



LA COMPLETEZZA DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE AI FARMACI: UN REQUISITO CRITICO PER LA GESTIONE DEL SEGNALE

The completeness of Adverse Drug Reaction reports: a critical requirement for Signal Management

Francesca Attolini, Francesca Rollo, Andrea Oliva

Progetto di stage svolto presso Viatris Italia S.r.l., Milano

Keywords

Pharmacovigilance
Adverse Drug Reaction
Individual Case Safety
Reports
Safety Signal
Completeness Score

Abstract

Introduction The quality and completeness of Individual Case Safety Reports (ICSRs) are essential features for the proper identification of safety signals and thus in signal management procedures.

Objective The aim of this study was to identify a scoring grade that allows the quality of Adverse Drug Reaction (ADR) reports to be evaluated quantitatively, taking into consideration the relative importance of some specific fields, which may be crucial for causality assessment.

Methods In particular, the fields in ADR reports were divided into three main categories, to which different importance was attributed: the first category that includes information critical to causality assessment, a second level that comprises significant information for case analysis and a third level category for details that are considered relevant for medical history but not crucial for the assessment of ADR. The scoring method has been tested on 609 ICSRs, retrieved by the Italian National Pharmacovigilance Network. For each report form, an overall score was calculated resulting from the sum of the individual scores given to each field, depending on the relative importance assigned to each information described.

Results The analysis showed that 18.23% of the ICSRs were poorly documented, 61.41% were moderately documented, and only 20.36% were well documented. A dependence between the degree of completeness of reports and the reporter type was found, with the highest scores for the main categories of Healthcare Professionals (HCPs), such as pharmacists and physicians, followed by patients and finally by reports from literature articles, which showed significantly lower scores than the other categories.

Conclusion Although improvements in the quality of reports have been shown over time, it is crucial that this implementation process continues towards higher standards. To improve quality and completeness of ADR data, interaction between stakeholders is essential and can be simplified through a direct numerical visualisation of the results. For this purpose, the development of an accurate and easy-to-apply scoring method must be considered the first challenge to deal with.

Introduzione

I farmaci e i vaccini hanno migliorato la prevenzione e il trattamento delle patologie. Oltre ai benefici, tuttavia, i prodotti medicinali possono anche causare effetti collaterali, potenzialmente indesiderati e inattesi. I prodotti medicinali vengono autorizzati in base al fatto che nelle indicazioni specificate, al momento dell'autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio è considerato positivo per la popolazione target. Tuttavia, non tutte le reazioni avverse e rischi sono identificati al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio e alcuni possono essere rilevati e caratterizzati solo nella fase post-autorizzativa.

Proprio per questo motivo, la farmacovigilanza risulta essenziale: questa disciplina riguarda le attività associate alla rilevazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli eventi avversi o di qualsiasi altro problema associato alla somministrazione di farmaci o vaccini [1, 2].

Il suo obiettivo è quello di promuovere l'uso sicuro ed efficace dei farmaci, fornendo informazioni affidabili per la valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci in commercio, al fine di minimizzarne i rischi. Il sistema di farmacovigilanza dell'Unione Europea (UE) ha infatti la funzione di tutelare la salute dei pazienti, assicurando che il profilo di sicurezza dei prodotti medicinali in commercio sia sotto continua valutazione e revisione [3].

Le fonti per le informazioni di sicurezza e segnalazioni di eventi avversi sono molto vaste e includono i sistemi di segnalazione spontanea da parte di pazienti e professionisti sanitari (Healthcare Professionals, HCP); segnalazioni da studi clinici o post-autorizzativi; segnalazioni sollecitate provenienti da programmi di supporto ai pazienti (PSP) o ricerche di mercato (Market Research Programs, MRPs); segnalazioni da letteratura scientifica; segnalazioni provenienti da social media o siti web. Tuttavia, all'interno di questo ambito diversificato, la segnalazione spontanea costituisce ancora il fulcro della sorveglianza della sicurezza post-marketing dei farmaci [4].

Gestione del segnale

Secondo le *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP), un segnale è un'informazione che suggerisce una nuova associazione potenzialmente causale, o un nuovo aspetto di un'associazione nota tra un intervento e un evento o un insieme di eventi correlati, avversi o benefici, che viene giudicata sufficientemente probabile da giustificare un'azione di verifica. Pertanto, il processo di gestione del segnale è un insieme di attività condotte per verificare se esistono nuovi rischi legati a un principio attivo o a un medicinale o se i rischi noti sono cambiati. Il processo di gestione del segnale nell'UE consiste in fasi sequenziali: rilevamento del segnale, convalida, conferma, analisi del segnale e definizione delle priorità, valutazione del segnale e raccomandazione di azione [5, 6]. Le fonti da cui può derivare un segnale di sicurezza sono molteplici, ad esempio dati qualitativi, non clinici e clinici (comprese le informazioni di farmacovigilanza e farmaco-epidemiologiche). I principali sistemi e fonti su cui concentrarsi sono i sistemi di segnalazione spontanea, i sistemi di sorveglianza attiva, gli studi clinici e la letteratura scientifica. Concentrandosi sul ruolo chiave degli *Individual Case Safety Report* (ICSR), la fase di convalida del segnale (cioè il primo passo per confermare un segnale identificato) si basa su alcuni aspetti cruciali dei dati degli ICSR: notorietà, forza dell'evidenza, rilevanza clinica e qualità dei dati e della loro documentazione [5].

Valutazione della causalità e necessità di segnalazioni complete e di qualità

La valutazione della causalità in farmacovigilanza può avvenire sia a livello del singolo caso clinico sia a livello di una serie di casi. Può essere possibile identificare con sufficiente certezza un'associazione farmaco-evento solo con pochi casi, se alcune caratteristiche di causalità sono ben documentate. Ciò sottolinea la necessità di un alto grado di completezza per ciascuna segnalazione [7].

Sono stati descritti diversi metodi di valutazione della causalità che collegano la farmacoterapia agli eventi avversi. Questi metodi possono utilizzare il giudizio clinico (una valutazione individuale della reazione avversa da farmaco – *Adverse Drug Reaction*, ADR – comunemente eseguita da un esperto clinico, che impiega le sue conoscenze scientifiche e la sua esperienza) oppure metodi algoritmici, che calcolano la probabilità della

correlazione farmaco-evento dal punteggio complessivo ottenuto rispondendo a una serie sequenziale di domande predefinite [8].

Non è difficile comprendere che la valutazione della causalità richiede dati dettagliati. Oltre alla necessità, in generale, che le informazioni riportate siano il più possibile complete per una corretta valutazione dell'ICSR, bisogna considerare che molti degli algoritmi non possono essere applicati in modo rigoroso a causa dei dati mancanti [9]. Analogamente, le GVP sottolineano ripetutamente la necessità di stabilire specifiche procedure e un sistema di qualità ben strutturato per garantire la qualità, l'integrità e la completezza degli ICSR sottomessi [10].

L'appropriatezza dei dati per la valutazione delle segnalazioni di ADR

Sono disponibili diversi studi sulla valutazione della qualità delle segnalazioni di ADR spontanee, alcuni dei quali hanno proposto metodi e algoritmi per calcolare un punteggio che esprime la completezza complessiva di una segnalazione.

Uno dei primi metodi sviluppati con questo scopo, da Agbabiaka et al., era basato su una scala di valutazione della qualità che esaminava le segnalazioni di ADR considerando tre domini principali: informazioni e regime terapeutici, storia clinica del paziente, diagnosi e farmaci e dettagli dell'evento avverso o dell'interazione farmacologica. A seconda delle informazioni riportate, venivano assegnati 2 punti per ogni campo completo, 1 punto per le informazioni non esaustive e 0 punti per ogni campo vuoto. Dalla somma dei singoli punteggi si otteneva un punteggio complessivo che indicava la qualità della segnalazione. Il limite principale di questo studio, riconosciuto anche dagli stessi autori, era dovuto all'assegnazione di un'uguale importanza a tutti i campi della segnalazione considerati, indipendentemente dalla loro rilevanza clinica [11]. Successivamente, Tuccori et al. hanno sviluppato e validato un algoritmo per la valutazione multidimensionale della qualità delle segnalazioni di casi di ADR (QADRA). Hanno considerato quattro elementi importanti per determinare la qualità delle segnalazioni: causalità, notorietà, rilevanza clinica e completezza. Questo algoritmo era articolato in più sub-algoritmi. Tra questi, il sub-algoritmo di causalità è stato sviluppato includendo criteri di associazione temporale, forza della relazione farmaco-evento avverso (associazione con dechallenge e rechallenge) e specificità (mancanza di cause alternative). Per il sotto-algoritmo della completezza, i punteggi erano assegnati come segue: nessun punto quando mancavano le informazioni essenziali (identificazione del paziente per età e sesso, data di insorgenza dell'ADR, data di inizio e durata del trattamento con i farmaci sospetti, esito e gravità); 1 punto quando erano riportate solo le informazioni essenziali; da 2 a 5 punti quando era possibile recuperare dati più dettagliati [12].

L'*Uppsala Monitoring Centre* (UMC) ha sviluppato *vigiGrade*, un punteggio che riflette la completezza delle segnalazioni spontanee. Il calcolo di *vigiGrade* coinvolge dieci campi considerati critici nella valutazione della causalità: tempo di insorgenza, indicazione terapeutica, esito dell'evento, sesso del paziente, età, dose, Paese, segnalatore primario, tipo di segnalazione e commenti. Per ogni dimensione mancante, viene sottratto un punteggio che varia a seconda della rilevanza clinica dell'informazione. Il punteggio *vigiGrade* può variare da 0,07 (segnalazioni con nessun campo compilato) a 1 (segnalazioni complete). Sono escluse dal calcolo le sezioni di testo libero nel campo dei commenti. Un aspetto importante sottolineato dall'UMC è che il punteggio riflette la quantità di informazioni fornite, ma non se queste rafforzano il sospetto di una relazione causale [13]. Successivamente, Kumar et al. hanno proposto un metodo quantitativo per determinare il grado di completezza di ICSR. A ciascuna voce della segnalazione è stato attribuito un peso diverso in base alla rilevanza delle informazioni associate. Il punteggio totale di completezza di un ICSR veniva poi calcolato sommando i singoli punteggi associati ad ogni campo della scheda di segnalazione. I campi considerati includevano il titolo della segnalazione, la gravità della reazione, la fonte primaria, le informazioni sul paziente, il sesso del paziente, la sezione di testo libero, il termine di reazione avversa, l'esito, il nome del prodotto sospetto, le informazioni sul farmaco, l'azione intrapresa, l'indicazione terapeutica, la data di insorgenza, la valutazione della causalità, la sezione di descrizione libera del caso e la conformità alle procedure operative standard interne [14].

Nel 2017, Plessis et al. hanno pubblicato uno studio per analizzare la qualità delle informazioni contenute nelle segnalazioni di ADR e per descrivere l'entità e le caratteristiche delle informazioni mancanti. A tal fine, hanno utilizzato una variante del punteggio VigiGrade dell'UMC combinata con un approccio più clinico e qualitativo [15]. Nel 2019, Niu et al. hanno pubblicato un'analisi sulla qualità delle segnalazioni spontanee di ADR provenienti da un centro di farmacovigilanza della Cina occidentale: hanno applicato il proprio sistema di valutazione per assegnare un punteggio a ciascun campo e calcolare il punteggio totale di ogni segnalazione, secondo un sistema analogo a VigiGrade. Esempi di campi analizzati sono l'età, il sesso, il nome e la nazionalità del paziente; il dosaggio del farmaco sospetto, la denominazione comune, la data di inizio e di fine terapia e il codice di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC); la data di insorgenza dell'ADR, la descrizione dei sintomi; l'occupazione e i contatti del segnalatore e il tipo di segnalazione [16].

Obiettivo

Lo scopo di questo studio è quello di analizzare la qualità di un campione di ICSR e di esprimere questa valutazione quantitativamente assegnando a ciascuna scheda di segnalazione un punteggio numerico. È fondamentale sottolineare che in questo studio la qualità delle segnalazioni è definita come il grado di completezza con cui sono dettagliate, insieme alla rilevanza delle informazioni riportate per un corretto processo di valutazione della causalità.

Metodi

Utilizzando come punto di partenza gli studi e i metodi precedentemente sviluppati, è stato elaborato un algoritmo per valutare quantitativamente la qualità e la completezza delle segnalazioni di ADR. È stato calcolato un punteggio numerico sommando i singoli punteggi attribuiti al grado di completezza con cui sono stati compilati i diversi campi delle schede di segnalazione. Pertanto, prima di effettuare l'analisi del campione, i singoli campi sono stati valutati per il rispettivo impatto sul processo di valutazione del nesso di causalità. Sulla base di questa valutazione, ad ogni campo è stata associata una scala di valori numerici rappresentativi della completezza delle informazioni riportate e della rispettiva importanza per la valutazione della relazione causale farmaco-evento. In particolare, i campi delle segnalazioni di ADR sono stati suddivisi in tre categorie principali, alle quali è stata attribuita un'importanza diversa nella valutazione della causalità. I dettagli dei punteggi sono riportati nelle **Tablelle 1 e 2**.

Prima categoria

La prima categoria comprende le informazioni critiche per la valutazione del nesso di causalità, ovvero le date di inizio e fine della terapia con i prodotti sospetti, l'esito del dechallenge e del rechallenge e la data di insorgenza dell'ADR (**Tabella 1**). A seconda del livello di completezza, a questi parametri viene assegnato un punteggio di 10 (informazioni complete), 5 (informazioni non del tutto dettagliate) o 0 (informazioni sconosciute).

Tabella 1 Dettagli del punteggio.

INFORMAZIONI SUL PRODOTTO SOSPETTO			
Denominazione	Brand	Principio attivo	
Punteggio	6	0	
Data di inizio terapia	Dettagliato (GG-MMM-AAAA)	Non dettagliato (MMM-AAAA or AAAA)	Sconosciuto
Punteggio	10	5	0
Data di fine terapia	Dettagliato (GG-MMM-AAAA)	Non dettagliato (MMM-AAAA or AAAA)	Sconosciuto
Punteggio	10	5	0
Indicazione terapeutica	Dettagliato	Sconosciuto	
Punteggio	2	0	

>>> *Continua*

Formulazione	Dettagliato	Sconosciuto	
Punteggio	2	0	
Via di somministrazione	Dettagliato	Sconosciuto	
Punteggio	2	0	
Dosaggio	Dettagliato	Sconosciuto	
Punteggio	2	0	
Posologia	Dettagliato	Sconosciuto	
Punteggio	2	0	
INFORMAZIONI SUL PAZIENTE			
Età	Dettagliato (età o data di nascita)	Non dettagliato (fascia d'età)	Sconosciuto
Punteggio	6	3	0
Sesso	Dettagliato	Sconosciuto	
Punteggio	6	0	
INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			
Data di insorgenza	Dettagliato (GG-MMM-AAAA)	Non dettagliato (MMM-AAAA or AAAA)	Sconosciuto
Punteggio	10	5	0
Dechallenge	Dettagliato	NA/Sconosciuto	
Punteggio	10	0	
Rechallenge ^a	Dettagliato	NA/Sconosciuto	
Punteggio	10	0	
Outcome	Dettagliato	Sconosciuto	
Punteggio	2	0	
INFORMAZIONI SUL SEGNALE			
Categoria	Dettagliato	Non dettagliato ^b	
Punteggio	2	0	
FARMACI CONCOMITANTI, STORIA CLINICA, DATI CLINICI E DI LABORATORIO			
Farmaci concomitanti	<i>Il paziente non assume farmaci concomitanti</i>	Dettagliato	Sconosciuto
Punteggio	8	<i>Vedi Tabella 2</i>	0
Storia clinica	Dettagliato ^c	Sconosciuto	
Punteggio	6	0	
Dati di laboratorio e clinici	Dettagliato (con data e risultato)	Non dettagliato (solo data o solo risultato)	Sconosciuto
Punteggio	2	1	0

^a Applicabile solo quando è specificato l'esito del dechallenge; ^b per esempio "Altro HCP" or "HCP non specificato"; ^c 6 punti vengono assegnati anche se viene espressamente specificato che il paziente non ha o ha mai avuto altre condizioni cliniche rilevanti.

Tabella 2 Prodotti concomitanti.

INFORMAZIONI SUI PRODOTTI CONCOMITANTI			
Denominazione	Brand	Principio attivo	
Punteggio	2	0	
Data di inizio terapia	Dettagliato (GG-MMM-AAAA)	Non dettagliato (MMM-AAAA or AAAA)	Sconosciuto
Punteggio	2	1	0
Data di fine terapia	Dettagliato (GG-MMM-AAAA)	Non dettagliato (MMM-AAAA or AAAA)	Sconosciuto
Punteggio	2	1	0
Indicazione terapeutica	Dettagliato	Sconosciuto	
Punteggio	2	0	

La data di insorgenza della reazione e le date di inizio e fine della terapia sono essenziali perché permettono di stabilire la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e l'ADR. La plausibilità dell'intervallo di tempo tra l'evento avverso e la somministrazione o la sospensione del farmaco deve essere valutata considerando la farmacocinetica del farmaco sospetto e i meccanismi patologici dell'evento avverso [9]. Per quanto riguarda le informazioni sul dechallenge e sul rechallenge del/i farmaco/i sospetto/i, la maggior parte degli studi precedenti sull'argomento non ha considerato questi parametri nella valutazione della completezza, perché non sempre sono applicabili. Tuttavia, questi parametri sono stati inclusi nel presente algoritmo perché, quando sono applicabili e riportati, forniscono una forte indicazione della correlazione causale tra il farmaco e l'evento. Non a caso, sono riportati in molti algoritmi utilizzati classicamente per la valutazione della causalità, come gli algoritmi di Naranjo e Jones [17].

Seconda categoria

Il secondo gruppo comprende informazioni significative per l'analisi del caso e comprende il nome del prodotto o dei prodotti sospetti, il sesso e l'età del paziente e la sua storia clinica. A seconda del livello di completezza, vengono assegnati punteggi di 6 (informazioni complete), 3 (informazioni non completamente dettagliate) o 0 (informazioni sconosciute) (**Tabella 1**). Il nome del brand del farmaco sospetto, oltre a essere utile per identificare in modo univoco il prodotto, è anche importante se si sospetta un possibile ruolo causale di uno degli eccipienti del medicinale. Il sesso e l'età del paziente sono dettagli altrettanto importanti perché strettamente correlati a specifiche caratteristiche fisiologiche e significativi dal punto di vista della gestione del segnale. Infatti, un segnale emerge anche quando vengono identificati nuovi gruppi a rischio [5]. L'importanza del ruolo della storia clinica è facilmente intuibile, poiché le condizioni cliniche concomitanti o storiche e i farmaci assunti in precedenza consentono di accertare la presenza o l'assenza di cause alternative. Un punteggio di 6 punti viene assegnato anche quando viene specificato che il paziente non ha patologie concomitanti o altre condizioni mediche, poiché questa informazione è ugualmente rilevante per la valutazione della causalità.

Terza categoria

La terza e ultima categoria, per le informazioni considerate rilevanti per la valutazione clinica ma non cruciali per la valutazione dell'ADR, contiene l'indicazione terapeutica del prodotto sospetto, la formulazione, la via di somministrazione, la dose, il dosaggio, l'esito dell'ADR, i dettagli del segnalatore, i dati di laboratorio e i dettagli sui farmaci concomitanti (nome del prodotto, data di inizio della terapia, data di fine della terapia, indicazione terapeutica). A seconda del livello di completezza, a questi parametri vengono assegnati punteggi di 2 (informazioni complete), 1 (informazioni non completamente dettagliate) o 0 (informazioni sconosciute) (**Tabella 1 e 2**).

Spiegazioni alternative per l'insorgenza della reazione osservata possono infatti emergere dall'indicazione terapeutica per cui il farmaco è stato assunto, in quanto l'ADR può essere un aspetto della patologia trattata. Le stesse osservazioni valgono per i farmaci concomitanti e l'indicazione terapeutica per cui sono stati somministrati. Inoltre, i dettagli sui farmaci concomitanti sono fondamentali per una corretta valutazione della possibile presenza di interazioni farmacologiche in caso di politerapia. Quando viene esplicitamente dichiarato che il paziente non sta assumendo farmaci concomitanti, è stato deciso di assegnare 8 punti, un punteggio pari alla somma dei punteggi più alti ottenibili per ogni campo correttamente compilato nel caso di farmaci concomitanti specificati. Infatti, le informazioni sulla confermata assenza di farmaci concomitanti sono altrettanto utili per la valutazione del nesso di causalità quanto i dettagli completi sulla presenza di farmaci concomitanti. I dati di laboratorio e le misurazioni cliniche, se dettagliate, contribuiscono alla corretta valutazione clinica della reazione avversa. Infine, la formulazione, la via di somministrazione, la dose, il dosaggio, l'esito dell'ADR e i dettagli del segnalatore sono aspetti aggiuntivi utili, ma non strettamente necessari per il processo di valutazione della causalità (**Tabella 1**).

Analisi di un campione di ICSR

L'algoritmo è stato testato sulle segnalazioni di ADR raccolte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza italiana per i farmaci di proprietà aziendale "Ibuprofene", "Amoxicillina e Acido Clavulanico", "Amoxicillina" e "Atorvastatina" (ICSR riportati come brand di titolarità aziendale o come principio attivo). I criteri utilizzati per la selezione delle segnalazioni analizzate sono stati i seguenti: segnalazioni ricevute tra il 30 giugno 2021 e il 30 giugno 2022, per i prodotti sopra citati, per i quali la titolarità aziendale era confermata o possibile. Sono state analizzate 609 segnalazioni di ADR: 149 si riferivano all'Amoxicillina (Amoxicillina Mylan, Amoxicillina NOS) come farmaco sospetto, 52 all'Amoxicillina/Acido clavulanico (Amoxicillina/Acido clavulanico Mylan, Amoxicillina/Acido clavulanico NOS), 110 per Atorvastatina (Atorvastatina Mylan, Atorvastatina NOS) e 298 per Ibuprofene (Ibuprofene Mylan, Brufen, Ibuprofene NOS). Per ogni modulo di segnalazione, è stato calcolato un punteggio complessivo risultante dalla somma dei singoli punteggi assegnati a ciascun campo del modulo di segnalazione, in base all'importanza relativa attribuita a ciascuna informazione riportata. Se erano segnalati più farmaci sospetti e/o più farmaci concomitanti, è stato calcolato un punteggio per ogni campo pertinente, calcolando la media dei punteggi per ogni diverso farmaco. Per esempio, se erano segnalati tre farmaci sospetti, il punteggio assegnato al campo "indicazione" è pari alla media dei tre punteggi riportati per l'indicazione di ciascun farmaco sospetto. Lo stesso approccio deve essere applicato se viene segnalata più di una reazione avversa.

Secondo l'algoritmo sopra descritto, il punteggio totale di una segnalazione di ADR può variare tra un valore minimo di 0 e un valore massimo di 98 punti. In base al punteggio totale ottenuto, le segnalazioni di ADR analizzate sono state suddivise in "scarsamente documentate", con punteggio compreso tra 0 e 32 punti, "moderatamente documentate", con punteggio compreso tra 33 e 65 punti, e "ben documentate", con punteggio compreso tra 66 e 98 punti.

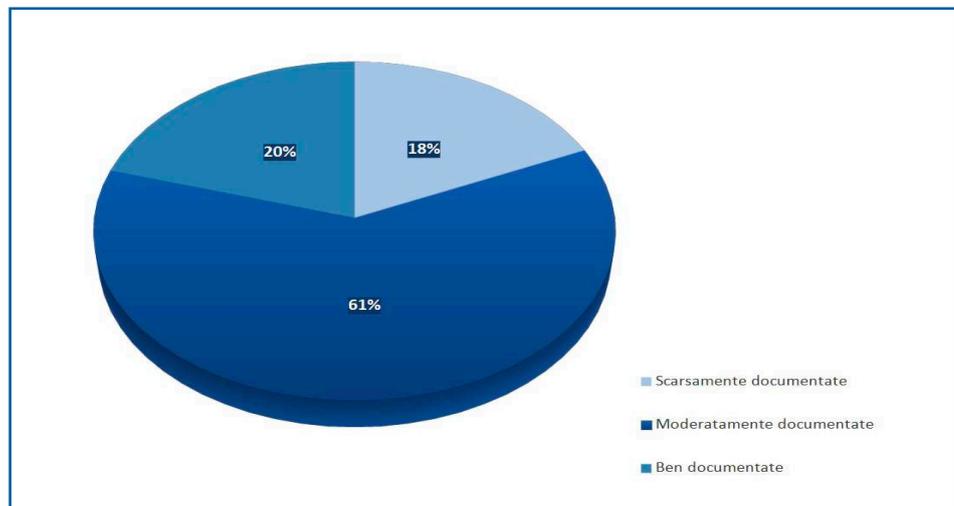
Le variabili categoriche sono state comparate utilizzando il test del Chi quadro (χ^2). Le analisi sono state svolte utilizzando la funzione Chi quadro di Excel. Un p value $\leq 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

L'analisi ha mostrato che, delle 609 schede analizzate, 111 (18,23%) erano scarsamente documentate, 374 (61,41%) erano moderatamente documentate e 124 (20,36%) erano ben documentate (**Figura 1**).

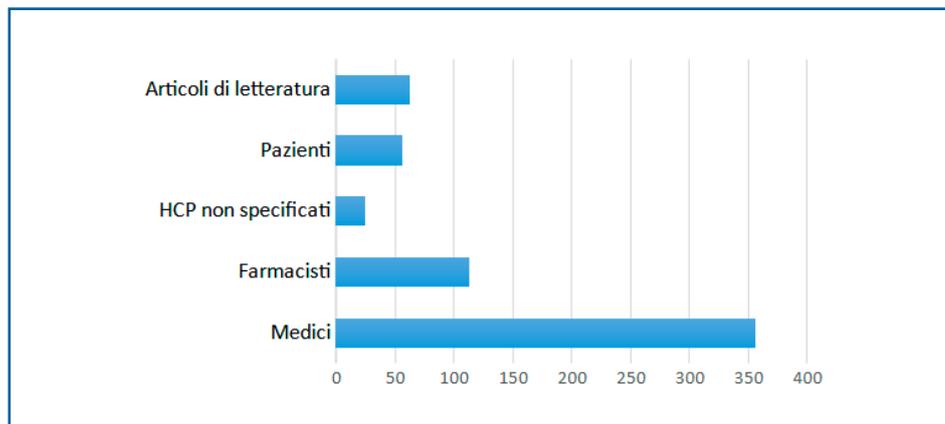
Il valore medio del punteggio totale era di 50,56 punti, mentre i valori minimo e massimo calcolati per il campione erano rispettivamente 3 e 80 punti. La moda era 66 punti, mentre la mediana 54 punti. (Per ulteriori dettagli sulla valutazione dei dati si rimanda all'**Appendice 1**).

Figura 1 Analisi dei punteggi ottenuti.



Il campo con il più alto grado di completezza è stato quello relativo al sesso del paziente (99,18%), mentre il campo con il maggior numero di dati mancanti è stato l'esito del dechallenge del farmaco (menzionato solo in un report, 0,16%). Per quanto riguarda i segnalatori, sono state identificate cinque categorie: medici (58,29%), farmacisti (18,39%), operatori sanitari (HCP) non specificati (3,94%), pazienti (9,20%) e articoli di letteratura (10,18%) (**Figura 2**).

Figura 2 Categorie di segnalatori (N segnalazioni).



Il grado di completezza più elevato è stato riscontrato nelle segnalazioni registrate dai farmacisti, seguiti dai medici, per i quali sono stati riscontrati punteggi superiori alla media (punteggio medio per le segnalazioni dei medici 54,38; punteggio medio per i farmacisti 57,14). D'altra parte, sono stati riscontrati punteggi inferiori alla media per la categoria "professionisti sanitari non specificati" (punteggio medio 49,58), seguita dal gruppo "pazienti" (punteggio medio 45,57). Valori significativamente più bassi sono stati invece calcolati per le segnalazioni provenienti da articoli di letteratura scientifica (valore medio 21,55) (χ^2 ; $p=0,001$). Considerando la gravità delle ADR, non sono stati riscontrati punteggi significativamente più alti per le segnalazioni con ADR gravi (277 segnalazioni, 45,48%; valore medio: 50,83) rispetto alle segnalazioni con ADR non gravi (332 segnalazioni, 54,52%; valore medio: 50,25) (χ^2 ; $p=0,954$).

Discussione

La qualità e la completezza degli ICSR sono caratteristiche essenziali per la corretta identificazione dei segnali di sicurezza e quindi per le procedure di gestione del segnale. Oltre al livello minimo di informazioni che devono essere identificate per la segnalazione di una reazione avversa a un farmaco (un paziente, una reazione, un farmaco sospetto e un segnalatore [10]), per consentire un'adeguata valutazione della causalità dell'associazione tra il farmaco sospetto e l'evento avverso, è necessario garantire il massimo livello di completezza e accuratezza in tutte le parti della segnalazione. L'analisi ha mostrato che solo un quinto delle segnalazioni era ben documentato, suggerendo che il raggiungimento di standard qualitativi più elevati richiede ancora miglioramenti da diversi punti di vista.

Le differenze osservate nella completezza a seconda del tipo di segnalatore sono in linea con quanto atteso: in generale, è plausibile che le segnalazioni provenienti dagli operatori sanitari, grazie alla loro esperienza e alle loro conoscenze scientifiche, abbiano una qualità superiore rispetto a quelle provenienti dai pazienti. D'altra parte, per quanto riguarda gli articoli di letteratura, un punteggio così basso può essere almeno in parte spiegato considerando che i casi clinici spesso non vengono pubblicati in letteratura allo scopo di fornire segnalazioni di farmacovigilanza e di conseguenza di solito non riportano dettagli che sarebbero importanti per la corretta gestione delle attività di farmacovigilanza. Kelly et al. hanno pubblicato un'analisi sulle lacune delle segnalazioni di ADR in letteratura, insieme ad alcune linee guida da seguire per la pubblicazione di segnalazioni complete [18].

Limiti dello studio

Questo studio presenta alcune limitazioni. Anzitutto, è stato condotto su un campione ristretto della totalità delle segnalazioni ricevute nell'arco di tempo selezionato, e i principi attivi selezionati per l'analisi sono stati scelti per l'elevato numero di segnalazioni in cui sono menzionati, e ciò potrebbe aver determinato un bias di selezione. Di conseguenza, le considerazioni finali fatte per questa analisi non possono essere direttamente generalizzate. Un altro aspetto da considerare è la possibilità di attribuire pesi diversi a seconda del tipo di segnalatore. Nel presente studio, per le informazioni sul segnalatore è stato scelto un punteggio da 0 a 2, solo in base al grado di dettaglio con cui è stata indicata la sua qualifica. Potrebbe invece essere utile fare una distinzione in termini di punteggio tra HCP e pazienti, considerando che è plausibile che un paziente non sia in grado di determinare, ad esempio, quali prodotti siano da considerare co-sospetti o concomitanti, con la stessa accuratezza di un HCP. Inoltre, a causa della mancanza di una approfondita validazione clinica e statistica di questo algoritmo, questo deve essere considerato come un punto di partenza per lo sviluppo di un metodo di punteggio facilmente generalizzabile per valutare il grado di completezza delle segnalazioni di ADR.

Infine, l'algoritmo proposto si concentra principalmente sui campi di dati strutturati, ma considerando i recenti sviluppi nell'applicazione dell'Intelligenza Artificiale e dei metodi computazionali alla farmacovigilanza, si può ipotizzare che in futuro sarà possibile valutare anche le informazioni riportate nei campi di testo libero in modo abbastanza immediato, automatizzando l'estrazione delle caratteristiche chiave dalle sezioni di testo utilizzando metodi di NLP (*Natural Language Processing*) [19, 13].

Considerando il contesto generale in cui questo tipo di algoritmo è applicabile, è altrettanto importante non trascurare una limitazione intrinseca del processo di valutazione della causalità, ovvero che questa attività viene svolta su segnalazioni di ADR in cui la fonte è già stata elaborata, con un'attività preliminare di valutazione della causalità effettuata dal segnalatore. Questa fase intermedia di elaborazione della fonte di segnalazione originale può introdurre un bias dovuto alla potenziale inaccuratezza della codifica di alcune informazioni (ad esempio, l'identificazione dei farmaci sospetti e concomitanti) e a possibili errori di trascrizione.

Conclusioni

Il presente studio ha dimostrato che la qualità delle segnalazioni di ADR non ha ancora raggiunto un livello adeguato. Sebbene nel tempo si siano registrati miglioramenti, è fondamentale che questo processo di implementazione continui verso standard più elevati.

In attesa di ulteriori sviluppi in questo campo, potrebbe essere utile indagare se algoritmi come quello proposto in questo studio possano essere applicati per effettuare una selezione preliminare tra le segnalazioni di ADR da utilizzare per l'analisi statistica con metodi di disproporzionalità durante la rilevazione del segnale. Attualmente, questi metodi statistici vengono applicati alla totalità delle ADR segnalate, indipendentemente dal livello di completezza e adeguatezza dei dettagli forniti. Per effettuare un'analisi del segnale più accurata e precisa, tuttavia, potrebbe essere utile escludere le segnalazioni scarsamente documentate. Sarebbe quindi interessante valutare l'eventuale variazione degli indicatori di disproporzionalità nel caso in cui vengano escluse dall'analisi del segnale le segnalazioni con un livello di completezza e accuratezza inadeguato.

Infine, per garantire un adeguato livello di completezza nella segnalazione delle ADR, è essenziale che le persone coinvolte nel processo siano consapevoli dell'importanza della farmacovigilanza e delle informazioni chiave da riportare per un'adeguata valutazione clinica delle segnalazioni. Per migliorare la qualità e la completezza dei dati sulle ADR, è necessaria quindi un'efficiente interazione con le figure coinvolte, che può essere semplificata attraverso una visualizzazione numerica diretta dei risultati [13]. A tal fine, lo sviluppo di un metodo di punteggio accurato e facile da applicare deve essere considerato il primo obiettivo da affrontare.

Bibliografia

- [1] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): module V: risk management systems (Rev 2). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf (2017). Accessed 22 Jan 2023.
- [2] World Health Organization. Pharmacovigilance. <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/pharmacovigilance>. Accessed 22 Jan 2023.
- [3] Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf.* 2017; 40(10): 855-869.
- [4] Alomar M, Tawfiq AM, Hassan N, Palaian S. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future. *Ther Adv Drug Saf.* 2020; 11: 2042098620938595.
- [5] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module IX – Signal management (Rev 1). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf. Accessed 22 Jan 2023.
- [6] Questions & answers on signal management, Inspections and Human Medicines Pharmacovigilance Division, EMA/261758/2013 Rev 3 (2018)
- [7] Hauben M, Aronson JK. Gold standards in pharmacovigilance: the use of definitive anecdotal reports of adverse drug reactions as pure gold and high-grade ore. *Drug Saf.* 2007; 30(8): 645-655.
- [8] Khan LM, Al-Harathi SE, Osman AM, Sattar MA, Ali AS. Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J.* 2016 Jul; 24(4): 485-493.
- [9] Ralph Edwards I. Causality Assessment in Pharmacovigilance: Still a Challenge. *Drug Saf.* 2017; 40(5): 365-372.
- [10] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module VI – Collection, management, and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev. 2) https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf (2017) Accessed 22 Jan 2023.
- [11] Agbabiaka, Taofikat B. et al. The Development of a Tool to Assess the Quality of Case Reports of Adverse Events. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 20. 2008; 123-133.
- [12] Tuccori M, Giustarini G, Blandizzi C et al (2013) Quality of Adverse Drug Reaction (QADRA) reports: an algorithm to appraise the efficiency of spontaneous reporting systems in pharmacovigilance. *J Public Health.* 21: 365-372.
- [13] Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. *vigiGrade*: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues [published correction appears in *Drug Saf.* 2019 Mar 12;:]. *Drug Saf.* 2014; 37(1): 65-77.
- [14] Kumar R, Kumar P, Kalaiselvan V, Kaur I, Singh GN. Best Practices for Improving the Quality of Individual Case Safety Reports in Pharmacovigilance. *Ther Innov Regul Sci.* 2016; 50(4): 464-471.
- [15] Plessis L, Gómez A, García N, Cereza G, Figueras A. Lack of essential information in spontaneous reports of adverse drug reactions in Catalonia—a restraint to the potentiality for signal detection. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73(6): 751-758.
- [16] Niu R, Xiang Y, Wu T, Zhang Z, Chen Y, Feng B. The quality of spontaneous adverse drug reaction reports from the pharmacovigilance centre in western China. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18(1): 51-58.
- [17] Kane-Gill SL, Forsberg EA, Verrico MM, Handler SM. Comparison of three pharmacovigilance algorithms in the ICU setting: a retrospective and prospective evaluation of ADRs. *Drug Saf.* 2012; 35(8): 645-653.
- [18] Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16(5): 581-587.
- [19] Ball R, Dal Pan G. “Artificial Intelligence” for Pharmacovigilance: Ready for Prime Time?. *Drug Saf.* 2022; 45(5): 429-438.