delle corrispondenze nel modulo 5 era una revisione Cochrane "*Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot*" [8], abbiamo verificato l'esistenza di una versione aggiornata e l'abbiamo trovata sotto il titolo "*Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails*" [9].

Ricercando le referenze del modulo 5 in Pubmed, abbiamo estratto i termini MeSH appropriati, utilizzandoli per costruire la seguente stringa di ricerca: *Amorolfine AND*

Figura 1
Esempio 1 - Risultati della ricerca e screening.



("Antifungal Agents/administration and dosage"[Mesh] OR "Antifungal Agents/economics"[Mesh] OR "Onychomycosis/classification"[Mesh] OR "Onychomycosis/drug therapy"[Mesh] OR "Onychomycosis/economics"[Mesh] OR "Onychomycosis/epidemiology"[Mesh] OR "Drug Costs"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "Drug Administration Schedule"[Mesh]).

Questa stringa di ricerca ha generato 161 record.

L'attività di screening di questi record è schematizzata nella **Figura 1**.

Esempio 2: gel e unguento di calcipotriolo/betametasona

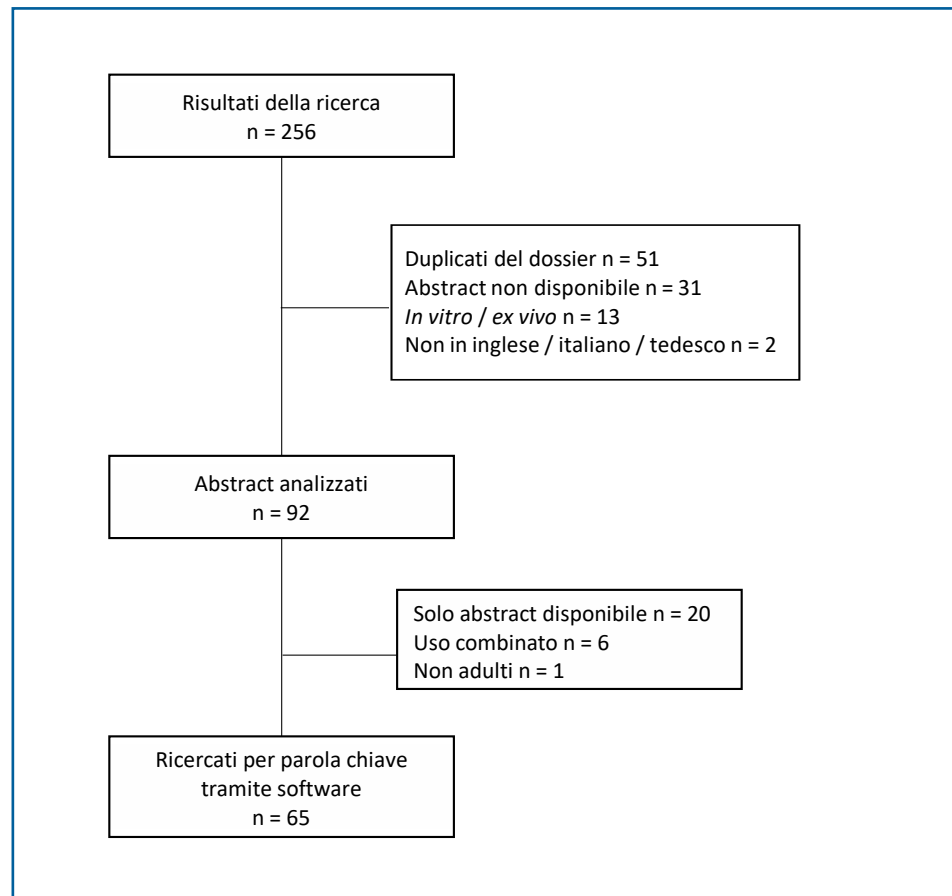
La combinazione calcipotriolo/betametasona è indicata per il trattamento topico della psoriasi a placche. La combinazione è disponibile in diverse forme farmaceutiche. Il periodo di trattamento raccomandato varia in base alla localizzazione della placca (cuoio capelluto, altre aree). La psoriasi è una malattia cronica recidivante quindi i periodi di trattamento si alternano a periodi di remissione in modo ciclico.

La formulazione in gel è stata sviluppata per trattare l'area del cuoio capelluto senza l'untuosità dell'unguento. Entrambi i prodotti possono essere utilizzati per trattare al massimo il 30% della superficie corporea senza superare i 15 g al giorno.

Fonti interne ed esterne

Abbiamo esaminato il modulo 5 *Clinical Study Reports* di tre dossier (due riguardanti una formulazione in unguento e uno in gel). In totale sono stati trovati 213 articoli. Alcune referenze erano in comune tra i dossier unguento e il dossier gel, per un totale di 96 articoli univoci. Questi sono stati controllati per il testo digitale/digitalizzato (leggibile da software) e la lingua inglese: 3 referenze erano in tedesco e 10 non erano leggibili dal computer; questi 13 riferimenti sono stati letti interamente da una persona. I restanti 83 articoli sono stati ricercati tramite software come specificato nella sezione precedente, secondo le parole chiave: "last", "consumed", "duration of treatment", "mean quantity", "mean number", "average", "mean amount", "per patient", "[phar-

Figura 2
Esempio 2 - Risultati della ricerca e screening.



maceutical form]", "[pack type]", "quantity required", "quantity of", "a mean", "allowed for", "treatment period", "applied on average". Il termine "last" ha generato molti risultati ma è stato ritenuto necessario per evitare la perdita di informazioni utili. 20 referenze su 83 hanno avuto una o più corrispondenze positive alle parole chiave. Da queste abbiamo effettuato la ricerca in Pubmed e siamo stati in grado di estrarre i termini MeSH pertinenti.

Un termine in particolare ("betamethasone dipropionate, calcipotriol drug combination"[nm]) definisce esattamente il prodotto del nostro esempio, ma risultava indicizzato per un solo studio. Abbiamo quindi deciso di combinare i termini più estesi "calcipotriene"[nm] e "betametasona"[nm].

La stringa di ricerca finale è stata: (((*"calcipotriene"*[nm]) AND (*"Betamethasone"*[nm])) OR (*"betamethasone dipropionate, calcipotriol drug combination"*[nm])) AND (*"Drug Administration Schedule"*[MeSH]) OR (*"Psoriasis/drug therapy"*[MAJR]))

Il database ha restituito 256 record. Le analisi sono schematizzate nella **Figura 2**.

Risultati

Esempio 1

I risultati dell'esempio effettuato con lo smalto medicato di amorolfina sono riassunti nella **Tabella 1**.

Dalle informazioni bibliografiche siamo stati in grado di definire alcune caratteristiche di base del trattamento con amorolfina e di assegnare i pazienti a 3 diversi gruppi (lieve, moderato, grave). Abbiamo considerato che il 60% dei pazienti [A] avesse 1 o 2 unghie affette [gruppo lieve] (Reinel 1992b [24], Lauharanta 1992 [18]) sebbene in contrasto con Zaug 1992 [30] e Shemer 2017 [27] che riportano 3 e 2,4 unghie affette, rispettivamente, su popolazioni di pazienti elevate ma fornendo solo il valore medio. Tuttavia, abbiamo impostato il valore sull'intervallo più alto (2 unghie) per cadere nello scenario *best-case* corrispondente a un minor numero di pazienti esposti [B]. Si è ritenuto che l'onicomicosi moderata interessasse il 26% [A] dei pazienti (Reinel 1992b [24]) e coinvolgesse 4 unghie [B] [gruppo moderato]. Il 14% di pazienti restanti [A] è stato incluso nel gruppo grave, con una media di 5,9 unghie [B] (Baran 2000 [12], Sigurgeisson 2016 [29]).

Il periodo di trattamento [C] secondo il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è di 6 mesi per le unghie delle mani e di 9-12 mesi per le unghie dei piedi. Nello studio di Reinel 1992b [24], il 27% dei pazienti presentava onicomicosi sulla mano, il 68% sui piedi e il 5% su entrambe le sedi. Abbiamo considerato tutti i pazienti con malattia sulle unghie delle mani come aventi 1 o 2 unghie affette e li abbiamo assegnati al gruppo lieve come sopra definito. Abbiamo inserito un periodo di trattamento di sei mesi al 27% del gruppo lieve e 12 mesi al 68% dello stesso gruppo di gravità per un periodo di trattamento medio finale di 10,29 mesi. Per la manifestazione moderata abbiamo mantenuto il periodo massimo di trattamento di 12 mesi mentre per il gruppo grave lo abbiamo esteso a 15 mesi in accordo a Baran 2001 [13]. La quantità di applicazioni (per unghia) effettuabili con un millilitro di smalto era coerente intorno al valore di 50 (Marty 2005 [21], Lambert 2003 [17], Schaller 2015 [26]) con solo il PAR [22] ad un valore sensibilmente inferiore. Poiché tale PAR si basa esclusivamente sulla dichiarazione del titolare del prodotto è stato escluso.

Alti tassi di recidiva sono ampiamente menzionati in letteratura ma non sono quantificati, probabilmente per le difficoltà di follow-up dei pazienti per più anni. Solo una referenza (Sigurgeisson 2010 [28]) fornisce dati sul tasso di recidiva. Sebbene in questo studio il criterio di inclusione fosse una precedente terapia per onicomicosi con coinvolgimento della matrice, abbiamo deciso di utilizzare il valore riportato a 12 mesi del tasso di recidiva del 31,8% applicandolo però tal quale indipendentemente dall'intervallo coperto dal rapporto di sicurezza.

Tabella 1 Esempio 1 riepilogo dei risultati della ricerca.

Primo autore (anno)	N pazienti	Informazione	Commento
Baran (2007) [11]	n.d.	Una media di 3,20 unghie infette per paziente. Un flacone da 5 ml consentiva 251 applicazioni	Riferimento incrociato a Marty (2005)
Baran (2000) [12]	98	Presume il numero medio di unghie affette come 5,9	Terapia di combinazione per onicomicosi grave (lo smalto è stato aggiunto alla terapia sistemica)
Baran (2001) [13]	98	Analisi di costo	Prezzo al pubblico non riportato
Blume (2022) [14]	953	Numero di unghie colpite = 4,81 su 406 pazienti, 4,65 su 410 e 4,96 su 137	Onicomicosi subungueale distale e laterale da lieve a moderata causata da dermatofiti
Crawford (2007) [8]	-	-	Sostituito da Foley (2020)
Elewski (2013) [15]	446	204 avevano il ≤40% di unghie coinvolte, 316 più del 40%	Amorolfina usata due volte alla settimana. Popolazione con malattia grave
Foley (2020) [9]	-	-	[escluso] info non rilevanti
Gupta (2016) [16]	n.d.	Tasso di recidiva a 12 mesi = 31,8%	Rif. crociato a Sigurgeisson (2010)
Lambert (2003) [17]	98	3x2,5 ml flaconi per 15 mesi di trattamento	Terapia di combinazione, rif. crociato a Baran (2000)
Lauharanta (1992) [18]	157	Il 60% dei pazienti aveva 1-2 unghie colpite	
Lecha (2001) [19]	88	1 flacone è durato 24 settimane	Manca l'informazione sul volume del flacone
Lecha (2002) [20]	88	1 flacone 5 ml è durato 24 settimane	Terapia di combinazione per onicomicosi grave (smalto in aggiunta a terapia sistemica)
Marty (2005) [21]	463	Flacone 2,5 ml durato 125 applicazioni. 3,20 unghie medie colpite per paziente	Dati ottenuti da unghie sintetiche e misurazione delle dimensioni delle unghie in volontari sani
MHRA PAR [22]	n.d.	Flacone 3 ml dura 3 mesi curando 4 unghie	Dichiarazione del titolare del prodotto di riferimento
Reinel (1992a) [23]	456	-	Solo endpoint di efficacia
Reinel (1992b) [24]	538	Unghie colpite: 1-2 in 218 pazienti; 3-5 in 142; oltre 5 in 78 pazienti	
Rigopoulos (2003) [25]	45	1,5 flaconi sono durati 6 mesi	Manca l'informazione sul volume del flacone
Schaller (2015) [26]	8	Superficie dell'unghia = 3,76-3,90 cm ² flacone da 2,5 ml ha coperto 44 applicazioni settimanali	Solo pazienti donne
Shemer (2017) [27]	320	Mediamente 2,4 unghie colpite	
Sigurgeisson (2010) [28]	26	Tasso di recidiva a 12 mesi = 31,8%	
Sigurgeisson (2016) [29]	50	Quantità media usata 2,39 e 2,48 g. Media unghie colpite = 5,8	
Zaug (1992) [30]	727	Media unghie affette = 3,0	

I dati e il calcolo effettuato per il trattamento con amorolfina sono riassunti nella **Tabella 2**. Per ciascun gruppo di gravità, gli equivalenti [F] rappresentano il consumo di prodotto di questo gruppo specifico ponderato per la sua rappresentatività.

Tabella 2 Stimatore per pazienti esposti ad amorolfina.

Gruppo pazienti	Su 1 paziente [A]	Unghie coinvolte [B]	Periodo di trattamento (mesi) [C]	Periodo di trattamento (settimane) [D]	Consumo (ml) [E]	Consumo ponderato (equivalenti) [F]
Lieve	0,591	2	10,29*	C/12x52	BxD/50**	AxE
Moderato	0,264	4	12			
Grave	0,145	5,9	15			

*6 mesi per il 27% del gruppo, 12 mesi per il 68%; **50 applicazioni con 1 ml di smalto.

Il calcolo finale è:
 $(0,591 * (2 * (10,29 / 12 * 52) / 50) + 0,264 * (4 * (12 / 12 * 52) / 50) + 0,145 * (5,9 * (15 / 12 * 52) / 50)) = 3,26 * 1,318 = 4,30$

Un paziente di amorolfina consuma mediamente 4,30 millilitri di smalto. La stima della popolazione esposta può ora essere ottenuta dividendo le vendite totali (in millilitri) per il fattore di conversione di 4,30. Il tasso di recidiva del 31,8% in accordo a Sigurgeisson 2010 [28] è stato aggiunto al risultato nell'ultima fase del calcolo.

Esempio 2

I risultati dell'esempio effettuato con unguento e gel a base di calcipotriolo e betametasone sono riassunti nella **Tabella 3**.

Abbiamo notato che il consumo medio di unguento e gel, anche dopo la ponderazione in base alla dimensione del campione, era diverso. Di conseguenza è stato deciso di elaborare uno stimatore per ogni forma farmaceutica. Quattro studi riportavano un valore molto lontano dalla media (Silver 2013 [46], Kaufmann 2002 [36], Ma 2016 [41] e Koo 2016 [37]). In tutti tranne Ma 2016 [41] i criteri di inclusione erano al di fuori delle indicazioni del prodotto, ad esempio più del 10% della superficie corporea interessata o una manifestazione di grado severo. Per questo motivo sono stati esclusi dal calcolo finale.

Il consumo settimanale è stato soppesato in base alla dimensione del campione tra i restanti studi [L]. I dati e il calcolo effettuato sono schematizzati nella **Tabella 4**. Le referenze Luger 2008 [40] e Kragballe 2006 [38] con dati a copertura di 52 settimane per gel e unguento, rispettivamente, hanno permesso di superare l'incertezza del rapporto settimane in trattamento/settimane in remissione all'interno di un anno [M]. Questo ci ha permesso di introdurre come nuovo parametro l'intervallo coperto dal PSUR.

Tabella 3 Esempio 2 riepilogo dei risultati della ricerca.

Primo autore (anno)	N pazienti	Forma farmaceutica	Informazione	Commento
Buckley (2008) [31]	108	Gel	17,3g/1 sett. >10% dell'area totale dello scalpo e IGA almeno moderato. Cuoio capelluto	Durata dello studio: 8 settimane
Caldarola (2017) [32]	–	Gel	–	[escluso] La quantità di prodotto usato è fornita già divisa per i giorni di terapia e il BSA
Fenton (2004) [33]	147		–	[escluso] analisi di costo priva di prezzo del prodotto
Fleming (2010) [34]	162	Gel	22,7 g/sett IGA almeno moderato. Braccia e gambe	
Jemec (2008) [35]	480	Gel	139,1/8 sett. >10% dell'area totale dello scalpo e IGA almeno moderato. Cuoio capelluto	Durata dello studio: 8 settimane
Kaufmann (2002) [36]	490	Unguento	134 g/4 sett. >10% gambe e braccia	Durata dello studio: fino a 4 sett. Baseline PASI medio 9,9
Koo (2016) [37]	135	Unguento	30,6 g/1 sett. BSA 2-30% PGA almeno lieve, mPASI esclusa la testa punteggio 2	Durata dello studio: 4 sett.
Kragballe (2006) [38]	212	Unguento	84,6-99,3 g/4 sett. IGA almeno moderato. Braccia e gambe	Durata dello studio: 52 sett.
Kragballe (2006) [38]	212	Unguento	898,8 g / 52 sett. IGA almeno moderato. Braccia e gambe	Durata dello studio: 52 sett.
Lee (2017) [39]	201	Gel	11,83 g/1 sett. IGA almeno lieve. Braccia e gambe	Fase di induzione: 8 sett.
Lee (2017) [39]	37	Gel	13,09 g/1 sett. IGA almeno lieve. Braccia e gambe	8 sett. Usato al bisogno
Lee (2017) [39]	41	Gel	11,55 g/1 sett. IGA almeno lieve. Braccia e gambe	8 sett. Usato senza discontinuità
Lee (2017) [39]	39	Gel	28,56 g/1 sett. IGA almeno lieve. Braccia e gambe	[escluso] usato solo nei fine settimana
Luger (2008) [40]	337	Gel	470,8 g/44 sett. >10% dell'area totale dello scalpo e IGA almeno moderato. Cuoio capelluto	Durata dello studio: 52 sett.

Primo autore (anno)	N pazienti	Forma farmaceutica	Informazione	Commento
Ma (2016) [41]	112	Gel	127,7 g/4 sett. >10% dell'area totale dello scalpo e IGA almeno moderato. Cuoio capelluto	Pazienti con psoriasi in altre aree sono inclusi ma non trattati
Mrowietz (2011) [42]	721	Gel	60 g/4,36 sett. 88% dei pazienti con PGA almeno moderato. Cuoio capelluto	
Radtke (2010) [43]	-	-	-	Rif. crociato a Jemec 2008
Ramsay (1994) [44]			Solo calcipotriolo	[escluso]
Sandoval (2014) [45]	10	Gel	8,8g / 3 giorni. IGA da lieve a moderato. 1-10% BSA	Durata dello studio: 3 giorni
Sandoval (2014) [45]	10	Unguento	11g / 3 giorni. IGA da lieve a moderato. 1-10% BSA	Durata dello studio: 3 giorni
Silver (2013) [46]	43	Gel	52,3 g/1 sett. BSA 15-30%. IGA almeno moderato. Braccia e gambe	Durata dello studio: 8 sett.
Sticherling (2013) [47]	528	Gel	55,8 g/5 sett. Almeno moderata. Braccia e gambe	

Tabella 4 Stimatore per pazienti esposti a calcipotriolo e betametasona.

Forma farmaceutica	Consumo settimanale medio [L]	Settimane / anno (media) [M]	Equivalenti
Unguento	20,26	42,63*	L x M
Gel	14,16	44,00**	

* Kragballe 2006 [38]. Consumo medio di 4 settimane rispetto al totale dichiarato per 52 settimane; ** Luger 2008 [40]

Il calcolo finale è

Unguento: $20,26 \times 42,63 = 863,68$

Gel: $14,16 \times 44,00 = 623,04$

Un paziente di calcipotriolo / betametasona consuma mediamente 863,68 grammi/anno quando utilizza la formulazione in unguento e 623,04 grammi/anno se applica il gel.

La stima della popolazione esposta ogni anno può essere ottenuta dividendo le vendite totali di ciascuna forma farmaceutica (in grammi) per i fattori di conversione di cui sopra.

Discussione

Stimare l'esposizione dei pazienti può essere un compito difficile quando si tratta di prodotti topici. L'attribuzione di ogni confezione ad un diverso paziente può risultare appropriata per alcuni topici (ad esempio antibiotici) ma insufficiente a catturare il percorso di trattamento della maggior parte delle malattie della pelle ove la quantità applicata è di solito correlata all'estensione e alla gravità della manifestazione.

Ogni titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio può scegliere il metodo ritenuto più appropriato, che sarà confidenziale in quanto parte del PSUR. L'adeguatezza di tale metodo è delegata esclusivamente al titolare AIC. Più lo stimatore è accurato più ci si avvicinerà alla realtà in termini di valutazione del rapporto beneficio/rischio. Le informazioni sulla sicurezza derivanti dal post-marketing richiedono di quantificare la popolazione esposta per generare frequenze e per comprendere meglio le informazioni di sicurezza in quanto tali. Se il titolare AIC sovrastima la popolazione esposta (ad esempio attribuendo ogni confezione ad un diverso paziente), le frequenze risulteranno inferiori a quelle reali. Inoltre, l'approccio di una (o più) confezioni per un paziente potrebbe risultare difficilmente giustificabile come metodo nonostante questo sia un requisito.

I dati della letteratura sono preziose fonti di informazione per comprendere l'uso del prodotto nel mondo reale. Inoltre sono aggiornati, catturando possibili cambiamenti nei percorsi di trattamento o usi combinati con altri prodotti.

Basando la propria stima su questi dati il titolare AIC può quindi soddisfare entrambi i requisiti della normativa di farmacovigilanza cioè l'elaborazione di uno stimatore e del metodo utilizzato.

Punti di forza e limiti

In base alle nostre conoscenze si tratta del primo articolo che affronta questo argomento.

Il processo a step proposto include sia i dati del dossier registrativo (spesso non pubblicati) che la letteratura scientifica. Questo approccio abbraccia le caratteristiche delle diverse basi giuridiche di registrazione perché un dossier completo basato sull'articolo 8 della direttiva 2001/83/CE sarà più ricco di dati interni rispetto ad una registrazione ibrida da articolo 10.3. Tuttavia, la procedura di autorizzazione semplificata (ad es. ibrida) verrà supportata con una domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio più recente e quindi comprensiva di anni di letteratura scientifica pubblicata. Il limite principale del metodo proposto deriva dalla ricerca bibliografica: alcuni articoli non sono disponibili liberamente e le informazioni sono talvolta contrastanti; sono necessarie delle conoscenze di base sulle indicazioni del prodotto e sulla malattia per poter discriminare le informazioni utili da quelle fuorvianti.

Inoltre il calcolo proposto basato sulla quantità totale del medicinale non tiene conto dell'indivisibilità di una confezione. Ciò è particolarmente evidente nell'esempio 1 relativo all'amorolfina nel quale si imputa al gruppo con gravità lieve il consumo di meno di un flacone di medicinale ciascuno. Tuttavia i PSUR includono frequentemente più autorizzazioni all'immissione in commercio relative a differenti Stati membri nei quali potrebbero essere commercializzate confezioni di dimensioni diverse. L'aggiunta di questo parametro al calcolo non sarebbe quindi un compito facile.

Infine i prodotti topici sono noti per essere soggetti a perdita di aderenza (compliance). Sebbene questo parametro sia stato incluso solo nell'esempio 1 il dato è spesso assente dalla letteratura: le referenze sono solitamente studi prospettici ove i pazienti sono più aderenti perché più coinvolti e monitorati. Nondimeno la mancanza del parametro di aderenza terapeutica porterà a una sottostima; la quantità stimata per persona sarà superiore alla realtà portando in ultima analisi ad un denominatore più piccolo e a frequenze più alte ricadenti nel "best-case" dal punto di vista della sicurezza.

Conclusioni

Nel nostro studio illustriamo un modo efficace per stimare l'esposizione dei pazienti a partire dai dati di vendita consentendo di soddisfare i requisiti della Direttiva 2010/84/UE e GVP Modulo VII fornendo sia una stima accurata della popolazione esposta che il metodo utilizzato. Lo stimatore, generando il numero di pazienti esposti, consente di bilanciare le informazioni di sicurezza dal post-marketing e aiuta l'Autorità Competente che valuta il Rapporto a comprendere il metodo utilizzato e i risultati da esso derivati.

Bibliografia

- [1] EMA. Pharmacovigilance: post-authorisation. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation> (consultato il 14/02/2023).
- [2] Borg J-J, et al. "Strengthening and rationalizing pharmacovigilance in the EU: where is Europe heading to? A review of the new EU legislation on pharmacovigilance." *Drug safet.* 2011; 34: 187-197.
- [3] Pacurariu AC, et al. "A description of signals during the first 18 months of the EMA pharmacovigilance risk assessment committee." *Drug safety.* 2014; 37: 1059-1066.
- [4] Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports For Marketed Drugs (CPMP/ICH/288/95).
- [5] EMA. Periodic safety update reports (PSURs). Available at <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs> (consultato il 14/02/2023).
- [6] DIRECTIVE 2010/84/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
- [7] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII – Periodic safety update report.
- [8] Crawford Fay, Sally Hollis. "Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot." *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007; 3.
- [9] Foley K, et al. "Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails." *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020; 1.
- [10] Defined Daily Dose (DDD) (who.int) <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd> (consultato il 23/03/2023).
- [11] Baran R1, et al. "A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement." *British Journal of Dermatology.* 2007; 157.1: 149-157.
- [12] Baran R., et al. "A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region." *British Journal of Dermatology.* 2000; 142.6: 1177-1183.
- [13] Baran R. "Topical amorolfine for 15 months combined with 12 weeks of oral terbinafine, a cost-effective treatment for onychomycosis." *British Journal of Dermatology.* 2001; 145.s60: 15-19.
- [14] Blume-Peytavi U, et al. "A multicentre, randomised, parallel-group, double-blind, vehicle-controlled and open-label, active-controlled study (versus amorolfine 5%), to evaluate the efficacy and safety of terbinafine 10% nail lacquer in the treatment of onychomycosis." *Mycoses.* 2022; 65.4: 392-401.

- [15] Elewski BE, et al. "Efficacy, safety and tolerability of topical terbinafine nail solution in patients with mild-to-moderate toenail onychomycosis: results from three randomized studies using double-blind vehicle-controlled and open-label active-controlled designs." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013; 27.3: 287-294.
- [16] Gupta AK, et al. "Onychomycosis: strategies to minimize recurrence." *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2016; 15.3: 279-282.
- [17] Lambert J. "Pharmacoeconomic issues in onychomycosis." *British Journal of Dermatology*. 2003; 149.s65: 19-22.
- [18] Loharanta J. "Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 2% versus 5% once weekly." *Clinical and experimental dermatology*. 1992; 17.s1: 41-43.
- [19] Lecha M. "Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain." *British Journal of Dermatology*. 2001; 145.s60: 21-26.
- [20] Lecha M, et al. "An open-label, multicenter study of the combination of amorolfine nail lacquer and oral itraconazole compared with oral itraconazole alone in the treatment of severe toenail onychomycosis." *Current therapeutic research*. 2002; 63.6: 366-379.
- [21] Marty J-PL, et al. "Treatment costs of three nail lacquers used in onychomycosis." *Journal of dermatological treatment*. 2005; 16.5-6: 299-307.
- [22] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Public Assessment Report CURANAIL 5% NAIL LACQUER (AMOROLFINE HYDROCHLORIDE) - PL 10590/0049. Available at <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/718ef38586116defa441372e81896027ade9cb4a> (consultato il 11/04/2023).
- [23] Reinel D. "Topical treatment of onychomycosis with amorolfine 5% nail lacquer: comparative efficacy and tolerability of once and twice weekly use." *Dermatology*. 1992; 184 Suppl. 1: 21-24.
- [24] Reinel D, Clarke C. "Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 5% in onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly." *Clinical and experimental dermatology*. 1992; 17: 44-49.
- [25] Rigopoulos D, et al. "A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer in association with itraconazole pulse therapy compared with itraconazole alone in the treatment of Candida fingernail onychomycosis." *British Journal of Dermatology*. 2003; 149.1: 151-156.
- [26] Schaller M, et al. "Comparison of user-friendliness and treatment cost of Loceryl® vs. Ciclopoli®-a patient's perspective." *Mycoses*. 2015; 58.10: 632-636.
- [27] Shemer A, et al. "Topical antifungal treatment prevents recurrence of toenail onychomycosis following cure." *Dermatologic therapy*. 2017; 30.5: e12545.
- [28] Sigurgeirsson B, et al. "Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010; 24.8: 910-915.
- [29] Sigurgeirsson B, et al. "Application of cosmetic nail varnish does not affect the antifungal efficacy of amorolfine 5% nail lacquer in the treatment of distal subungual toenail onychomycosis: results of a randomised active-controlled study and in vitro assays." *Mycoses*. 2016; 59.5: 319-326.
- [30] Zaug M, Bergstraesser M. "Amorolfine in the treatment of onychomycoses and dermatomycoses (an overview)." *Clinical and Experimental Dermatology*. 1992; 17: 61-70.
- [31] Buckley C, et al. "Calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation is effective and well tolerated in the treatment of scalp psoriasis: a phase II study." *Dermatology*. 2008; 217.2: 107-113.
- [32] Caldarola G, et al. "Role of personalized medication training in improving efficacy and adherence to a topical therapy in psoriatic patients." *Journal of Dermatological Treatment*. 2017; 28.8: 722-725.
- [33] Fenton C, Greg L. Plosker. "Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris." *American journal of clinical dermatology*. 2004; 5: 463-478.
- [34] Fleming C, et al. "Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, parallel group, double-blind, exploratory study." *European Journal of Dermatology*. 2010; 20.4: 465-471.
- [35] Jemec GBE, et al. "A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial." *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 59.3: 455-463.
- [36] Kaufmann R, et al. "A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet™) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris." *Dermatology*. 2002; 205.4: 389-393.
- [37] Koo J, et al. "Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris-A randomized phase II study." *Journal of dermatological treatment*. 2016; 27.2: 120-127.
- [38] Kragballe K, et al. "A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet®/Daivobet®/Taclonex®) in the treatment of psoriasis vulgaris." *British Journal of Dermatology*. 2006; 154.6: 1155-1160
- [39] Lee J-H, et al. "Optimal maintenance treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate gel in Korean patients with psoriasis vulgaris: a multicentre randomized, controlled clinical trial." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017; 31.3: 483-489.
- [40] Luger TA, et al. "A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis." *Dermatology*. 2008; 217.4: 321-328.
- [41] Ma Li, et al. "Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, controlled trial investigating efficacy and safety in a Chinese population." *International Journal of Dermatology*. 2016; 55.1: 106-113
- [42] Mrowietz, Ulrich, Oliver Macheleidt, and Christoph Eicke. "Effective treatment and improvement of quality of life in patients with scalp psoriasis by topical use of calcipotriol/betamethasone (Xamiol®-gel): results." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2011; 9.10: 825-831.
- [43] Radtke, M. A., et al. "Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis: A review." *Der Hautarzt*. 2010; 61: 770-775.
- [44] Ramsay CA, et al. "Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis." *Dermatology*. 1994; 189.3: 260-264.
- [45] Feldman SR. "Calcipotriene 0.005%-betamethasone dipropionate 0.064% ointment versus topical suspension in the treatment of plaque psoriasis: a randomized pilot study of patient preference." *Cutis*. 2014; 94: 304-309.
- [46] Silver S, et al. "Effect of calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and calcium homeostasis in subjects with extensive psoriasis vulgaris: an open, non-controlled, 8-week trial." *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2013; 12.8: 882-887.
- [47] Sticherling M, Eicke C, Anger T. "Practicability of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel (Daivobet® Gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2013; 11.5: 420-427.