

Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista trimestrale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 5 • Numero 4 • Dicembre 2013

RASSEGNE

**Differenze geografiche nel profilo prescrittivo quantitativo
e qualitativo degli antibiotici in età pediatrica**

Introduzione alla Farmacologia di Genere

Interazione tra clopidogrel e inibitori di pompa protonica

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista trimestrale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 5 • Numero 4 • Dicembre 2013

Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
 - Differenze geografiche nel profilo prescrittivo quantitativo e qualitativo degli antibiotici in età pediatrica** 5
Antonio Clavenna, Maurizio Bonati
 - Introduzione alla Farmacologia di Genere** 11
Flavia Franconi, Ilaria Campesi
 - Interazione tra clopidogrel e inibitori di pompa protonica** 18
Manuela Casula, Alessandra Cantoni, Elena Tragni
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Conoscenza della farmacovigilanza tra i pediatri italiani**
 - ▶ **Costi associati al cancro in Unione Europea**
 - ▶ **Assunzione giornaliera di aspirina in prevenzione primaria cardiovascolare e del cancro** 31
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER** 37

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
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

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Andrea MEZZETTI

Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara

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
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

*C*ari colleghi,

il nuovo numero della rivista propone tre rassegne su altrettante tematiche di attualità e di notevole impatto sulla salute pubblica.

Clavenna *et al* presentano una revisione di studi nazionali e internazionali sul profilo prescrittivo degli antibiotici in età pediatrica nel contesto di una situazione preoccupante di sovra-utilizzo. Franconi *et al* ci introducono alla medicina di genere, che si pone l'obiettivo di dimostrare che uomo e donna con la stessa malattia necessitano di cure diverse al fine di garantire a ogni individuo, maschio o femmina, l'appropriatezza terapeutica. Casula *et al* ripercorrono le fasi chiave della vicenda "clopidogrel e inibitori di pompa" riportando le principali evidenze in letteratura e i relativi interventi delle Agenzie regolatorie.

Come di consueto, la rivista ospita le tesi relative ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. Il primo lavoro presentato in questo numero, condotto presso l'Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano, ha caratterizzato le reazioni avverse a tre farmaci emato-oncologici raccolte nell'ambito del progetto di farmacovigilanza attiva FARMAREL e segnalate dagli stessi pazienti mediante un questionario *ad hoc*. Il secondo lavoro, svolto presso Sanofi Italia, ha consentito la predisposizione di una bozza di linea guida per la gestione delle attività inerenti l'Audit interno al sistema di farmacovigilanza aziendale.

Buona lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

Differenze geografiche nel profilo prescrittivo quantitativo e qualitativo degli antibiotici in età pediatrica

Antonio Clavenna, Maurizio Bonati

Laboratorio per la Salute Materno Infantile, Dipartimento di Salute Pubblica, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

KEY WORDS

Antibacterial agents
Child
Drug prescription
Drug utilization

Abstract

Antibiotics represent the most widely prescribed therapeutic agents. The prevalence of drug prescription differs across age, with preschool children being most exposed to antibiotic drugs, especially in the community setting. A review with the aim to compare the profile of antibiotic drug prescription at the multinational, national, and regional levels was performed. This overview of drug utilisation studies found quantitative and qualitative differences in the antibiotic prescription profile between and within countries. Moreover, differences exist also at the local level and between prescribers. In general, second-choice antibiotic drugs (e.g., cephalosporins) were more commonly prescribed in settings characterised by a high prevalence of antibiotic prescription. Geographical differences should be taken into account when monitoring antimicrobial drug resistance and when planning educational interventions for health professionals and parents with the aim to improve the rational use of antibiotic drugs.

Introduzione

Gli antibiotici sono i farmaci più frequentemente prescritti ai bambini, specialmente in età prescolare, spesso per disturbi diversi dalle principali indicazioni d'uso di questi prodotti.

Gli antibiotici sono i farmaci più frequentemente prescritti ai bambini, specialmente in età prescolare, spesso per malesseri (raffreddori, infezioni delle alte vie respiratorie, bronchiti) che non rappresentano indicazioni principali per l'uso degli antibiotici, e quindi spesso il beneficio della terapia è scarso [1]. Si stima che circa il 50% delle prescrizioni di antibiotici nei bambini sia inappropriato, con un aumentato rischio di reazioni avverse e resistenza batterica [2-5].

In particolare, l'aumento della resistenza batterica è un problema globale di salute pubblica, sia per i costi sociali che per le potenziali conseguenze sulla salute (ad.es. fallimenti terapeutici, prolungamento della durata della malattia, aumento del rischio di complicanze) [6, 7].

Sono state descritte importanti differenze quantitative e qualitative nelle prescrizioni di antibiotici alla popolazione generale e pediatrica a livello nazionale e internazionale. I bambini italiani, per esempio, ricevono prescrizioni di antibiotici più spesso di quelli olandesi o britannici. Le cefalosporine, antibiotici di seconda scelta, sono largamente prescritte in Italia, mentre rappresentano meno dell'1% delle prescrizioni pediatriche in Danimarca e nei Paesi Bassi [8].

Il monitoraggio del profilo prescrittivo agli antibiotici in differenti contesti geografici è pertanto essenziale per pianificare interventi volti a implementare l'uso razionale dei farmaci.

Strategia di ricerca

È stata condotta una ricerca bibliografica utilizzando i criteri già utilizzati per una precedente revisione sulla prescrizione di antibiotici ai bambini [8], aggiornandola al 31 luglio 2013.

Corrispondenza: Antonio Clavenna, Laboratorio per la Salute Materno Infantile, Dipartimento di Salute Pubblica, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", via Giuseppe La Masa 19, 20156 Milano (MI), Tel. 0239014559, e-mail: antonio.clavenna@marionegri.it

Sono state utilizzate le banche dati bibliografiche EMBASE e MEDLINE usando come MeSH (e nel titolo/abstract): *drug utilization/drug prescription/pharmacoepidemiology; child/infant/adolescent; antibacterial agents/antibiotic agents*.

Sono stati presi in considerazione solo gli studi che hanno valutato la prescrizione di antibiotici nella popolazione pediatrica extraospedaliera. Gli studi riguardanti la prescrizione di antibiotici in ospedale o che avevano valutato una sola classe di antibiotici e/o una specifica patologia sono stati esclusi. Al fine di studiare un campione omogeneo, sono stati considerati solo gli studi che hanno valutato dati raccolti dopo il 2000.

Profilo prescrittivo degli antibiotici in età pediatrica

L'Italia è uno dei Paesi con i più alti tassi di prescrizione di antibiotici in età pediatrica; per contro, i Paesi del nord Europa avevano tassi significativamente più bassi. La prevalenza in Italia è quasi quattro volte superiore a quello del Regno Unito e il tasso di prescrizione è di quattro volte superiore a quella in Danimarca e nei Paesi Bassi.

Sono stati identificati un totale di 28 studi pertinenti [9-36], di cui 12 non individuati nella precedente revisione [11-18, 21, 22, 25, 28, 30]. Quattro studi hanno valutato la prescrizione di antibiotici nei bambini in età prescolare [18, 25, 26, 36].

Gli studi hanno riguardato un totale di 12 nazioni: Italia (8 studi, da 5 differenti gruppi), Stati Uniti (5, da 4 differenti gruppi), Olanda (4), Canada (3), Francia, Germania, Regno Unito, Svezia (2), Danimarca, Estonia, Irlanda e Croazia (1). Nessun dato riguardante Estonia, Francia, Germania e Irlanda era disponibile nella precedente revisione. La **Tabella 1** riporta il numero medio di prescrizioni antibiotiche per abitante (nella fascia di età considerata dallo studio) per nazione, sulla base del dato disponibile più recente. Il dato riguardante la Croazia non è stato incluso perché riferito alla sola età prescolare.

Si osservano ampie differenze nel profilo prescrittivo degli antibiotici. La mediana del numero di prescrizioni di antibiotico per residente/anno riportata dagli studi di farmacoutilizzazione era 0,61, con un intervallo compreso tra 0,39 in Danimarca e 1,17 in Italia per la fascia 0-14 anni, e tra 0,29 (Olanda) e 0,88 (Stati Uniti) nella fascia 0-18 (**Tabella 1**).

La prevalenza di prescrizione (percentuale di bambini con almeno una prescrizione di antibiotico) è disponibile solo per Regno Unito (14%), Olanda (18%), Germania (36%) e Italia (51%) [10, 11, 14, 23, 28].

Alcuni studi hanno analizzato l'andamento temporale della prescrizione di antibiotici: in Francia e negli Stati Uniti questa è diminuita [16,17], nel Regno Unito è aumentata [12], mentre in Olanda e in Italia non sono state osservate variazioni significative durante l'ultimo decennio [10, 14].

Le penicilline hanno rappresentato la classe di antibiotici maggiormente prescritta, coprendo dal 42% (Germania) all'86% (Danimarca) di tutte le prescrizioni di antibiotico (**Figura 1**). Germania (28% delle prescrizioni di antibiotico) e Italia (23%) sono le nazioni con il maggior consumo di cefalosporine, classe scarsamente prescritta in Olanda e Danimarca. I macrolidi sono invece maggiormente prescritti in Canada (25% delle prescrizioni di antibiotici) e in Estonia (24%).

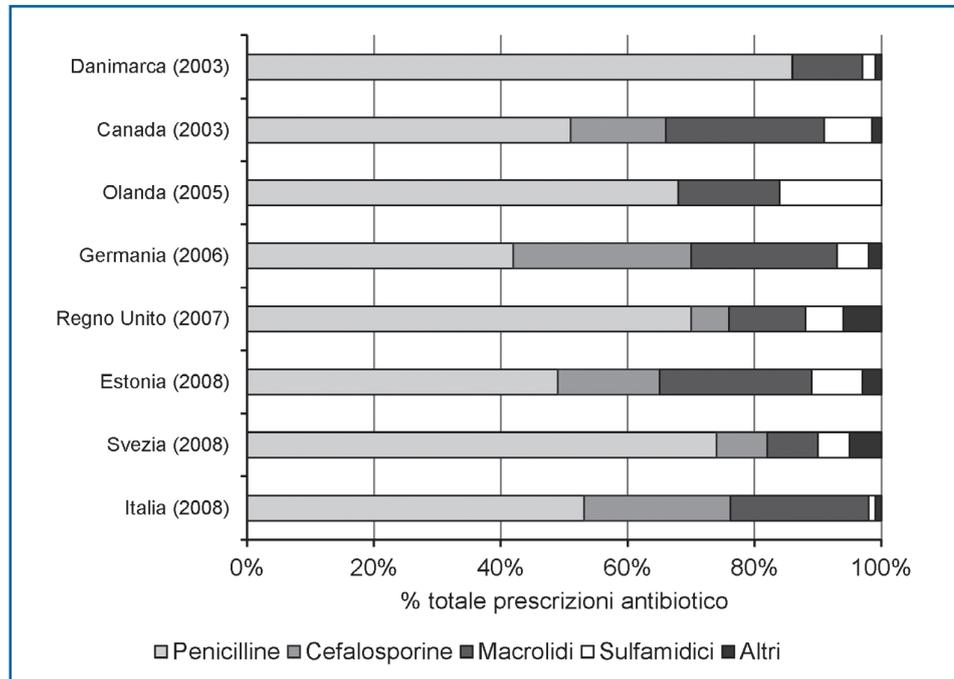
L'amoxicillina è risultato l'antibiotico maggiormente prescritto in Estonia, Germania, Stati Uniti e Olanda, [10, 11, 13, 16] mentre la fenossimetilpenicillina (penicillina orale) è il più prescritto in Svezia [13], e l'amoxicillina+acido clavulanico in Italia e Irlanda [14, 15].

Tabella 1 Numero di prescrizioni di antibiotico per abitante/anno

Referenza	Nazione	Anno	Età (anni)	Popolazione	Prescrizioni per abitante/anno
[9]	Danimarca	2003	0-14	n.r.	0,39
[9]	Canada	2003	0-14	n.r.	0,61
[10]	Olanda	2005	0-18	115.000	0,29
[11]	Germania	2006	0-14	1.779.856	0,61
[12]	Regno Unito	2007	0-18	1.751.645	0,57
[13]	Estonia	2007	0-18	258.515	0,62
[13]	Svezia	2007	0-18	1.933.920	0,35
[14]	Italia	2008	0-14	4.828.569	1,17
[15]	Irlanda	2009	0-15	277.000	0,62
[16]	Stati Uniti	2010	0-17	n.r.	0,88
[17]	Francia	2010	0-18	n.r.	0,69

n.r.: non riportato

Figura 1
Distribuzione percentuale delle prescrizioni di antibiotico per classe



Differenze intra-nazione

In uno studio multiregionale italiano, la prevalenza di antibiotici a livello di ASL mostrava ampie variazioni: il luogo di residenza è stato identificato come un fattore determinante della prescrizione di antibiotici.

Sono state osservate differenze quantitative e qualitative anche all'interno della stessa nazione.

La prevalenza della prescrizione di antibiotici alla popolazione di età compresa tra 0-14 anni di 8 regioni italiane varia a livello regionale da 43% a 61%, con numero di prescrizioni per residente compreso tra 0,9 e 1,68 [14]. Un'ulteriore analisi condotta sulla popolazione minore di 18 anni di Lombardia, Lazio e Puglia ha stimato una prevalenza a livello di Azienda Sanitaria Locale (ASL) compresa tra 36% e 63% e a livello di distretto sanitario compresa tra 34% e 68% (dati in attesa di pubblicazione). Inoltre, nella regione Lombardia sono stati descritti cluster territoriali a livello comunale caratterizzati da alta o bassa prevalenza di prescrizione di antibiotici [18].

Differenze geografiche sono state osservate anche in Germania, con un intervallo nella prevalenza nella popolazione minore di 18 anni a livello di distretto compreso tra 19% e 53% [28]. Sia in Italia che in Germania è stata osservata una correlazione tra basso livello socioeconomico e maggiore prevalenza di prescrizione di antibiotico.

Oltre a differenze quantitative, in Italia sono state osservate differenze regionali nella distribuzione delle prescrizioni per classi di antibiotici. Le penicilline hanno rappresentato il 39% delle prescrizioni antibiotiche in Abruzzo e il 63% in Lombardia. Viceversa, la percentuale di prescrizioni di cefalosporine era del 19% in Lombardia e del 30% in Puglia [14].

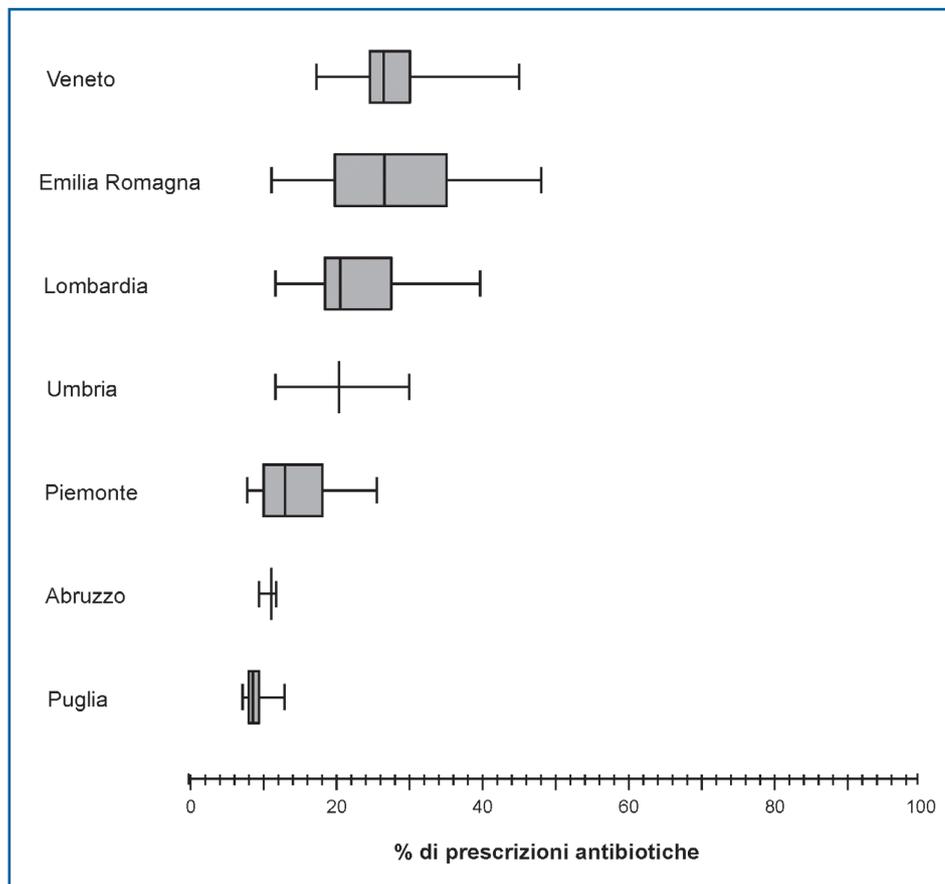
L'amoxicillina, antibiotico di scelta per le più comuni infezioni in età pediatrica, ha rappresentato il 19% di tutte le prescrizioni di antibiotici, con un minimo dell'8% in Puglia e un massimo del 28% in Veneto. Solo nel Veneto l'amoxicillina era l'antibiotico maggiormente prescritto, mentre in Puglia e in Abruzzo risultava al quinto posto in ordine di prescrizione.

A livello di singola ASL la variabilità è risultata ancora maggiore, con un intervallo tra il 7 e il 48%. Le differenze persistevano anche confrontando le ASL della stessa regione, con le eccezioni di Puglia e Abruzzo, dove la bassa prescrizione di amoxicillina era condivisa da tutte le ASL (Figura 2).

Il ruolo del prescrittore

Le differenze osservate possono essere attribuibili all'epidemiologia delle malattie, a differenze socio-demografiche e culturali e all'attitudine prescrittiva del medico curante [2].

Figura 2
Percentuale di prescrizione di amoxicillina a livello di ASL in otto regioni italiane [14]



I risultati supportano l'ipotesi che i diversi atteggiamenti di prescrizione tra i medici possano svolgere un ruolo importante nel determinare le differenze nella prescrizione di antibiotici.

Dall'analisi delle prescrizioni di antibiotici a bambini in età prescolare in Lombardia è emerso che l'attitudine del medico è il maggiore determinante della prescrizione. A parità di età, genere e distretto di residenza, essere in carico a un pediatra alto prescrittore di farmaci comporta una probabilità 3 volte più elevata di ricevere un antibiotico rispetto a essere in carico a un pediatra basso prescrittore [18].

Anche in questo caso, alle differenze quantitative si associano differenze di tipo qualitativo: è stato documentato che pediatri che operano in ASL con alta prevalenza di prescrizioni di antibiotici tendono a prescrivere più frequentemente cefalosporine rispetto a pediatri di ASL con bassa prevalenza [8].

Analizzando la percentuale di prescrizioni antibiotiche dovute ad amoxicillina per singolo pediatra della regione Lombardia, si osserva un'enorme variabilità, con un intervallo compreso tra lo 0,3% e il 74,7% (mediana 22,1%; range interquartile 12,2-34,4%) [14]. A questo riguardo, è interessante esaminare le differenze nel profilo delle prescrizioni di antibiotici di un gruppo di 58 pediatri di famiglia da tempo coinvolti in percorsi educativo-formativi tra pari *versus* quello dei loro colleghi lombardi [37].

La frequenza con cui i primi avevano prescritto l'amoxicillina era doppia rispetto agli altri medici: 70 vs 35 confezioni per 100 assistibili (**Figura 3**). Al contrario, la percentuale di bambini trattati con antibiotici nei due gruppi era simile: 45,1% vs 46,3%. Non sono state osservate differenze nel tasso di ospedalizzazione per infezioni respiratorie e per complicanze di infezioni tra i bambini in carico ai due gruppi (0,8% vs 1% e 2,5 vs 2,8 per 10.000, rispettivamente).

Applicando a tutti i pediatri lombardi il profilo quantitativo e qualitativo del gruppo esposto ai percorsi formativi, si è stimato che la spesa farmaceutica pediatrica della regione Lombardia per antibiotici diminuirebbe di 3,6 milioni (19% del totale). Una prescrizione più aderente alle linee guida avrebbe quindi come ricaduta, a parità di qualità delle cure, anche un risparmio sulla spesa farmaceutica.

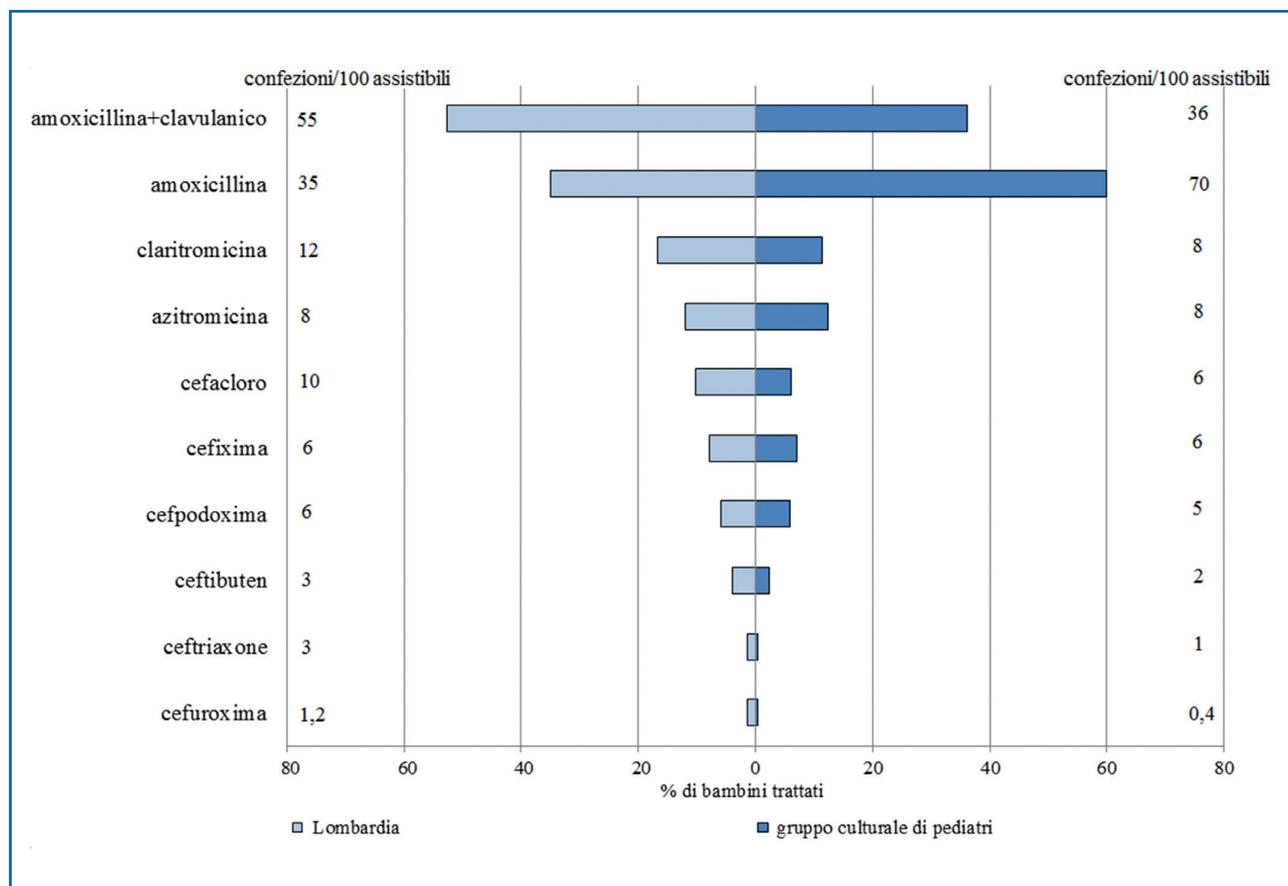


Figura 3 Confronto tra il profilo prescrittivo di 58 pediatri di famiglia esposti a un percorso educativo-formativo versus il resto dei pediatri lombardi [37]

Conclusioni

L'analisi degli studi di farmacoutilizzazione nazionali e internazionali conferma l'esistenza di differenze quantitative e qualitative nel profilo prescrittivo degli antibiotici, a diversi livelli (nazione, regione, ASL, distretti, comuni). A questo riguardo l'Italia continua a caratterizzarsi come la nazione con la prescrizione più elevata di antibiotici, anche in confronto ad altre nazioni dell'area mediterranea (ad es. Francia). Inoltre, nei contesti territoriali con una maggiore prevalenza di antibiotici si osserva più frequentemente il ricorso a trattamenti considerati di seconda scelta.

Nel monitoraggio della prescrizione di antibiotici e nella pianificazione di interventi educativi e formativi rivolti ai medici e ai genitori/pazienti occorre tenere presente le differenze tra contesti geografici e tra prescrittori.

Protocolli di trattamento, basati su evidenze scientifiche e condivisi a livello locale tra operatori sanitari possono essere strumenti utili per migliorare la razionalità della prescrizione di antibiotici per i bambini.

Bibliografia

- [1] Clavenna A, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65: 749-755.
- [2] Ciofi degli Atti ML, Massari M, Bella A *et al.* Clinical, social and relational determinants of paediatric ambulatory drug prescriptions due to respiratory tract infections in Italy. *Eur J Clin. Pharmacol.* 2006; 62: 1055-1064.
- [3] Majeed A, Moser K. Age- and sex-specific antibiotic prescribing patterns in general practice in England and Wales in 1996. *Br. J. Gen. Pract.* 1999; 49: 735-736.
- [4] Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002; 156: 1114-1119.
- [5] Pichichero ME. Dynamics of antibiotic prescribing for children. *JAMA* 2002; 287: 3133-3135.
- [6] Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A *et al.* Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c2096.
- [7] Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15 (Suppl. 3): 12-15.

- [8] Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Arch. Dis Child* 2011; 96: 590-595.
- [9] Marra F, Monnet DL, Patrick DM *et al.* A comparison of antibiotic use in children between Canada and Denmark. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41: 659-666.
- [10] De Jong J, Van Den Berg PB, de Vries TW, De Jong-Van Den Berg. Antibiotic drug use of children in the Netherlands from 1999 till 2005. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64: 913-919.
- [11] Holstiege J, Garbe E. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *Eur. Pediatr.* 2013; 172: 787-795.
- [12] Schneider-Lindner V, Quach C, Hanley JA, Suissa S. Secular trends of antibacterial prescribing in UK paediatric primary care. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66: 424-433.
- [13] Lass J, Odlind V, Irs A, Lutsar I. Antibiotic prescription preferences in paediatric outpatient setting in Estonia and Sweden. *Springerplus.* 2013; 2: 124.
- [14] Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bonati M. The regional profile of antibiotic prescriptions in Italian outpatient children. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68: 997-1005.
- [15] Keogh C, Motterlini N, Reulbach U *et al.* Antibiotic prescribing trends in a paediatric sub-population in Ireland. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 2012; 21: 945-952.
- [16] Chai G, Governale L, McMahon AW *et al.* Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002-2010. *Pediatrics* 2012; 130: 23-31.
- [17] Dommergues MA, Hentgen V. Decreased paediatric antibiotic consumption in France between 2000 and 2010. *Scand. J. Infect. Dis* 2012; 44: 495-501.
- [18] Cartabia M, Campi R, Clavenna A *et al.* Geographical epidemiology of antibacterials in the preschool age. *Int. J. Health Geogr.* 2012; 11: 52.
- [19] Clavenna A, Sequi M, Bortolotti A *et al.* Determinants of the drug utilization profile in the paediatric population in Italy's Lombardy Region. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2009; 67: 565-571.
- [20] Clavenna A, Berti A, Gualandi L *et al.* Drug utilisation profile in the Italian paediatric population. *Eur. J. Pediatr.* 2009; 168: 173-180.
- [21] de Bont EG, van Loo IH, Dukers-Muijers NH *et al.* Oral and topical antibiotic prescriptions for children in general practice. *Arch. Dis Child* 2013; 98: 228-231.
- [22] Dunais B, van DC, Bruno P *et al.* Antibiotic prescriptions in French day-care centres: 1999-2008. *Arch.Dis Child* 2011; 96: 1033-1037.
- [23] Ekins-Daukes S, McLay JS, Taylor MW *et al.* Antibiotic prescribing for children. Too much and too little? Retrospective observational study in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 92-95.
- [24] Gagliotti C, Morsillo F, Resi D *et al.* A three-year population-based study of antibiotic treatments for children. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2005; 94: 1502-1504.
- [25] Greene SK, Kleinman KP, Lakoma MD *et al.* Trends in antibiotic use in Massachusetts children, 2000-2009. *Pediatrics* 2012; 130: 15-22.
- [26] Hogberg L, Oke T, Geli P *et al.* Reduction in outpatient antibiotic sales for pre-school children: Interrupted time series analysis of weekly antibiotic sales data in Sweden 1992-2002. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56: 208-215.
- [27] Khaled L, Ahmad F, Brogan T *et al.* Prescription use by one million Canadian children. *Paediatr Child Health* 2003; 8 (Supp. 1): 1-56.
- [28] Koller D, Hoffmann F, Maier W *et al.* Variation in antibiotic prescriptions: is area deprivation an explanation? Analysis of 1.2 million children in Germany. *Infection* 2013; 41: 121-127.
- [29] Kozyrskij AL, Carrie AG, Mazowita GB *et al.* Decrease in antibiotic use among children in the 1990s: Not all antibiotics, not all children. *Can. Med. Assoc. J.* 2004; 171: 133-138.
- [30] Lusini G, Lapi F, Sara B *et al.* Antibiotic prescribing in paediatric populations: a comparison between Viareggio, Italy and Funen, Denmark. *Eur. J. Public Health* 2009; 19: 434-438.
- [31] Miller GE, Hudson J. Children and antibiotics: analysis of reduced use, 1996-2001. *Med Care* 2006; 44: 136-144.
- [32] Otters HB, Van der Wouden JC, Schellevis FG *et al.* Trends in prescribing antibiotics for children in Dutch general practice. *J Antimicrob. Chemother.* 2004; 53: 361-366.
- [33] Resi D, Milandri M, Moro ML *et al.* Antibiotic prescriptions in children. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52: 282-286.
- [34] Saugo M, Pelizzari M, Giardino M *et al.* Prescrizione di antibiotici sistemici in età pediatrica nell'ULSS 4 "Alto Vicentino". *Medico e Bambino* 2004.
- [35] Stille CJ, Andrade SE, Huang SS *et al.* Increased use of second-generation macrolide antibiotics for children in nine health plans in the United States. *Pediatrics* 2004; 114: 1206-1211.
- [36] Stojanovic-Spehar S, Blazekovic-Milakovic S, Bergman-Markovic B *et al.* Prescribing antibiotics to preschool children in primary health care in Croatia. *Coll. Antropol.* 2008; 32: 125-130.
- [37] Piovani D, Clavenna A, Sequi M *et al.* Reducing the costs of paediatric antibiotic prescribing in the community by implementing guideline recommendations. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2013; 38: 373-378.

Introduzione alla Farmacologia di Genere

Flavia Franconi, Ilaria Campesi

Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Sassari, Laboratorio Nazionale di Medicina di Genere dell'Istituto Nazionale Biostrutture e Biosistemi, Osilo, Sassari

KEY WORDS

Sex-gender differences
Pharmacokinetics
Pharmacodynamics
Adherence
Psychosocial aspects

Abstract

Gender pharmacology aims to create new prototypes of health starting with the differences and similarities between men and women and associating biological with social aspects to get the therapeutic appropriateness.

Gender differences are age-dependent and may originate in utero: differences in body composition are present at birth and in adulthood and may result in a different distribution of drugs and sex-specific effects. The differences influence the response to treatment because they concern all stages of pharmacokinetics, especially the metabolism, and pharmacodynamics. However, the gender bias has resulted in a poor recruitment of women in trials and, consequently, in lower therapeutic appropriateness. Women should be more enrolled and their variability should be taken into account: hormonal changes, pregnancy, hormonal therapies affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. The current clinical studies should also take into account the impact of psycho-social factors and lifestyles, and the influence of the healthcare providers on the prescription of a drug and the achievement of therapeutic targets; generally, there is a better appropriateness when doctor/healthcare and patient belong to the same gender. Although there are few studies in this regard, it was suggested that the adherence to therapy may vary according to gender. Finally, women have a higher incidence of adverse drug effects, which are also more severe in women, whereas drug interactions might be gender-specific.

In conclusion, there is the need to implement new experimental strategies that integrate the concepts of sex and gender, and make possible to improve the efficacy and tolerability of drug treatments in the two genders.

Introduzione

La Medicina di Genere studia le differenze e le somiglianze biologiche, psicologiche e sociali tra i generi e la loro influenza sullo stato di salute e di malattia.

Per parlare della farmacologia che considera le particolari caratteristiche degli uomini e delle donne è opportuno definire i termini **sexo e genere**. In breve, il "sexo" si riferisce alle differenze biologiche e indica quali caratteristiche contraddistinguono il "maschio" dalla "femmina". Gli studi sui disturbi della determinazione e differenziazione sessuale hanno permesso di comprendere che il maschile e il femminile sono un *continuum* per la presenza, ad esempio, nella stessa persona, di organi sessuali di ambedue i sessi avendosi però un fenotipo maschile o femminile [1]. Un'ulteriore conferma del *continuum* è la presenza di una sola caratteristica fenotipica maschile o femminile rispettivamente nella donna e nell'uomo (ad esempio, nel 5-10% e delle donne si ha irsutismo e nel 33-50% degli uomini si ha ginecomastia) [2]. L'epigenetica ha invece mostrato che l'ambiente modula in maniera sessualmente dimorfa l'attività dei geni e, pertanto, le differenze biologiche non sono immutabili ma sono soggette a modificazioni ed aggiustamenti nel corso della vita [3].

Il termine "genere" indica l'influenza della società e della cultura su un corpo maschile o femminile ed ha prevalso su "sexo" perché ritenuto politicamente più corretto. Talvolta, "genere" è stato usato per indicare solo il genere femminile. Di conseguenza, il genere, da alcuni, è stato equiparato a donna, e ciò ha generato e genera una grande confusione, ma è ormai chiaro che la medicina di genere, e quindi la farmacologia di genere, considera entrambi i sessi dando pari dignità ad entrambi.

Inoltre, "sexo" e "genere" sono stati considerati dicotomici, ma ormai è noto

Corrispondenza: Ilaria Campesi, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Sassari, Via Muroni 23, Sassari, Tel: 079228709; Fax: 079228715, e-mail: icampesi@uniss.it

che le differenze biologiche possono essere modificate dal genere o, se preferite, dall'ambiente e dalla società in cui una persona vive ed opera, suggerendo che tra sesso e genere esistono interazioni complesse e costanti tanto che non è agevole distinguere il ruolo dell'uno e dell'altro [4]. Perciò alcuni sostengono la necessità di associare i due concetti usando le dizioni "sesso-genere" o "sesso/genere" [5-7].

Qui, in accordo con l'*Institute of Medicine* e l'Organizzazione Mondiale della Sanità [8, 9], il "genere" richiama anche il corpo e necessariamente esso comprende gli uomini e le donne di tutte l'età. Inoltre, da quanto detto, è evidente che la medicina di genere aderisce al concetto biosociale della salute e della medicina.

Quindi, la farmacologia di genere non si limita a studiare le donne ma crea nuovi prototipi di salute anche per l'uomo incorporando gli aspetti biologici con quelli sociali, dando valore alle differenze e riconoscendo le somiglianze per arrivare all'equità e all'appropriatezza della cura.

Nei prossimi anni, a nostro avviso, si assisterà a un grande sviluppo della farmacologia di genere, anche perché il futuro è già oggi: alcuni mesi fa, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha richiesto che, per uno dei farmaci più usati negli USA per l'insonnia, lo zolpidem, fossero adottate dosi diverse per gli uomini e per le donne [10, 11].

Qui sottolineeremo le criticità e le prospettive della farmacologia di genere dovendo, data la vastità dell'argomento, rimandare per molti aspetti a volumi e revisioni della letteratura.

Quando nascono le differenze e come variano in funzione dell'età

Le differenze di genere sono associate all'età e possono iniziare in utero.

Le differenze di genere nascono in utero: differenze nel tessuto adiposo sono già presenti al 3° mese di vita intrauterina, infatti le bambine alla nascita hanno più grasso sottocutaneo rispetto ai bambini e pesano meno [12]. Ciò suggerisce che i farmaci che attraversano la placenta possono avere effetti diversi nel feto femmina e nel feto maschio [7, 13]. La somministrazione di glucocorticoidi alla madre poco prima del parto, ad esempio, induce nei bambini tra i 6 e gli 11 anni un'alterata risposta allo stress psicosociale e ciò è specialmente evidente nelle bambine [14]. Da notare che le differenze relative alla composizione corporea tendono a diminuire a 6 mesi d'età, per poi diventare ben evidenti dopo la pubertà [15]. Durante la vita adulta, esse tendono a essere stabili, ma si riducono o aumentano in maniera significativa dopo gli 80 anni [15] e ciò può influenzare i parametri farmacocinetici in maniera sessualmente dimorfa ed età-dipendente.

Alcune differenze insorgono nell'adolescenza. Un esempio eclatante, per le conseguenze che ha sulla sicurezza dei trattamenti farmacologici (vedi oltre), è l'allungamento, dopo la pubertà, del tratto QT dell'elettrocardiogramma nella donna, ma non nell'uomo [16, 17].

L'età influenza il metabolismo in maniera enzima-specifica, la funzione renale e quella epatica e il flusso d'organo, sebbene non sia ben chiarito se ciò avvenga in maniera sessualmente dimorfa. Certamente un dimorfismo sessuale sembra essere presente a livello renale poiché la perdita di funzionalità età-dipendente è più marcata negli uomini [16, 17]. Evidentemente, le differenze di genere interessano anche l'età pediatrica e geriatrica e variano nel corso della vita, perciò appare opportuno declinare insieme età e genere.

Differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche

Le donne non sono "piccoli uomini".

Storicamente, le uniche differenze riconosciute sono state quelle a carico degli organi sessuali tanto che si è parlato di "*Bikini Medicine*". In altre parole, fino alle ultime decadi del secolo scorso abbiamo avuto una medicina androcentrica focalizzata sul giovane adulto caucasico [5]. Pertanto gli standard per i criteri di normalità sono stati ottenuti con misurazioni effettuate, nella maggior parte dei casi, nell'uomo e ciò ha condotto a una medicina meno basata sull'evidenza nelle donne e nelle altre *minorities*. Oggi sappiamo che le differenze tra uomo e donna e tra bambino e bambina sono significative e numerose. Purtroppo, per motivi di spazio, non è possibile descriverle ma esse sono state recentemente riviste in maniera esaustiva [6, 18-20].

L'esistenza delle differenze influenza la risposta ai trattamenti. Sebbene ciò fosse già noto sin dal 1932, anno in cui viene riportata la prima segnalazione sulla differenza

Tabella 1 Alcune differenze fisiologiche e biochimiche che influenzano la farmacocinetica di alcuni farmaci

Parametri fisiologici	Uomo adulto	Donna adulta	Parametri farmacocinetici
Peso (kg)	++	-	Distribuzione
Altezza (m)	++	-	Distribuzione
Acqua totale (L)	++	-	Distribuzione
Acqua intracellulare (L)	+	-	Distribuzione
Acqua extracellulare (L)	++	-	Distribuzione
Plasma (L)	-	+	Distribuzione
Tessuto adiposo	-	+	Distribuzione
Tessuto muscolare	++	-	Distribuzione
pH gastrico *	+	-	Assorbimento orale
Svuotamento gastrico *	+	-	Assorbimento orale
Motilità intestinale *	+	-	Assorbimento orale
Flusso ematico gastrico	+	-	Assorbimento orale
Flusso d'organo medio **	-	+	Distribuzione
Funzionalità renale ***	++	-	Eliminazione
Funzione polmonare	+	-	Assorbimento ed eliminazione
Gittata cardiaca corretta per l'indice di massa corporea	+	-	
Acetilcolinesterasi e butilcolinoesterasi	+	-	Metabolismo: acetilcolina, succinilcolina, cocaina
Alcol deidrogenasi 1	-	+	Metabolismo: ciclofosfamide
Aldeide deidrogenasi	+	-	Metabolismo: ciclofosfamide
Catecol-O-Metil transferasi	+	-	Metabolismo: dopamina, norepinefrina, epinefrina, levodopa, azatioprina
CYP1A2	+	-	Metabolismo: caffeina, clozapina, steroidi, lidocaina, mexiletina
CYP2A6	-	+	Metabolismo: nicotina
CYP2B6	+	-	Metabolismo: ciclofosfamide, tiotepa, procarbazina
CYP2C19	=	=	
CYP2D6	+	-	Metabolismo: cisplatino, etoposide, propranololo, metaprololo, tamoxifen, ondansetron, nortriptilina, ecc.
CYP2E1	+	-	Metabolismo: cisplatino, etoposide
CYP3A4 (fegato)	-	+	Metabolismo: verapamil, midazolam, triazolam, alprazolam, nifedipina, zolpidem, imatinib, sunitinib, budesonide, ecc.
Diidropirimidina deidrogenasi	+	-	Metabolismo: 6-mercaptopurina, 5-fluorouracile
P-glicoproteina	+	-	
Trasportatore dell'acido urico di tipo 1	+	-	Eliminazione: salicilati, fenilbutazone, indometacina, losartan, prazosartan, telmisartan, furosemide, benzilpenicillina

*in funzione dei livelli ormonali; **il flusso non presenta differenze significative tra uomo e donna nell'osso, nelle surrenali, nel cervello, nel polmone, nella tiroide, nella cute, quello muscolare ed epatico è maggiore nell'uomo mentre quello cardiaco, renale ed a livello del tessuto adiposo è maggiore nelle femmine; ***maggiore negli uomini, ma la differenza tende a sparire in funzione dell'età; a 70 anni le differenze sembrano essere annullate. [6, 16, 17, 30].

di genere nella farmacologia dei barbiturici nei ratti, la piena consapevolezza della rilevanza del ruolo del genere nella farmacocinetica e nella farmacodinamica è arrivata solo alla fine del secolo scorso [16, 17, 21-24].

Generalmente le differenze farmacodinamiche sono più difficili da evidenziare anche perché nella fase preclinica:

- l'utilizzo di animali femmina è relativamente basso [25, 26];
 - le cellule sembrano asessuate poiché difficilmente viene riportato il sesso del donatore [26] dimenticandosi invece che anche le cellule in coltura hanno un sesso [27].
- Nonostante ciò le differenze farmacodinamiche stanno sempre più emergendo e riguardano *target* farmacologici rilevanti come il sistema renina-angiotensina, il sistema delle endoteline, il sistema simpatico, ecc [6, 16, 17, 27-29].

Ancora poco chiare sono le connessioni tra il genere e la farmacogenetica, ma, ad esempio, è noto che la terapia ormonale sostitutiva può avere effetti benefici o negativi nei soggetti con genotipo GPIIb α -TC/CC e GP VI-TT della glicoproteina piastrinica GPIIb α -TT, rispettivamente [30].

Le differenze farmacocinetiche sono più note e coinvolgono tutti i parametri, essendo quelle metaboliche, al momento, le più rilevanti. Esse sono riassunte in **Tabella 1**.

L'arruolamento negli studi clinici

Le donne sono state scarsamente arruolate negli studi clinici necessari per l'immissione in commercio dei farmaci e ciò ha determinato una minore appropriatezza nel genere femminile. Per superare questo gap occorre reclutare le donne e disegnare gli studi clinici con un approccio di genere.

Il pregiudizio di genere concorre, insieme a molti altri fattori (timore di produrre danni al feto, ritrosia delle donne a entrare negli studi clinici, costi economici dovuti all'aumento del numero dei soggetti da arruolare, ecc.), allo scarso arruolamento delle donne nei *trial* per la registrazione dei farmaci [20]. Ad esempio, la media delle donne arruolate per gli studi in ambito cardiovascolare è del 33%, e solo il 50% dei *trial* completati dal 2006 riporta i risultati in una prospettiva di genere [20]. In questi ultimi anni, un maggior arruolamento delle donne si è avuto soprattutto nella fase 3, sebbene esse risultino ancora sottorappresentate nell'area cardiovascolare e nell'oncologia non genere-specifica [20]. Un leggero trend positivo si osserva anche negli studi di fase 1 e 2, dove l'arruolamento delle donne rimane peraltro molto scarso [20]. Ciò ha determinato una carenza di conoscenza che appare opportuno colmare nel più breve tempo possibile. Per fare ciò occorre arruolare le donne e tener conto dell'esistenza della cosiddetta "variabilità femminile", che dipende dalle variazioni ormonali fisiologiche e dall'uso degli ormoni sessuali per la contraccezione e per la terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa che possono modificare i parametri farmacocinetici [20] e farmacodinamici modificando anche il modo di lavorare dei nostri geni [31]. In effetti, le donne positive per il virus dell'epatite C, in menopausa raggiungono più difficilmente i *target* terapeutici rispetto alle donne in età fertile, essendo la menopausa l'unico fattore indipendente associato al fallimento della terapia antivirale nelle donne positive verso il genotipo 1 [7].

Per quanto riguarda la gravidanza, molta attenzione è stata posta sui possibili effetti a livello del feto, mentre poca attenzione è stata data all'efficacia ed al profilo sicurezza nella madre. Questo è un punto cruciale poiché:

- le gravidanze sono sempre più tardive e ciò aumenta la possibilità che le gestanti necessitino di trattamenti farmacologici,
- la gravidanza produce profonde modificazioni nel corpo della madre che possono alterare i parametri farmacocinetici e farmacodinamici.

Ad esempio, in gravidanza, l'attività degli enzimi varia (**Tabella 2**) in maniera enzimasi-specifica, dipendendo anche dal periodo della gravidanza.

Tabella 2 Variazione (%) dell'attività di alcuni enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci durante la gravidanza

Enzimi	I trimestre	II trimestre	III trimestre
CYP3A4	ND	ND	+50-100
CY1A2	-33	-50	-65
CY1A6	ND	+54	+54
CYP2D6	ND	ND	+50
UGT1A4	+200	+200	+300

Modificata da Franconi et al. [20], UGT= UDP-glucuronosiltransferasi, ND = non determinata

Inoltre, i protocolli degli studi clinici attuali non sono disegnati per studiare l'impatto dei fattori psico-sociali, degli stili di vita (che costituiscono l'essenza del genere) sull'efficacia e sul profilo di sicurezza dei farmaci [32], sebbene alcune segnalazioni indichino l'importanza di queste variabili nella risposta farmacologica; basta pensare che il ruolo di *care-giver*, cioè di responsabile dell'assistenza sanitaria di soggetti malati, spesso ricoperto dalla donna, riduce la risposta anticorpale alle vaccinazioni [33, 34].

In conclusione, in un prossimo futuro gli studi clinici e preclinici dovranno essere disegnati con un approccio di genere per arrivare alla cura più appropriata per tutti.

L'impatto del paziente e del medico sul trattamento e l'aderenza

La risposta ai trattamenti farmacologici dipende anche dalle condizioni del paziente: l'obesità, il fumo, l'alcol, il diabete mellito, lo scompenso cardiaco, l'insufficienza renale ed epatica determinano, infatti, variazioni significative dei parametri farmacocinetici e farmacodinamici [35-37]. L'obesità, la pandemia del 3° millennio, ad esempio, oltre che variare il volume di distribuzione, può anche modificare la clearance epatica

La complessità della risposta farmacologica è funzione di molti parametri, alcuni dei quali possono essere genere-specifici.

perché l'attività del CYP2E1 e degli enzimi di fase 2 è aumentata [36]. Quello che è ancora poco noto è se ciò avvenga in maniera sessualmente dimorfa; tuttavia dopo la somministrazione transdermica di nicotina le donne obese hanno un'eliminazione più alta rispetto alle normopeso e ciò non si verifica negli uomini [38], suggerendo che l'obesità possa influenzare la farmacocinetica, se non la farmacodinamica, in maniera sessualmente dimorfa.

Troppo spesso ci si dimentica che la medicina di genere, oltre a tener conto di chi riceve le cure, deve considerare colui che le prescrive e le somministra. In altre parole, la relazione medico-paziente o la relazione paziente-operatore sanitario risente, in maniera notevole, del genere del medico o dell'operatore [39]. La diade più funzionale sembra essere quella dello stesso sesso [7], quindi non deve sorprendere se le donne diabetiche trattate da medici donna raggiungono più facilmente i *target* terapeutici [40].

Una componente importante nella risposta alla terapia è l'aderenza. Sebbene siano ancora relativamente pochi gli studi che indagano questo aspetto dal punto di vista del genere, emerge che essa possa essere sessualmente dimorfa. Infatti, l'aderenza alla terapia dopo infarto del miocardio ed in corso di ipertensione arteriosa è maggiore negli uomini rispetto alle donne [40]. Secondo Mazzaglia *et al.* [41], ciò potrebbe dipendere dal fatto che le donne prevalgono fra gli anziani e gli anziani possono avere disturbi cognitivi che possono ridurre l'aderenza [40]. Anche se non c'è un accordo generale sull'argomento [7], in via prudenziale, potrebbe essere opportuna l'adozione di specifici programmi di *counseling* per le donne.

Eventi avversi

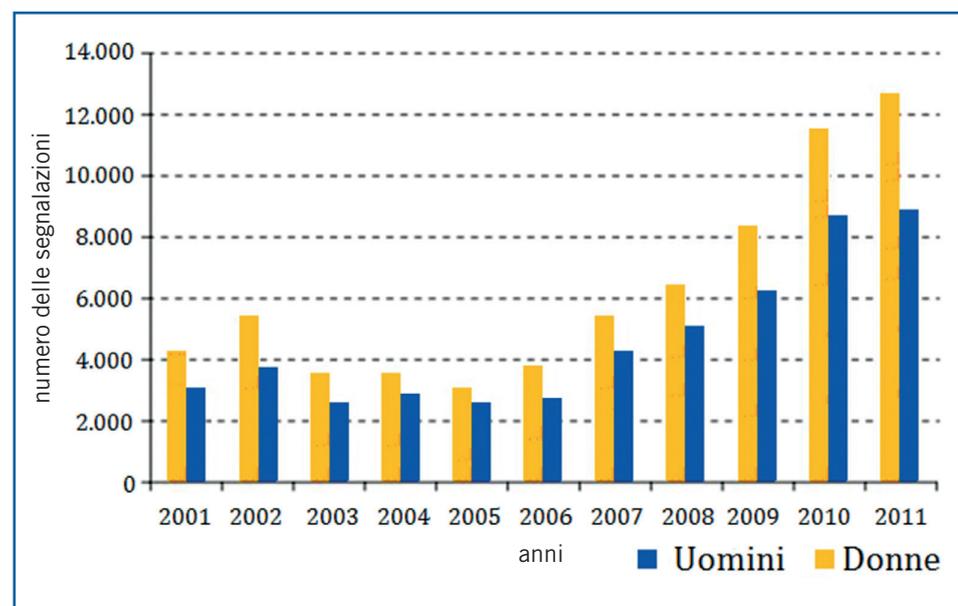
La maggior incidenza, quasi il doppio rispetto agli uomini, e la maggior gravità degli eventi avversi nelle donne è un punto che merita di essere indagato per arrivare ad una loro significativa riduzione.

La frequenza di eventi avversi (EA) è maggiore nelle donne rispetto agli uomini [30], e ciò è confermato anche dai dati della rete nazionale di farmacovigilanza (**Figura 1**). Ciò sembra dipendere da una serie di fattori come:

- *la politerapia*, che è più frequente nelle donne;
- *l'età*, le donne prevalgono nella popolazione ultrasessantacinquenne;
- *la depressione*, che è più frequente nelle donne ed eleva il rischio di EA [19];
- *una maggiore suscettibilità*, ad esempio il sesso femminile è un fattore di rischio per la sindrome del QT lungo iatrogeno e per le fratture da tiazolidindioni [20].

È importante ricordare che gli EA non sono solo più frequenti nelle donne, ma sono anche più gravi. Una particolare menzione merita la sindrome del QT lungo iatrogeno, già precedentemente citata: le donne fertili hanno il tratto QT più lungo rispetto agli uomini [42] e, considerando che vi sono molti farmaci (circa 100) che possono

Figura 1
Segnalazioni delle reazioni avverse in Italia nel decennio 2001-2011, modificata da Franconi *et al.* [44]



prolungare il tratto QT e molti di questi (antiaritmici, antinfettivi, antipsicotici, anti-staminici, oppioidi ecc) trovano un ampio utilizzo, diventa importante porre particolare attenzione all'uso di questi nelle donne, anche perché essi possono generare aritmie ventricolari fatali.

Inoltre, ricordiamo che il *lupus erythematosus* iatrogeno, l'ipokalemia e l'iposodiemia da antipertensivi [16], la nausea ed il vomito, la tossicità ematologica da antipertensivi e la sindrome metabolica da antipsicotici sono più frequenti nella donna [7].

Il maggior consumo dei farmaci aumenta il rischio di interazioni nella donna. Molte donne, durante l'arco della loro vita, sono trattate con associazioni estro-progestiniche, per cui diventa indispensabile conoscere le possibili interazioni fra gli ormoni e le altre terapie (vedi interazioni con antiepilettici, con i farmaci che possono indurre sindrome del QT lungo, ecc.) [20].

Le interazioni inoltre possono essere genere-specifiche anche al di là di quelle fra farmaci ed ormoni sessuali. Per esempio, la somministrazione orale del carvedilolo eleva i livelli di digossina negli uomini, ma non nelle donne [20], mentre l'attività antidiuretica della desmopressina, che è maggiore nelle donne rispetto all'uomo, è ridotta dal piroxicam maggiormente nelle donne rispetto all'uomo [43].

Conclusioni

Appare evidente che in tutto il processo di *drug discovery e development* è tempo di studiare i farmaci nei due generi. Inoltre è chiaro che gli studi di genere richiedono nuovi paradigmi sperimentali che, insieme alle differenze biologiche, considerino l'impatto dei fattori sociali sulla risposta farmacologica, le varie fasi della vita della donna e l'uso di ormoni esogeni. Studi così fatti potrebbero ridurre "*the time for translation of research results into daily clinical practice*" e aumentare il profilo di tollerabilità dei trattamenti farmacologici nella donna.

Bibliografia

- [1] Schober J, Nordenstrom A, Hoebeke P *et al.* Disorders of sex development: summaries of long-term outcome studies. *J Pediatr Urol* 2012; 8: 616-623.
- [2] Joel D. Genetic-gonadal-genitals sex (3G-sex) and the misconception of brain and gender, or, why 3G-males and 3G-females have intersex brain and intersex gender. *Biol Sex Differ* 2012; 3: 27.
- [3] Nugent BM, McCarthy MM. Epigenetic underpinnings of developmental sex differences in the brain. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 150-158.
- [4] Fausto-Sterling A. The Bare Bones of Sex: Part 1- Sex and Gender. In: Harding, S. "Signs: Journal of Women in Culture and Society". The University of Chicago Press: 2005; 1491-1527.
- [5] Marino M, Masella R, Bulzomi P, *et al.* Nutrition and human health from a sex-gender perspective. *Mol Aspects Med* 2011; 32: 1-70.
- [6] Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in pharmacology. London: Springer. 2012
- [7] Franconi F, Cantelli Forti G. Manuale di Medicina Sesso-Genere. Bologna: Bionomia University Press. 2013.
- [8] Wizemann T, Pardue M. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter? Washington: National Academy Press. 2001
- [9] Women and health: today's evidence tomorrow's agenda, Report WHO, 2009. Disponibile al sito <http://www.who.int/gender/en/>. Ultimo accesso il 22 settembre 2013.
- [10] FDA Drug Safety Communication: FDA approves new label changes and dosing for zolpidem products and a recommendation to avoid driving the day after using Ambien CR. Disponibile al sito <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm352085.htm>. Ultimo accesso il 22 settembre 2013.
- [11] Farkas RH, Unger EF, Temple R. Zolpidem and driving impairment--identifying persons at risk. *N Engl J Med* 2013; 369: 689-691.
- [12] Bukowski R, Smith GC, Malone FD *et al.* Human sexual size dimorphism in early pregnancy. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1216-1218.
- [13] Rodriguez-Cuenca S, Monjo M, Frontera M *et al.* Sex steroid receptor expression profile in brown adipose tissue. Effects of hormonal status. *Cell Physiol Biochem* 2007; 20: 877-886.
- [14] Alexander N, Rosenlocher F, Stalder T *et al.* Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3538-3544.
- [15] Kirchengast S. Gender Differences in Body Composition from Childhood to Old Age: An Evolutionary Point of View. *J Life Sci* 2010; 2: 1-10.
- [16] Franconi F, Carru C, Malorni W *et al.* The effect of sex/gender on cardiovascular pharmacology. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 1095-1107.
- [17] Franconi F, Carru C, Spoletini I, *et al.* A GENS-based approach to cardiovascular pharmacology: impact on metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ther Deliv* 2011; 2: 1437-1453.
- [18] Michieli R. La medicina di genere. Milano: Hippocrates Edizioni Medico Scientifiche srl 2011
- [19] Franconi F. La salute della donna, un approccio di genere. Milano: Franco Angeli. 2010
- [20] Franconi F, Montilla S, Vella S. Farmacologia di Genere. Torino: Seed. 2010
- [21] Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 989-1008.
- [22] Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, *et al.* Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007; 55: 81-95.
- [23] Gandhi M, Aweka F, Greenblatt RM *et al.* Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 499-523.
- [24] Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 143-57.
- [25] Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 565-572.
- [26] Taylor KE, Vallejo-Giraldo C, Schaible NS *et al.* Reporting of sex as a variable in cardiovascular studies using cultured cells. *Biol Sex Differ* 2011; 2: 11.

- [27] Maselli A, Matarrese P, Straface E *et al.* Cell sex: a new look at cell fate studies. *Faseb J* 2009; 23: 978-984.
- [28] Legato MJ. *Principles of Gender-Specific Medicine*. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press. 2009
- [29] Wang TY, Angiolillo DJ, Cushman M *et al.* Platelet biology and response to antiplatelet therapy in women: implications for the development and use of antiplatelet pharmacotherapies for cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 891-900.
- [30] Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol* 2013.
- [31] Campesi I, Sanna M, Zinellu A *et al.* Oral contraceptives modify DNA methylation and monocyte-derived macrophage function. *Biol Sex Differ* 2012; 3: 4.
- [32] Miller VM, Kaplan JR, Schork NJ, et al. Strategies and methods to study sex differences in cardiovascular structure and function: a guide for basic scientists. *Biol Sex Differ* 2011; 2: 14.
- [33] Budeska T, Egnor E, Howell L. Gender Influence on perceptions of healthy and unhealthy lifestyles all volumes (2001-2008). Paper 3. 2008
- [34] Glaser R, Sheridan J, Malarkey WB *et al.* Chronic stress modulates the immune response to a pneumococcal pneumonia vaccine. *Psychosom Med* 2000; 62: 804-807.
- [35] Dostalek M, Akhlaghi F, Puzanovova M. Effect of diabetes mellitus on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 481-499.
- [36] Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 71-87.
- [37] Shammass FV, Dickstein K. Clinical pharmacokinetics in heart failure. An updated review. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 94-113.
- [38] Prather RD, Tu TG, Rolf CN *et al.* Nicotine pharmacokinetics of Nicoderm (nicotine transdermal system) in women and obese men compared with normal-sized men. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 644-649.
- [39] Enriquez JR, Pratap P, Zbilut JP *et al.* Women tolerate drug therapy for coronary artery disease as well as men do, but are treated less frequently with aspirin, beta-blockers, or statins. *Gend Med* 2008; 5: 53-61.
- [40] Journath G, Hellenius ML, Carlsson AC *et al.* Physicians' gender is associated with risk factor control in patients on antihypertensive and lipid lowering treatment. *Blood Press* 2010; 19: 240-248.
- [41] Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M *et al.* Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120: 1598-1605.
- [42] Kurokawa J, Furukawa T. Non-genomic action of sex steroid hormones and. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 8-12.
- [43] Odeberg JM, Callreus T, Lundin S *et al.* A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of desmopressin: evaluating sex differences and the effect of pre-treatment with piroxicam, and further validation of an indirect response model. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 1389-1398.
- [44] Franconi F, Santuccio C, Montilla S. Sesso-genere e reazioni avverse da farmaci. *Focus Farmacovigilanza* 2012; 71: 1.

Interazione tra clopidogrel e inibitori di pompa protonica

Manuela Casula, Alessandra Cantoni, Elena Tragni

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

PAROLE CHIAVE

Clopidogrel
Proton pump inhibitors
Drug-drug interaction
Genetic polymorphisms

Sommario

Clopidogrel, often with aspirin, is the first-line therapy in patients suffering from acute coronary syndrome, treated either pharmacologically or with percutaneous coronary intervention, and it can lead to a significant reduction of new ischemic cardiovascular events. Concomitant treatment with proton pump inhibitors (PPI), in order to prevent gastrointestinal side effects, is recommended by international guidelines. Some studies have shown a risk of interaction between the two drugs, resulting in a reduced efficacy of clopidogrel, others have not observed significant consequences of concomitant administration, and others have restricted the evidence to omeprazole and to individuals with specific polymorphisms in genes encoding cytochrome involved in the metabolism of these drugs.

To date, the problem of drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors remains unresolved. New randomized clinical trials carried out on large population, providing solid data and overcoming the methodological limitations of the previous studies, are required. Looking forward to new guidelines by the regulatory authorities, physicians and health care providers should continue to prescribe the clopidogrel - PPI co-therapy in patients with high gastrointestinal risk. Possibly, they can resort to other treatment strategies, especially for those patients not responsive to clopidogrel as from genetic polymorphisms: prescription of the PPI pantoprazole or of H₂-antagonists, or switch from clopidogrel to a different thienopyridine.

Introduzione

L'impiego dei PPI in concomitanza con clopidogrel è raccomandato nei pazienti ad alto rischio allo scopo di proteggere il tratto digerente prossimale e ridurre il rischio di episodi di sanguinamento digestivo.

Il clopidogrel è un composto tienopiridinico appartenente alla categoria dei farmaci antiplastrinici. Il farmaco è efficace nella prevenzione di accidenti vascolari in pazienti con attacchi ischemici transitori, ictus completi e angina pectoris instabile. L'impiego di clopidogrel a scopo antitrombotico costituisce attualmente la pratica abituale in pazienti candidati a posizionamento di stent coronarico. Tale farmaco viene considerato migliore rispetto all'aspirina nella prevenzione secondaria dell'ictus e la combinazione clopidogrel/aspirina è preferita alla sola aspirina per la prevenzione dell'ischemia ricorrente in pazienti con angina instabile.

Gli inibitori della pompa protonica (*proton-pump inhibitors*, PPI) sono farmaci usati nel trattamento delle patologie acido-peptiche; in particolare, si tratta di agenti anti-secretori il cui meccanismo d'azione consiste nella riduzione dell'acidità gastrica. Il trattamento concomitante con clopidogrel e inibitori di pompa protonica, allo scopo di prevenire gli effetti collaterali a livello gastrointestinale, è raccomandato dalle linee guida internazionali. La Nota 1 dell'AIFA prevede che la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di pantoprazolo, omeprazolo, lansoprazolo ed esomeprazolo sia limitata alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore in corso di terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi purché sussista una condizione di rischio, come il trattamento concomitante con altri anticoagulanti.

Il clopidogrel è un profarmaco: per esplicare la sua attività terapeutica, richiede l'attivazione metabolica ad opera dell'isoforma CYP2C19 della famiglia dei citocromi epatici CYP 450. Allo stesso modo, gli inibitori di pompa protonica sono metabolizzati da questo isoenzima e si caratterizzano come potenti inibitori dell'isoforma enzimatica

Corrispondenza: Manuela Casula, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano, Tel 02503.18259, Fax 02503.18292, E-mail sefap@unimi.it

Tabella 1 Caratteristiche degli studi sull'interazione tra clopidogrel e PPI

Autori	Disegno	Popolazione	Esposizione	Durata Esposizione	Risultati dello studio
Gilard et al., 2008 [1]	RCT	N=124	DAT + omeprazolo	7 giorni	PRI (7° giorno) del gruppo trattato 51,4% vs placebo:39,8%. L'omeprazolo diminuisce l'effetto antiaggregante piastrinico del clopidogrel, come dimostrato dal VASP test
Ho et al., 2009 [2]	Studio di coorte retrospettivo	N=8205	Clopidogrel + PPI (omeprazolo, rabeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo)	Media di 521 giorni	L'uso concomitante di clopidogrel e PPI aumenta il rischio di morte o SCA (OR:1,27; IC 95% 1,10-1,46).
Juurink et al., 2009 [3]	Studio caso-controllo nidificato	N=13636	Clopidogrel + PPI (omeprazolo, rabeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo)	90 giorni	Maggior rischio di reinfarto nei pazienti in co-terapia, a eccezione del pantoprazolo (OR 1,27; IC 95% 1,03-1,57)
Sibbing et al., 2009 [4]	Studio osservazionale trasversale	N=1000	Clopidogrel + PPI (pantoprazolo, omeprazolo, esomeprazolo)	Non calcolata	Attenuazione della risposta piastrinica al clopidogrel nei soggetti in cura con omeprazolo (p=0,001). Nessun effetto con esomeprazolo e pantoprazolo
Siller Matula et al., 2009 [5]	Studio prospettico di coorte	N=300	DAT + PPI (pantoprazolo esomeprazolo)	3 mesi	L'assunzione di esomeprazolo e pantoprazolo non è associata ad alterazione della risposta al clopidogrel
O'Donoghue et al., 2009 [6]	Analisi post-hoc su 2 RCT	PRINCIPLE-TIMI 44 N=201; TRITON-TIMI 38 N=13608	Prasugrel o clopidogrel ad alte dosi + PPI	PRINCIPLE-TIMI 44: 6h e 15 giorni TRITON-TIMI 38: 6/15 mesi	PRINCIPLE-TIMI 44: l'inibizione media dell'aggregazione piastrinica è più bassa nei pazienti trattati con PPI; TRITON-TIMI 38: non vi sono differenze di incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con PPI e nei non trattati (HR 0,94; IC 95% 0,80-1,11)
Bhatt et al., 2010 [7]	RCT	N=3761	DAT+ omeprazolo	Media di 106 giorni	Non vi è interazione cardiovascolare tra clopidogrel e omeprazolo (HR 0,99; IC 95% 0,68-1,44)
Yano et al., 2012 [8]	RCT multicentrico.	N=130	DAT + omeprazolo o famotidina	1 anno	L'uso concomitante di omeprazolo, vs famotidina, non attenua l'effetto antiaggregante del clopidogrel nei pazienti con SCA
Douglas et al., 2012 [9]	Studio di coorte; Serie di casi autocontrollati	N=24741	DAT + PPI	Media di 303 giorni	Nell'analisi per coorte vi è un rischio maggiore di infarto nei pazienti in terapia con DAT + PPI (HR 1,37; IC 95% 1,27-1,48). Lo studio auto controllato non evidenzia associazioni tra PPI e infarto miocardico (HR 0,73; IC 95% 0,55-1,01)

RCT trial controllati e randomizzati; DAT doppia terapia antiaggregante; PRI indice di reattività piastrinica; PPI inibitori di pompa protonica; SCA sindrome coronarica acuta; VASP test ??

P450 2C. A partire dal 2008 sono comparsi in letteratura diversi studi che hanno dimostrato una diminuzione dell'effetto antiaggregante piastrinico del clopidogrel dovuto alla somministrazione concomitante di PPI. A queste prime osservazioni hanno fatto seguito vari interventi delle autorità regolatorie e successive analisi che hanno confermato o smentito l'interazione (**Tabella 1**). Questo articolo ripercorre la storia di queste valutazioni e delle loro conseguenze normative.

Studi a favore dell'interazione

Alcune analisi retrospettive hanno evidenziato nei pazienti in trattamento con PPI e clopidogrel un maggiore rischio di eventi avversi ischemici.

Gilard *et al* sono stati i primi a evidenziare un'interazione farmacologica tra clopidogrel e PPI nello studio OCLA (*Omeprazole CLopidogrel Aspirin*) [1]. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in cui sono stati arruolati 124 pazienti sottoposti a impianto di stent coronarico, trattati con aspirina e clopidogrel, randomizzati in due gruppi di trattamento, uno con omeprazolo e l'altro con placebo, per 7 giorni. L'effetto del clopidogrel è stato valutato misurando l'indice di reattività piastrinica (PRI), stimato mediante VASP (*Vasodilator Stimulated Phosphoprotein*) il primo e il settimo giorno. La media del PRI al giorno 1 risultava simile nei due gruppi (83,2% nel gruppo placebo e 83,9% nel gruppo in cura con omeprazolo); al giorno 7 diventava 39,8% nel gruppo placebo e 51,4% nel gruppo dell'omeprazolo. Al giorno 7, in particolare, 16 pazienti si mostravano scarsamente responsivi al trattamento con

Figura 1
Estratto della Nota
Informativa Importante
sull'uso concomitante di
clopidogrel e PPI



**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Potenziale interazione tra Inibitori di Pompa Protonica e farmaci a base di clopidogrel (Plavix®)

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore

L'uso concomitante di medicinali a base di clopidogrel e di Inibitori di Pompa Protonica (IPP) deve essere evitato a meno che non sia assolutamente necessario, in quanto Clopidogrel può essere meno efficace nei pazienti che assumono tale associazione di farmaci.

In qualità di Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di medicinali a base di clopidogrel, Sanofi-Pharma Bristol-Myers Squibb SNC desidera informarLa che il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) europeo di clopidogrel idrogenosolfato, commercializzato con il marchio Plavix®, è stato aggiornato per includere la precauzione di evitare l'uso concomitante di IPP se non assolutamente necessario.

Questo aggiornamento è dovuto a diversi recenti studi clinici pubblicati in letteratura che suggeriscono una potenziale interazione con gli IPP che può ridurre l'efficacia dei medicinali a base di clopidogrel. Un ampio programma di studi clinici è attualmente in corso da parte del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio per meglio comprendere tale potenziale interazione e fornire ulteriori raccomandazioni ai medici.

I pazienti devono continuare ad assumere Plavix® come prescritto.

Nei pazienti in terapia con Plavix® l'uso degli IPP deve essere evitato a meno che non sia assolutamente necessario. Non c'è dimostrazione che altre classi di farmaci che riducono l'acidità gastrica, quali gli antiH2 o gli antiacidi, interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

Queste informazioni sono state approvate dal Comitato Europeo per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (European Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP).

clopidogrel nel gruppo placebo, rispetto ai 39 nel gruppo con omeprazolo. Il rischio (*odds ratio*, OR) di essere poco responsivo al trattamento con clopidogrel se in co-terapia con PPI era di 4,31 (IC 95% 2,0-9,2).

Lo studio di Ho *et al* ha valutato gli eventi clinici in pazienti in cura con clopidogrel, con o senza PPI, in seguito a ricovero per sindrome coronarica acuta (SCA) [2]. Era uno studio retrospettivo di coorte che ha coinvolto pazienti dimessi dall'ospedale dopo infarto miocardico acuto o angina instabile, per i quali fosse registrata nel post-ricovero una prescrizione con clopidogrel. Sono stati selezionati 8.205 pazienti, classificati in base alle seguenti modalità di esposizione: clopidogrel + PPI; clopidogrel senza PPI; PPI senza clopidogrel; nessuna esposizione. Non è stata evidenziata alcuna associazione tra i PPI prescritti senza clopidogrel e gli *end point* in esame (mortalità per tutte le cause o ri-ospedalizzazione per SCA), convalidando l'ipotesi che sia l'interazione con il clopidogrel a causare l'outcome. Dei pazienti affetti da SCA in cura con clopidogrel, dopo le dimissioni il 63,9% aveva una prescrizione di PPI nel corso del *follow-up*. È importante sottolineare che i pazienti in co-terapia avevano un'età più avanzata ed erano affetti da più patologie. La media del *follow-up* era di circa 521 giorni, durante i quali morte o ospedalizzazione per SCA si sono verificate nel 20,8% dei pazienti in cura con clopidogrel da solo e nel 29,8% di pazienti trattati con clopidogrel e un inibitore di pompa protonica. Nell'analisi multivariata, l'uso concomitante di clopidogrel

e PPI aumentava il rischio di morte o SCA, rispetto al solo utilizzo della tienopiridina (OR 1,25; IC 95% 1,11-1,41). L'uso contemporaneo dei due medicinali determinava un aumento del rischio di morte e ospedalizzazione per SCA (OR 1,27; IC 95% 1,10-1,46); escludendo dalle analisi i pazienti con una storia pregressa di sanguinamento gastrointestinale o i pazienti in terapia con H2 antagonisti, la stima del rischio non variava in modo significativo.

In seguito all'allarme provocato dalla pubblicazione di questi studi, il 26 gennaio 2009 la *Food and Drug Administration* (FDA) americana ha pubblicato la sua prima raccomandazione, in cui spiegava come le differenze di efficacia del clopidogrel possono essere dovute alla somministrazione concomitante di farmaci che possono interferire con il suo metabolismo. In questo documento la FDA, in attesa di informazioni ricavate da nuovi studi, raccomandava:

- che gli operatori sanitari continuassero a prescrivere, e i pazienti ad assumere, clopidogrel secondo le istruzioni;
- che gli operatori sanitari rivalutassero la necessità di iniziare o continuare il trattamento con un PPI, anche da banco, nei pazienti in terapia con clopidogrel;
- che i pazienti in trattamento con clopidogrel consultassero un operatore sanitario prima di iniziare ad assumere un PPI da banco.

Dopo la segnalazione dell'FDA, nel maggio dello stesso anno l'EMA (*European Medicines Agency*) ha modificato le informazioni presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di tutti i medicinali contenenti clopidogrel, al fine di evitarne l'uso concomitante con i PPI se non in casi in cui l'associazione fosse assolutamente necessaria. A seguito del documento EMA, l'azienda produttrice del clopidogrel ha concordato con AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e inviato ai medici una nota coi caratteri della *Dear Doctor Letter*, contenente la raccomandazione di evitare l'impiego di PPI nei pazienti in cura con clopidogrel, a meno di stretta necessità (**Figura 1**).

L'interazione come effetto di classe

Studi farmacodinamici suggeriscono un'interazione esistente tra clopidogrel e omeprazolo, ma non con pantoprazolo, un fenomeno spiegabile dalla potenza inibitoria maggiore del primo sull'isoforma citocromiale CYP2C19.

Il clopidogrel, come detto in precedenza, è un farmaco bioattivato dal CYP2C19, il quale è responsabile anche della biotrasformazione epatica degli inibitori di pompa protonica. I PPI vengono metabolizzati nel fegato soprattutto a opera dei citocromi CYP2C19 e CYP3A4; omeprazolo inibisce le isoforme CYP2C9 e CYP2C19 e l'azione inibitrice su CYP2C19 è condivisa da esomeprazolo e lansoprazolo, ma non da pantoprazolo. Considerando quindi che i vari PPI subiscono una metabolizzazione a diverso grado di intensità gli uni dagli altri, le ricerche successive hanno cercato di comprendere se tutti gli inibitori di pompa protonica fossero coinvolti nell'interazione con clopidogrel, evidenziando un effetto di classe, oppure se il rischio fosse determinato solo da particolari composti di questa categoria farmacologica.

A questo proposito, Juurlink *et al.* [3] hanno pubblicato uno studio nel quale, attraverso un'analisi stratificata, hanno dimostrato che il pantoprazolo, a differenza degli altri PPI, non è coinvolto nella perdita degli effetti benefici del clopidogrel sull'aggregazione piastrinica e nel maggior rischio di reinfarto. Si trattava di uno studio caso-controllo nidificato, che ha coinvolto anziani canadesi (età >66 anni) dimessi dall'ospedale, in seguito a infarto miocardico acuto, con terapia a base di clopidogrel. I *casì* erano i pazienti riammessi in ospedale per infarto entro novanta giorni dalla dimissione; i *controlli* erano pazienti a rischio, ma senza nuovo ricovero. Gli autori hanno identificato 734 casi e 2057 controlli; l'utilizzo attuale (nei 30 giorni precedenti il nuovo ricovero) di PPI risultava associato a un aumentato rischio di reinfarto (OR aggiustato 1,27; IC 95% 1,03-1,57). Stratificando l'analisi in base al tipo di inibitore di pompa protonica, è emerso che il pantoprazolo non era associato a recidive di infarto nei pazienti in cura con clopidogrel: ciò è spiegabile dal fatto che, non inibendo il citocromo P450 2C19, non interferisce con il metabolismo del clopidogrel. Gli altri PPI (omeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo), inibitori del citocromo P450 2C19, erano responsabili di un aumento del 40% del rischio di riospedalizzazione per infarto miocardico acuto entro 90 giorni dalle dimissioni.

In un altro studio, Sibbing *et al.* [4] hanno valutato l'impatto del trattamento combinato con differenti PPI (pantoprazolo, omeprazolo, esomeprazolo) sulla risposta delle piastrine al clopidogrel in pazienti con precedente impianto di stent coronarico e in

terapia cronica con il farmaco in associazione con aspirina. L'*end point* primario dello studio era l'aggregazione piastrinica indotta da ADP, l'*end point* secondario era la valutazione della percentuale di pazienti con una bassa risposta al clopidogrel fra quelli trattati con i singoli inibitori di pompa protonica. Dell'intera popolazione arruolata nello studio (N=1000), 268 soggetti erano in cura con PPI al momento della valutazione della funzione piastrinica: tra questi, 162 assumevano pantoprazolo, 64 omeprazolo e 42 esomeprazolo. Non è stata osservata alcuna alterazione della risposta delle piastrine al clopidogrel nei pazienti in terapia con pantoprazolo o esomeprazolo, mentre è stata osservata una significativa influenza della contemporanea assunzione di omeprazolo sulla risposta al clopidogrel. Inoltre, 200 partecipanti allo studio sono stati definiti, in base al *cut-off* prestabilito dei valori ottenuti con l'aggregometria, poco responsivi al clopidogrel; la proporzione di pazienti con una bassa risposta al clopidogrel era significativamente più elevata tra chi assumeva anche omeprazolo.

Una conferma ulteriore che vi sono differenze tra i diversi PPI nell'attenuare le risposte antiaggreganti piastriniche del clopidogrel è fornita dallo studio di Siller Matula *et al.* [5]. La risposta al clopidogrel è stata valutata in 300 pazienti con malattia coronarica sottoposti a un intervento di angioplastica, ai quali veniva co-somministrato o meno un inibitore di pompa protonica (pantoprazolo o esomeprazolo). Tutti i pazienti ricevevano una dose di carico di clopidogrel all'inizio del trattamento e, successivamente, clopidogrel e aspirina per tre mesi. Dalle ricerche emergeva che il PRI era estremamente simile nei pazienti con o senza trattamento concomitante con PPI (51% vs 49%) e che l'aggregazione piastrinica indotta da ADP non presentava differenze significative tra i due gruppi. Confrontando l'efficacia di clopidogrel nei pazienti in trattamento con pantoprazolo o esomeprazolo con i pazienti non in cura con PPI, non si evidenziava alcuna differenza, contribuendo ad avvalorare l'ipotesi che l'interazione negativa tra omeprazolo e clopidogrel non si configuri come un effetto di classe.

A seguito di questi nuovi dati, nel 2010 le Agenzie hanno raccomandato di modificare le avvertenze già esistenti negli stampati circa l'uso: essendo stata messa in discussione la rilevanza clinica delle interazioni tra PPI come classe e il clopidogrel, l'avvertenza di classe per tutti i PPI è stata sostituita dall'indicazione che avrebbe dovuto essere evitato solo l'uso concomitante di clopidogrel + omeprazolo o esomeprazolo, i maggiori responsabili dell'inibizione citocromiale.

Studi che negano l'interazione

I risultati di ulteriori analisi non depongono a favore di un'interazione clinicamente dannosa tra PPI e clopidogrel, piuttosto tendono a confermare la possibile influenza confondente di fattori non valutabili negli studi precedenti.

O'Donoghue *et al.* [6] hanno condotto un'analisi *post hoc* sui dati di due trial, il PRINCIPLE-TIMI 44 (*Prasugrel in comparison to clopidogrel for inhibition of platelet activation and aggregation*) e il TRITON-TIMI 38 (*Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel*) per stabilire l'associazione tra uso di PPI, misure di funzionalità piastrinica e *outcome* clinici. Il PRINCIPLE-TIMI 44 era uno studio in doppio cieco, crossover, che ha randomizzato 201 pazienti candidati ad un intervento coronarico percutaneo a ricevere alte dosi di prasugrel o clopidogrel e in cui l'*outcome* primario era l'inibizione dell'aggregazione piastrinica valutata mediante LTA (*Light transmission aggregometry*). Il TRITON-TIMI 38 era uno studio in doppio cieco, in cui 13.608 pazienti affetti da sindrome coronarica acuta sono stati randomizzati a prasugrel o clopidogrel e in cui l'*outcome* primario era un composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e ictus. In entrambi i trial, il ricorso a inibitori di pompa protonica era a discrezione del medico. Dei 201 pazienti arruolati nel PRINCIPLE-TIMI 44, 53 (26,4%) erano in terapia con PPI al momento della randomizzazione. Tra i 99 pazienti randomizzati a clopidogrel, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica non differiva in modo significativo tra i due gruppi a trenta minuti e risultava più bassa nei pazienti trattati con PPI a due ore, sei ore e diciotto-ventiquattro ore dalla somministrazione di clopidogrel, rispetto ai pazienti non in terapia con PPI. Dopo quindici giorni di terapia di mantenimento con clopidogrel (150 mg/die), i pazienti che assumevano PPI continuavano ad avere una tendenza verso una minore inibizione dell'aggregazione piastrinica rispetto ai non utilizzatori di PPI. Ventiquattr'ore dopo la dose di carico di 600 mg di clopidogrel, la percentuale di pazienti meno responsivi alle tienopiridine risultava due volte maggiore tra gli utilizzatori di PPI rispetto ai non utilizzatori (50,0% vs 18,2%). Dopo quindici giorni di

follow-up, inoltre, la percentuale di pazienti meno responsivi a clopidogrel era sei volte maggiore per i pazienti in cura con PPI rispetto ai pazienti non trattati (50% vs 7,9%). Per quanto riguarda i risultati dello studio TRITON-TIMI 38, dei 13.608 pazienti arruolati nello studio, 4529 (33,3%) assumevano PPI al momento della randomizzazione: 1844 pazienti erano in cura con pantoprazolo, 1675 con omeprazolo, 613 con esomeprazolo, 441 con lansoprazolo e 66 con rabeprazolo. Tra i 6795 pazienti randomizzati a clopidogrel, l'incidenza dell'*end point* primario durante il *follow-up* è stata dell'11,8% per gli utilizzatori di PPI e del 12,2% per i non utilizzatori (*hazard ratio* [HR] 0,98; IC 95% 0,84-1,14; $p=0,80$). Dopo aggiustamento per i fattori di confondimento, non sono emerse associazioni significative tra utilizzo di PPI e rischio di insorgenza dell'*end point* primario; in particolare, la somministrazione di inibitori di pompa protonica non era associata a un aumento del rischio di infarto del miocardio, trombosi da stent o riduzione del rischio di emorragia.

Poiché i PPI potevano essere assunti o interrotti in qualsiasi momento del *follow-up*, sono state condotte analisi di sensibilità per verificare se i risultati rimanessero costanti nei vari momenti dello studio e dopo variazioni di durata del *follow-up*. L'uso di PPI al momento della randomizzazione non era associato a un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico o ictus durante un periodo di *follow-up* di tre giorni o trenta giorni. Non c'era, inoltre, una relazione tra inibitori di pompa protonica e rischio di trombosi precoce dello stent nei due gruppi coinvolti; i medesimi risultati venivano ottenuti in diversi momenti del *follow-up*, dopo tre giorni, tre mesi e sei mesi dalla randomizzazione. Come ulteriore analisi di sensitività, sono stati confrontati gli utilizzatori di PPI per l'intera durata del *follow-up* con i soggetti mai esposti ai PPI, riscontrando che un utilizzo consistente di PPI non risultava associato a un aumento di mortalità cardiovascolare, infarto o ictus.

Con lo scopo di valutare la capacità dei pazienti di metabolizzare i due farmaci co-somministrati, sono stati raccolti 1477 campioni di sangue dei pazienti randomizzati a clopidogrel e 1466 dei pazienti randomizzati a prasugrel. È stata osservata una riduzione della funzione allelica del CYP2C19 in 357 pazienti nel gruppo clopidogrel e in 372 soggetti nel gruppo prasugrel. L'incidenza dell'*end point* primario nei pazienti randomizzati a clopidogrel con riduzione della funzione allelica era del 10,2% nei soggetti trattati con PPI e del 13,2% nei non trattati. Risultati simili si ottenevano per i pazienti randomizzati a prasugrel.

I risultati di questo studio sono in contrasto con quelli di altri studi osservazionali, in cui è stato dimostrato un aumento di incidenza di eventi avversi in pazienti trattati con PPI e clopidogrel. Secondo gli autori, le perplessità sollevate sull'influenza degli inibitori di pompa protonica potrebbero essere spiegate con le differenze nella comorbidità al basale, indicando l'esistenza di una popolazione a maggior rischio di interazione.

Per cercare di risolvere i dubbi sul potenziale degli inibitori di pompa protonica di compromettere l'efficacia del clopidogrel, Bhatt *et al.* [7] hanno condotto lo studio COGENT (*Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial*), un trial di fase III, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza della co-somministrazione di clopidogrel e PPI in pazienti con malattia coronarica in doppia terapia antiaggregante (clopidogrel + ASA). I pazienti arruolati nello studio, trattati con ASA, venivano randomizzati a ricevere clopidogrel e omeprazolo (gruppo omeprazolo) o clopidogrel da solo (gruppo controllo). Sono stati inclusi nello studio 3761 pazienti: 1876 nel gruppo omeprazolo e 1885 nel gruppo placebo. La durata media del *follow-up* era di 106 giorni. La popolazione in studio era costituita da individui con elevato rischio di morte per cause cardiovascolari, di cui oltre un quarto con una storia di infarto miocardico. L'*end point* primario di efficacia era rappresentato dal tempo intercorso tra la randomizzazione e la prima manifestazione di eventi clinici emorragici a livello del tratto superiore gastrointestinale. L'*end point* primario di sicurezza cardiovascolare era un composito di mortalità per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, rivascolarizzazione coronarica o ictus ischemico. Dei 3761 pazienti inclusi nello studio, 51 hanno manifestato un evento gastrointestinale; la frequenza di un evento clinicamente significativo a 180 giorni risultava pari all'1,1% nei pazienti appartenenti al gruppo omeprazolo rispetto al 2,9% dei pazienti nel gruppo del placebo (HR 0,34; IC 95% 0,18-0,63). Esaminando gli *outcome* car-

diovascolari, in 109 pazienti si è verificato un evento cardiovascolare, 54 nel gruppo placebo e 55 nel gruppo omeprazolo, e non sono emerse differenze significative tra i due gruppi. In particolare, la frequenza di un evento clinicamente significativo a 180 giorni dalla randomizzazione risultava essere del 4,9% nel gruppo omeprazolo e del 5,7% nel gruppo placebo (HR 0,99; IC 95% 0,68-1,44). È stata quindi osservata una riduzione significativa del rischio di sanguinamento gastrointestinale nei pazienti che ricevono doppia terapia antiaggregante piastrinica, a cui viene aggiunto un inibitore di pompa protonica. Al contrario, non è stata evidenziata alcuna relazione tra somministrazione di clopidogrel e PPI e insorgenza di eventi cardiovascolari, anche se per gli stessi autori i dati non erano conclusivi.

Nel 2012 viene pubblicato lo studio prospettico, randomizzato e multicentrico di Yano *et al.* [8], con l'obiettivo di valutare l'impatto di omeprazolo e di famotidina, un H2 antagonista, sull'effetto antiaggregante di clopidogrel e aspirina in pazienti giapponesi, affetti da sindrome coronarica acuta e sottoposti a intervento percutaneo coronarico. La popolazione in studio era costituita da 130 soggetti, 65 trattati con omeprazolo e 65 con famotidina. A 14-28 giorni dall'arruolamento, non vi era alcuna differenza significativa nel PRI tra il gruppo omeprazolo e il gruppo famotidina (55% vs 51%; $p=0,26$), neppure restringendo l'analisi ai pazienti con infarto miocardico con sopralivellamento del tratto ST (54,9% vs 54,0; $p=0,83$).

Sempre nel 2012 un altro studio [9] ha valutato l'associazione tra l'utilizzo di inibitori di pompa protonica e una serie di eventi clinici dannosi in pazienti in cura con clopidogrel e aspirina. Gli autori presentano i dati di due studi osservazionali: il primo basato sulla metodica del classico studio di coorte, il secondo basato su una serie di casi auto-controllati. Per condurre lo studio sono stati utilizzati due database, il *General Practice Research Database* inglese, che contiene dati anagrafici, farmacologici e clinici di undici milioni di pazienti registrati in oltre seicento centri di cure primarie britannici, e il *Myocardial Ischaemia National Audit Project*, gestito dal *National Institute for Clinical Outcomes Research dell'University College* di Londra, in associazione con la *British Cardiac Society*, che permette l'analisi di infarti avvenuti dal gennaio 2003 al luglio 2009. Mediante il progetto CALIBER, che collega studi cardiovascolari tramite database elettronici, le informazioni fornite dai due registri sono state confrontate tra loro e con il registro di mortalità dell'*Office for National Statistics*. Sono stati inclusi negli studi i pazienti presenti nel database del *General Practice* da almeno dodici mesi prima della loro prescrizione iniziale di clopidogrel e aspirina. Nell'analisi di coorte il *follow-up* terminava non appena veniva interrotto il trattamento con clopidogrel o aspirina o non appena si verificava un evento di interesse, morte o mancata rintracciabilità. È stata calcolata l'esposizione per durata e intensità di trattamento con PPI, sia in generale sia limitatamente a quegli inibitori di pompa protonica considerati inibitori citocromiali potenti, ossia omeprazolo, lansoprazolo e esomeprazolo. Sono state valutate, inoltre, le esposizioni ad altri medicinali in grado di interferire con lo stesso citocromo in modo consistente (paroxetina e fluoxetina) o debolmente (citalopram e ranitidina). L'*outcome* primario dello studio di coorte comprendeva un *end point* composito di infarto miocardico e mortalità per tutte le cause; gli *end point* secondari includevano mortalità cardiovascolare, non cardiovascolare e infarto. È stato utilizzato il modello di Cox per analizzare il rapporto tra fattori di rischio e incidenza di esiti clinici, correggendo per una serie di fattori confondenti tra cui sesso, età, fumo, obesità, diabete, ictus ischemico, cancro. La serie di casi auto-controllati consisteva in una comparazione entro una popolazione che presentasse sia il fattore di esposizione di interesse che l'*outcome*. Il vantaggio di questa analisi consiste nell'annullamento dei fattori confondenti individuali, considerando come variabile confondente solo l'aumento d'età. In questa analisi venivano valutati i pazienti con infarto miocardico durante il *follow-up*.

La coorte dello studio era costituita da 24.741 pazienti in cura con clopidogrel e aspirina. Di questi, 9111 (37%) ricevevano PPI in concomitanza con la prima somministrazione di clopidogrel: si trattava di soggetti più vecchi di due anni (età media 71 anni), di sesso femminile, con maggiore prevalenza di diabete, arteriopatie periferiche e cancro. Un'esposizione almeno parziale agli inibitori di pompa protonica nell'arco di tempo dello studio è stata riscontrata in 12.439 pazienti (50%); 16.900, al contra-

rio, non erano stati esposti a PPI durante il periodo di studio. I risultati dello studio di coorte stabiliscono che nel periodo di *follow-up* (circa 303 giorni) 2.760 pazienti (11%) hanno manifestato l'*outcome* primario di mortalità per tutte le cause o infarto del miocardio. Di questi eventi, in particolare, 1.419 (11%) si sono verificati durante il periodo di esposizione ai PPI, mentre 1341 (8%) durante il periodo di non-esposizione. Il rischio dell'esposizione ai PPI nei soggetti che assumevano clopidogrel e PPI, non corretto per i fattori confondenti, era di 1,41 (IC 95% 1,31-1,52). In seguito ad aggiustamento per età, sesso, indice di massa corporea, alcool, diabete, malattie periferiche vascolari, malattie coronariche, ictus ischemico e cancro, il rischio diventava 1,37 (IC 95% 1,27-1,48). Risultati analoghi sono stati ottenuti restringendo l'analisi ai PPI più potenti sul citocromo CYP450 2C19.

I risultati dello studio di serie di casi auto controllati evidenziano come, nella coorte principale di 2.471 pazienti, 444 degli infartuati erano in cura con PPI, in aggiunta a clopidogrel e aspirina, con un rischio relativo di infarto miocardico di 0,75. Limitatamente all'esposizione ai PPI più potenti inibitori citocrosomiali, il rischio risultava di 0,77; per ranitidina era di 0,57, per paroxetina/fluoxetina di 1,65 e per citalopram di 0,84.

Riassumendo, lo studio di coorte ha dimostrato un rischio maggiore di mortalità e infarto del miocardio per i pazienti esposti a un inibitore di pompa protonica associato a clopidogrel e aspirina e tale rischio era evidente non solo per mortalità cardiovascolare, ma anche per cause extravascolari. Simili risultati sulla mortalità non cardiovascolare sono stati ottenuti anche per farmaci per i quali non è prevista un'interferenza metabolica con il clopidogrel, quali ad esempio ranitidina e citalopram. Questi dati suggeriscono una possibile differenza tra le popolazioni esposte e non esposte al farmaco, piuttosto che un'associazione causale. Ad avvalorare questa ipotesi, l'analisi auto-controllata rivela una mancanza di associazione tra esposizione ai PPI e infarto del miocardio. La relazione dimostrata nello studio di coorte, pertanto, è difficilmente attribuibile a un meccanismo causale sull'interferenza citocromiale dei PPI verso l'azione antiaggregante del clopidogrel. Questo potrebbe essere dovuto a fattori confondenti non valutabili, e particolare attenzione deve essere posta all'esposizione a PPI da parte di persone più a rischio di eventi gravi. L'analisi auto-controllata suggerisce, addirittura, un effetto riduttivo del rischio per i pazienti che assumono PPI e clopidogrel in concomitanza e ciò potrebbe essere attribuito a una maggiore *compliance* da parte del soggetto, dovuta alla gastroprotezione ottenuta.

Polimorfismi genetici e variabilità interindividuale di risposta al clopidogrel

L'evidenza attuale suggerisce che i pazienti portatori di almeno un allele con mutazioni inattivanti del citocromo epatico CYP2C19 hanno un rischio più elevato di sviluppare eventi avversi cardiovascolari durante terapia con clopidogrel rispetto agli individui omozigoti non mutati.

La maggior parte delle modificazioni farmacocinetiche di natura genetica che i farmaci possono subire è dovuta alla variabilità interindividuale nell'attività degli enzimi responsabili del metabolismo, in primo luogo del citocromo P450. Il polimorfismo genetico relativo agli enzimi metabolizzanti i farmaci determina nella popolazione l'esistenza di distinti sottogruppi o fenotipi con differente capacità metabolica: metabolizzatori lenti (*poor metabolizers*, PM), metabolizzatori intermedi (*intermediate metabolizer*, IM), metabolizzatori estesi (*extensive metabolizers*, EM) e metabolizzatori rapidi (*ultra metabolizers*, UM). La presenza di varianti enzimatiche ad attività ridotta o nulla o, al contrario, ad attività molto elevata ha importanti risvolti clinici e tossicologici: i PM sono esposti al rischio di raggiungere elevate concentrazioni plasmatiche di farmaco e di sviluppare effetti collaterali concentrazione-dipendenti; i soggetti UM rischiano di non beneficiare degli effetti terapeutici attesi. In riferimento all'interazione tra clopidogrel e PPI, mutazioni nel gene per il CYP2C19 (isoenzima responsabile del metabolismo di entrambi i farmaci) che danno origine a un metabolismo farmacologico alterato sono state trovate nel 18-23% degli asiatici, nel 10-20% degli afro-americani e nel 2-5% dei caucasici. Nelle popolazioni caucasiche il 5% della popolazione è PM; in particolare l'85% dei PM è omozigote per il polimorfismo CYP2C19*2, il restante 15% si suddivide fra le altre diverse mutazioni presenti sul gene del CYP2C19. Grazie ai test disponibili è stato possibile genotipizzare undici alleli del gene CYP2C19, comprendendo oltre il 98% delle varianti alleliche conosciute per questo gene. Nella **Tabella 2** sono descritte le mutazioni del gene CYP2C19 investigate. L'allele *1 del gene CYP2C19 determina un'attività enzimatica normale:

Tabella 2 Mutazioni del gene CYP2C19

Allele CYP2C19	Esone/introne	Mutazione	Effetto sulla proteina	Effetto sull'attività enzimatica
*1	-	Nessuna (wild-type)	Nessuno	Normale
*2	5	681G>A	Difetto dello splicing	Nessuna attività
*3	4	636G>A	W212X	Nessuna attività
*4	1	1A>G	Mutazione del codone d'inizio	Nessuna attività
*5	9	1297G>A	R433W	Nessuna attività
*6	3	395G>A	R132Q	Nessuna attività
*7	5	1VS5+2T>A	Difetto dello splicing	Nessuna attività
*8	3	358T>C	W120R	Nessuna attività
*9	3	431G>A	R144H	Attività diminuita
*10	5	680C>T	P227L	Attività diminuita
*11	3	449G>A	R150H	-
*2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *11	-	-	-	Metabolizzatori lenti

soggetti omozigoti per questo allele sono definiti metabolizzatori estesi (EM). Gli alleli *2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *11 contribuiscono a determinare un'attività enzimatica ridotta o assente, propria dei metabolizzatori lenti PM. I polimorfismi che determinano gli alleli CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*4, CYP2C19*5, CYP2C19*6 e CYP2C19*7 si riscontrano in oltre il 98% dei PM e gli alleli più comuni sono il CYP2C19*2, presente nel 75-85% degli asiatici e in circa il 15% degli europei e degli afro-americani, ed il CYP2C19*3, presente nel 6-10% degli asiatici, raro negli europei ed afro-americani.

La risposta al clopidogrel, come accade per altri farmaci, non è identica in tutti i pazienti e si evidenzia, pertanto, un'importante variabilità interindividuale. Indipendentemente dalla metodica impiegata per testare la reattività piastrinica e dai *cut-off* scelti, si osserva sempre una distribuzione normale della risposta al farmaco, con agli estremi una porzione di pazienti che mostra una notevole reattività piastrinica nonostante l'assunzione del farmaco e, in contrasto, pazienti che mostrano una marcata inibizione piastrinica. È pertanto possibile individuare una percentuale di soggetti che presenta, malgrado lo *steady-state* della terapia con clopidogrel, una spiccata iperreattività piastrinica, come se non fossero sottoposti alla terapia. La percentuale di questi pazienti, comunemente definiti nella letteratura internazionale come "iperreattivi in terapia" o "resistenti" o "scarsamente responsivi", può variare dal 5% al 40% in base alla metodica e al *cut-off* usato. La **Tabella 3** riassume i principali fattori (genetici, cellulari e clinici) in grado di influenzare la risposta al clopidogrel e la loro rilevanza.

I polimorfismi genetici più comuni che interessano l'attività del clopidogrel sono a carico del gene CYP2C19. Tra i diversi polimorfismi studiati, il più interessante è quello denominato CYP2C19*2: si tratta di una variante allelica che comporta una perdita di funzione, determinando una riduzione fino a un terzo sia della farmacodinamica sia della farmacocinetica del composto. A conferma dei dati di laboratorio, alcuni studi clinici su ampie popolazioni hanno associato questa variante allelica ad un aumentato rischio di morte, infarto e ictus, specialmente fra i pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica [10-12]. L'efficacia del clopidogrel sembra quindi essere influenzata dalla co-somministrazione dei substrati di questo isoenzima della famiglia del CYP450, tra cui gli inibitori della pompa protonica. Furuta *et al.* [13] nel loro studio hanno esaminato l'influenza di tre differenti PPI sulla funzione antiaggregante piastrinica del clopidogrel in relazione alle caratteristiche genetiche di un soggetto. In questo studio clinico in aperto e crossover, sono stati arruolati 39 volontari sani genotipizzati per il CYP2C19 per identificare il gene CYP2C19 *wild-type* e le due varianti alleliche CYP2C19*2 e CYP2C19*3. In base al genotipo, i volontari sono stati classificati in tre gruppi: metabolizzatori veloci RM (*1/*1); metabolizzatori intermedi IM (*1/*2 o *1/*3) e metabolizzatori lenti PM (*2/*2 o *3/*3 o *2/*3). È stata, inoltre, determinata la presenza dell'allele CYP2C19*17, caratteristica dei soggetti metabolizzatori

Tabella 3 Fattori che influenzano l'efficacia in vivo del clopidogrel

	Rilevanza
Fattori genetici	
Polimorfismo del CYP3A4	****
Polimorfismo del CYP2C19	****
Polimorfismo del P2Y12	**
Polimorfismo della GPIIIa	**
Polimorfismo della GP P-intestinale	**
Fattori cellulari	
Riduzione dell'attività metabolica del CYP3A	***
<i>Upregulation</i> via metabolica del P2Y1	**
<i>Upregulation</i> di vie metaboliche indipendenti del P2Y (collagene, trombossano A2, trombina)	**
<i>Upregulation</i> via metabolica del P2Y12	*
Aumentata esposizione all'ADP	*
Accelerato turnover piastrinico	*
Fattori clinici	
Scarsa <i>compliance</i>	****
Dosaggio inadeguato	****
Elevata reattività piastrinica basale	****
Diabete mellito	***
Sindromi coronariche acute	***
Elevato indice di massa corporea	**
Sesso femminile	**
Insufficienza cardiaca	**
Interazioni farmacologiche (PPI o atorvastatina)	**
Assorbimento intestinale inadeguato	**

Legenda: CYP: citocromo P450; GP: glicoproteina

ultrarapidi. Ai soggetti è stato somministrato clopidogrel 75 mg/die per sette giorni; l'aggregazione piastrinica indotta da ADP è stata misurata dopo la prima dose e quattro ore dopo l'ultima dose di clopidogrel, al settimo giorno. In seguito, tutti i soggetti sono stati trattati per sette giorni con clopidogrel 75 mg/die e un PPI (20 mg di omeprazolo, 30 mg di lansoprazolo o 20 mg di rabeprazolo). È stato previsto un periodo di *washout* di due settimane per l'assunzione dei tre diversi PPI.

Nello studio, 15 soggetti erano metabolizzatori rapidi, 22 intermedi e 2 lenti; nessuno presentava l'allele CYP2C19*17. Dato che il numero dei PM era limitato, i metabolizzatori intermedi e i lenti sono stati classificati in unico gruppo, denominato *decreased metabolizers*, DM. La percentuale media di inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel da solo, clopidogrel con omeprazolo, clopidogrel con lansoprazolo e clopidogrel con rabeprazolo era rispettivamente 45%, 40,2%, 44,2% e 44,4%; nessuno dei tre PPI diminuiva significativamente la funzione antiplastrinica del clopidogrel. Quando i dati sono stati stratificati in base al genotipo CYP2C19 tra soggetti RM e DM, la percentuale media di inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel da solo, clopidogrel con omeprazolo, clopidogrel con lansoprazolo e clopidogrel con rabeprazolo era rispettivamente 58,3%, 51,2% ($p=0,015$ rispetto a clopidogrel da solo), 56,5% ($p=0,508$), 53,5% ($p=0,035$) nei soggetti RM e 36,6%, 33,3% ($p=0,443$), 36,4% ($p=0,591$) e 38,7% ($p=0,635$), nei soggetti DM. Nei soggetti metabolizzatori rapidi, l'omeprazolo e il rabeprazolo diminuivano significativamente l'inibizione dell'aggregazione piastrinica media indotta dal clopidogrel; d'altra parte, nei soggetti DM, era diminuita dall'omeprazolo.

Sia il clopidogrel sia l'inibitore della pompa protonica venivano assunti dal soggetto alle ore 8 del mattino; 30 dei soggetti arruolati hanno partecipato a un secondo studio per verificare se la separazione delle dosi dei due medicinali (12 ore di intervallo) poteva impedire la loro interazione. Tale strategia non sembrava avere effetti favorevoli sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica e, pertanto, non preveniva l'interazione farmacologica.

A seguito di queste evidenze, nell'ottobre 2010 la FDA ha ricordato al pubblico di evitare l'uso concomitante di clopidogrel e omeprazolo, raccomandando agli operatori sanitari di:

- essere consapevoli che alcuni pazienti sono metabolizzatori lenti, per cui possono non essere in grado di convertire il clopidogrel nella sua forma attiva a causa della ridotta attività del CYP2C19;
- essere consapevoli che sono disponibili alcuni test per determinare lo stato di CYP2C19 dei pazienti;
- prendere in considerazione l'uso di altri antiaggreganti nei pazienti identificati come metabolizzatori lenti.

I risultati dello studio di Furuta *et al.* suggeriscono che l'influenza dei PPI sull'effetto del clopidogrel differisca in base alle caratteristiche genotipiche dei soggetti analizzati e che l'interazione tra i due medicinali si verifichi principalmente nei soggetti DM, i quali presentano l'allele a ridotta funzionalità (*2 o *3). Se l'utilizzo profilattico dei PPI per il sanguinamento gastrointestinale può essere raccomandato nei metabolizzatori rapidi, in grado di convertire il clopidogrel nella sua forma attiva rapidamente e per i quali l'aggiunta di un PPI non provoca una problematica riduzione di efficacia di clopidogrel, d'altra parte, nei soggetti DM, sia metabolizzatori intermedi sia lenti, l'efficacia del clopidogrel è diminuita e l'aggiunta di un PPI può essere rischiosa. A fronte di queste osservazioni, il test di genotipizzazione CYP2C19 risulta utile per il trattamento profilattico ottimale dei pazienti sottoposti a doppia terapia antiaggregante.

A conclusioni differenti giungono El-Halabi *et al.* [14], che hanno recentemente condotto uno studio farmacodinamico, confrontando l'effetto dell'esomeprazolo, uno dei maggiori substrati e potente inibitore competitivo del CYP2C19, con quello del rabeprazolo, debole inibitore del CYP2C19, in pazienti già in cura con uno dei due PPI e con clopidogrel. L'*end point* primario dello studio era il grado di HPR (*high platelet reactivity*) tra i partecipanti non portatori di un genotipo *loss-of-function* (LOF), in cura con clopidogrel, in aggiunta o meno a rabeprazolo o esomeprazolo. Si trattava di uno studio prospettico di coorte, in cui ai pazienti veniva somministrato clopidogrel 75 mg/die per almeno due settimane prima dell'arruolamento. La popolazione è stata suddivisa in tre gruppi:

- clopidogrel senza inibitori della pompa protonica (gruppo C, 92 pazienti);
- clopidogrel + rabeprazolo 20 mg/die (gruppo CR, 94 pazienti);
- clopidogrel + esomeprazolo 40 mg/die (gruppo CE, 53 pazienti).

I pazienti sono stati genotipizzati per identificare l'allele CYP2C19 *wild-type* (*1) e gli alleli LOF CYP2C19*2 e CYP2C19*3. Il campione era così composto: 194 metabolizzatori rapidi RM (*1/*1), 43 metabolizzatori intermedi IM (*1/*2) e 2 metabolizzatori lenti PM (*2/*2). Nessuno dei partecipanti presentava l'allele LOF *3. Dato che solo due pazienti appartenevano al gruppo dei PM, essi sono stati raggruppati insieme ai soggetti IM, per formare il gruppo SM, ossia *slow metabolizer genotype group* (18,8%). L'elevata reattività piastrinica non mostrava differenze significative tra i gruppi di trattamento, neppure stratificando per tipologia di metabolizzatori. Alla regressione logistica multivariata, né l'allele LOF del CYP2C19 né la co-terapia con inibitori di pompa risultavano associati alla reattività piastrinica. I risultati dello studio di El-Halabi *et al.* dimostrano che rabeprazolo e esomeprazolo non influenzano la reattività piastrinica in risposta al clopidogrel e ciò è indipendente dal genotipo CYP2C19. La presenza dell'allele LOF *2 non ha, inoltre, influenza sull'attività del clopidogrel. Gli autori dello studio concludono sostenendo che gli inibitori della pompa protonica, come rabeprazolo o esomeprazolo, possano essere co-prescritti, quando indicato, con clopidogrel, senza prevedere test genotipici da effettuare di routine nella popolazione.

Un altro polimorfismo genetico che può essere analizzato per comprendere e spiegare l'interazione tra clopidogrel e inibitori della pompa protonica riguarda l'allele CYP2C19*17, che esprime un aumento di espressione e attività dell'enzima e, pertanto, può essere associato a un aumento da parte del soggetto portatore della risposta a clopidogrel. Depta *et al.* [15] hanno analizzato i dati del registro TRIUMPH, uno studio osservazionale prospettico e multicentrico che coinvolgeva 2.062 pazienti postinfartuati (79% di razza bianca e 21% neri), in cura con clopidogrel dopo le dimissioni. Dopo test genetici, i pazienti sono stati suddivisi in base al genotipo del CYP2C19:

omozigoti per l'allele *1, metabolizzatori rapidi (*genotipo wild-type*); portatori dell'allele *2, metabolizzatori lenti (*loss-of-function*); portatori dell'allele *17, metabolizzatori ultrarapidi (*gain-of-function*). Per quanto riguarda la co-somministrazione di PPI, il 19% dei bianchi e il 15% dei neri erano in cura con PPI durante il ricovero o nell'anno successivo alla dimissione e i composti più largamente utilizzati della classe erano omeprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo. Lo studio ha mostrato che i pazienti di razza bianca con storia di infarto miocardico presentavano un rischio maggiore di essere ricoverati nuovamente per problemi cardiaci entro un anno dall'infarto se trattati anche con un PPI (HR 1,62; IC 95% 1,19-2,19). Questo fenomeno si verificava più fortemente tra i portatori dell'allele *17 (HR 2,05; IC 95% 1,26-3,33), ma non raggiungeva la significatività statistica nei pazienti con gli altri due genotipi. L'associazione non era dimostrata tra i pazienti neri e per altri *outcome*, quali la mortalità per tutte le cause o i sanguinamenti.

Conclusioni

L'insieme degli studi discussi offre un panorama di risultati eterogenei e controversi, dai quali non è possibile evincere con chiarezza se i PPI interferiscano con l'azione antiaggregante di clopidogrel e se tale interazione si traduca in un aumento significativo del rischio di eventi avversi cardiovascolari gravi.

Il problema della potenziale interazione farmacologica tra clopidogrel e PPI appare irrisolto, generando dubbi e incertezze in caso di prescrizione e dispensazione dei due farmaci da parte degli operatori sanitari. Prima di potersi esprimere in modo definitivo in merito alla questione si attendono l'emanazione di nuove linee guida da parte delle autorità regolatorie e la pubblicazione dei risultati di nuovi studi randomizzati ed effettuati su un'ampia porzione della popolazione, che siano in grado di confermare le prime osservazioni oppure di smentire la pericolosità dell'interazione tra clopidogrel e PPI.

In base all'ultimo documento di consenso emanato dalle società scientifiche cardiologiche e gastroenterologiche americane (ACCF/ACG/AHA) nel 2010 [16], è necessario per i medici, ogniqualvolta debbano prescrivere un inibitore della pompa protonica a un soggetto trattato con clopidogrel, valutare il rapporto rischio-beneficio per il singolo paziente, considerando i rischi a livello cardiovascolare e il pericolo di sanguinamenti gastrointestinali [17]. L'uso di inibitori di pompa protonica in associazione a clopidogrel è raccomandato nei pazienti ad alto rischio, con precedente emorragia gastrointestinale e con fattori di rischio multipli, quali l'età avanzata, l'uso concomitante di altri anticoagulanti, steroidi, FANS, e l'infezione da H. Pylori, alla più bassa dose di farmaco e limitatamente al periodo in cui il paziente assume clopidogrel. La somministrazione routinaria di PPI nei soggetti a basso rischio di sanguinamento gastrointestinale non viene più raccomandata, in contrasto con quanto si leggeva nel primo documento di consenso emanato dalle stesse società scientifiche nel 2008 [18]. Le evidenze più forti di tipo farmacocinetico e farmacodinamico su una possibile interazione con il clopidogrel riguardano, in base alla maggior parte degli studi clinici pubblicati, l'omeprazolo: questo dato potrebbe portare gli operatori sanitari a scegliere inibitori della pompa protonica diversi dall'omeprazolo, che provochino un'inibizione minore dell'isoenzima CYP2C19, quale ad esempio il pantoprazolo. Particolare attenzione deve essere poi posta a quei soggetti non in grado di metabolizzare l'antiaggregante piastrinico, che potrebbero incorrere più facilmente nell'interazione. Secondo quanto si legge nel *Boxed Warning*, aggiunto al foglietto illustrativo di Plavix dall'FDA il 12 marzo 2010, gli operatori sanitari devono essere informati della disponibilità di test per identificare le differenze genetiche nella funzionalità del CYP2C19. Sebbene la pratica di eseguire dei test genetici per identificare il polimorfismo LOF del CYP2C19 prima di iniziare la terapia con clopidogrel non sia ancora routinaria, in alcuni casi, quali gli interventi di angioplastica ad alto rischio, potrebbe essere utile effettuare un test genetico per identificare i metabolizzatori lenti e decidere la terapia più appropriata.

Bibliografia

- [1] Gilard M *et al.* Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51(3): 256-260.
- [2] Ho PM *et al.* Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*, 2009; 301(9): 937-944.
- [3] Juurlink DN *et al.* A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*, 2009; 180(7): 713-718.

- [4] Sibbing D *et al.* Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*, 2009; 101(4): 714-719.
- [5] Siller-Matula JM *et al.* Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*, 2009; 157(1): 148 e1-5.
- [6] O'Donoghue ML *et al.* Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*, 2009, 374(9694): 989-997.
- [7] Bhatt DL *et al.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010; 363(20): 1909-1917.
- [8] Yano H *et al.* Influence of omeprazole and famotidine on the antiplatelet effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes: a prospective, randomized, multicenter study. *Circ J*, 2012; 76(11): 2673-2680.
- [9] Douglas IJ *et al.* Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *BMJ*, 2012; 345: e4388.
- [10] Hulot JS *et al.* Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*, 2006; 108(7): 2244-2247.
- [11] Mega JL *et al.* Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*, 2009; 360(4): 3543-62.
- [12] Simon T, *et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2009; 360(4): 363-75.
- [13] Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol*, 2010; 70(3): 383-92.
- [14] El-Halabi MM, *et al.* CYP2C19 genetic polymorphism, rabeprazole and esomeprazole have no effect on the antiplatelet action of clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013; 62(1): 41-49.
- [15] Depta J *et al.* Clinical Outcomes Associated with Proton Pump Inhibitor use Among Clopidogrel-Treated Patients within CYP2C19 Genotype groups following Acute Myocardial Infarction in TRIUMPH, in The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions' 36th Annual Scientific Sessions 2013; A-064.
- [16] Abraham NS *et al.* ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*, 2010; 122(24): 2619-2633.
- [17] Drepper MD, Spahr L., Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors--where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol*, 2012; 18(18): 2161-2171.
- [18] Bhatt DL *et al.* ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*, 2008; 118(18): 1894-1909.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Conoscenza della farmacovigilanza tra i pediatri italiani

Pellegrino P, Carnovale C, Cattaneo D, et al.
Pharmacovigilance knowledge in family paediatricians. A survey study in Italy
Health Policy 2013; 133: 188-198

RIASSUNTO

Introduzione

La sorveglianza post-marketing ha un ruolo cruciale nella sicurezza dei farmaci, attraverso la segnalazione spontanea delle reazioni avverse da farmaci (ADR). Tale sorveglianza è di fondamentale importanza in ambito pediatrico, a causa della relativa scarsità di studi di pre-registrazione. Una delle principali debolezze del sistema di farmacovigilanza in pediatria è la sottosegnalazione delle ADR, con conseguente sottostima della loro frequenza e quindi con un impatto negativo sulla capacità del sistema di sorveglianza di rilevare i segnali di pericolo e di definire il profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci in commercio. Inoltre, la segnalazione selettiva delle ADR da parte dei pediatri di famiglia può introdurre una distorsione nel sistema di sorveglianza. Le ADR non gravi, non essendo pericolose per la vita e non costituendo un rischio immediato per la salute del paziente, non vengono generalmente riportate e quantificate con la stessa diligenza delle ADR gravi e non note.

L'analisi del sistema di sorveglianza italiano tra gli anni 2004 e 2008 ha rivelato che meno del 5% delle segnalazioni complessive di ADR in Italia è giunto dai pediatri, il che indica una diffusa mancanza di *compliance* all'attività di segnalazione. Diversi studi spiegano il fenomeno della sottosegnalazione con la mancanza di tempo, la scelta di diverse priorità nell'assistenza, l'incertezza sul nesso di causalità tra farmaco e ADR, difficoltà di accesso/compilazione dei moduli per le segnalazioni e la mancanza di conoscenza dello scopo e dell'utilità clinica della farmacovigilanza.

Metodi

Si è voluto valutare lo stato di conoscenza e l'atteggiamento dei pediatri nei confronti della farmacovigilanza, al fine di programmare interventi adeguati. È stata eseguita una survey utilizzando un metodo veloce e a basso costo. Un team di esperti, composto da due farmacisti, un farmacologo clinico, due pediatri e uno statistico, ha formulato il questionario da sottomettere ai pediatri via web. Il sondaggio web era aperto a tutti i pediatri su base volontaria e progettato in modo tale che essi potevano aderire alla survey una sola volta. Il questionario valuta-

va la conoscenza globale della farmacovigilanza, la *compliance* nella segnalazione di ADR e le percezioni circa la necessità di informazioni nell'ambito della farmacovigilanza. Sono state incluse anche alcune domande per registrare le caratteristiche demografiche dei partecipanti.

Risultati

Dei 6391 pediatri italiani, 552 hanno partecipato al sondaggio (tasso di risposta 8,64%). La maggioranza dei partecipanti aveva tra i 46 e i 65 anni di età, con oltre 15 anni di esperienza e più di 700 pazienti in cura. La fascia di età tra i 45 e i 55 anni di età ha fornito il maggiore *feedback*.

Quasi l'80% dei partecipanti non era in grado di rispondere correttamente alla definizione di evento avverso da farmaco (ADE), mentre la maggior parte ha risposto correttamente alla definizione di ADR. Inoltre, il 50% dei pediatri era in grado di fornire la giusta definizione di segnalazione spontanea o di indicare la classe di farmaci più frequentemente associata alle reazioni avverse nei bambini. I partecipanti mostravano comunque una buona conoscenza della farmacovigilanza. Non sono state osservate differenze significative nelle frequenze di risposte corrette tra le diverse regioni.

Due domande miravano a valutare la *compliance* dei pediatri alla segnalazione spontanea di reazioni avverse. Esse riguardavano la frequenza di segnalazione negli ultimi 3 anni e nella carriera medica complessiva. I risultati mostrano che il 56% dei rispondenti non aveva mai riportato una ADR nella propria carriera di medico e il 64% non aveva segnalato ADR nel corso degli ultimi 3 anni. Solo il 2% dei pediatri ha riferito di aver segnalato più di 5 ADR negli ultimi 3 anni, mentre il 6% di loro

Risposte corrette dei pediatri

Domande	Media	IC 95%*
Definizione di farmacovigilanza	78%	73%-82%
Definizione di evento avverso da farmaco (ADE)	22%	12%-31%
Definizione di reazione avversa da farmaco (ADR)	97%	94%-98%
Definizione di fitovigilanza	90%	85%-94%
Definizione di segnalazione spontanea di ADR	53%	46%-62%
Segnalazione di ADR da vaccini	71%	62%-80%
Segnalazione di ADR da farmaci sotto monitoraggio attivo	93%	90%-96%
C'è differenza tra ADR nei bambini e negli adulti?	93%	90%-96%
Definizione di patologia iatrogena	86%	80%-91%
Classi di farmaci più frequentemente associate ad ADR nei bambini	59%	49%-68%
Selezione degli outcome nei trial clinici pediatrici	93%	90%-96%

*distribuzione per regioni differenti.

aveva segnalato più di 5 ADR in tutta la carriera medica. La Lombardia era la regione con la più alta frequenza di ADR segnalate. Coerentemente, il 7% e il 13% dei pediatri lombardi aveva riportato più di 5 ADR rispettivamente negli ultimi 3 anni e nella carriera complessiva. Quattro domande riguardavano la percezione della farmacovigilanza da parte dei pediatri, chiedendo anche di valutare interventi specifici volti ad aumentare il tasso di segnalazione delle ADR. La maggior parte dei partecipanti considerava la preparazione accademica nella farmacovigilanza "insufficiente" (76,5%) e solo l'1% definiva la propria preparazione come "esaustiva". Tuttavia, il 92% dei pediatri riferiva la percezione che la farmacovigilanza possa migliorare la cura dei pazienti e il 78% sarebbe disposto a partecipare a formazione specifica, se possibile. Inoltre, l'ipotesi di una informatizzazione dei moduli ufficiali italiani di segnalazione delle ADR da inserirsi nel sistema informatizzato di gestione del paziente era considerata come una innovazione positiva dal 76,5% degli intervistati.

Discussione

In generale, i pediatri sembrano mostrare una mancanza di conoscenza di base sulla farmacovigilanza. Diverse domande hanno risposte erranee, soprattutto quelle riguardanti le differenze tra ADE e ADR e la gravità che un evento clinico dovrebbe mostrare per essere considerato come un ADR.

In una recente review la mancanza di conoscenza della farmacovigilanza e della sua importanza per la cura del paziente, con conseguente ignoranza, diffidenza, indifferenza e pigrizia, è stata identificata come la principale causa di sottosegnalazione tra i medici di medicina generale. Le risposte al sondaggio indicano che anche i pediatri attribuiscono la loro scarsa conoscenza in materia alla mancanza di formazione a livello accademico e quanto descritto per il contesto italiano non è differente da quello osservato in altri Paesi. Questi risultati supportano l'importanza di un miglioramento della formazione accademica, mentre in Europa il recente accentramento del processo di farmacovigilanza realizzato dall'Agenzia Europea per i Medicinali può essere un vantaggio, in quanto potrebbe fornire terreno fertile per lo sviluppo di programmi di insegnamento uniformi in tutta Europa. In contrasto con la scarsa conoscenza della farmacovigilanza e il poco tempo dedicato ad essa durante la formazione accademica, la maggior parte dei pediatri intervistati crede che l'attività di farmacovigilanza potrebbe migliorare sostanzialmente la propria pratica clinica, se correttamente condotta, e il 76% considera essenziale partecipare a programmi di formazione specifici. Un intervento formativo adeguato potrebbe portare, a loro parere, ad un miglioramento nella *compliance* alla segnalazione.

I pediatri considerano un miglioramento positivo l'integrazione degli strumenti web specifici per la segnalazione delle ADR nel sistema elettronico di gestione del paziente. La necessità di un meccanismo più veloce ed

efficiente di segnalazione è stato evidenziato in altri studi, ma ci sono ancora alcune barriere tecnologiche e legislative che ostacolano tale sviluppo e che dovrebbero auspicabilmente essere rimosse.

Un elemento di grande preoccupazione è il fatto che più della metà dei pediatri intervistati non ha mai riportato ADR in tutta la carriera. Inoltre, i pediatri che hanno riportato più di 5 ADR rappresentano meno del 10% del totale, indicando che l'attività è limitata a eventi clinici di estrema rarità o gravità. Tali dati non sono sorprendenti, considerando il fatto che il tasso di sottosegnalazione è calcolato nel range del 90% delle reazioni che effettivamente si verificano. Questo potrebbe introdurre una distorsione nel sistema attuale di analisi delle ADR condotte dalle Agenzie sanitarie.

In conclusione, questo studio fornisce i dati della prima indagine italiana sulla farmacovigilanza in pediatria. Considerando le risposte fornite, si ritiene che un miglioramento della formazione accademica sull'argomento, la formazione continua e l'informazione a livello territoriale, possibilmente coordinate a livello nazionale e internazionale, possano generare una migliore *compliance* e, quindi, l'ottimizzazione delle procedure di segnalazione delle ADR.

Costi associati al cancro in Unione Europea

Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R
**Economic burden of cancer across the European Union:
 a population-based cost analysis**
Lancet Oncol 2013; 14: 1165-74

RIASSUNTO

Introduzione

Il cancro è un importante problema di salute pubblica. Solo nel 2008, 2,45 milioni di persone hanno ricevuto diagnosi di cancro nei 27 Paesi dell'Unione Europea (UE). L'incidenza del cancro e la mortalità si sono ridotte nei Paesi sviluppati grazie a diversi fattori, tra cui i progressi nella diagnosi precoce, negli approcci diagnostici e nel trattamento del cancro, le modifiche dello stile di vita e lo sviluppo di vaccini di prevenzione per alcuni tipi di cancro. Tuttavia, nel 2008 più di 1,23 milioni di persone sono morte per cause tumorali nell'Unione Europea.

Il cancro impone un onere economico considerevole per

la società. La prevenzione e la gestione sono associate a costi sanitari rilevanti. Inoltre, alcuni pazienti non sono in grado di continuare a lavorare e molti si affidano a parenti e amici per il sostegno durante il trattamento o nelle ultime fasi della malattia.

Metodi

In una analisi economica basata sulla popolazione sono stati valutati i costi di tutti i tumori e quelli associati a cancro al seno, al colon-retto, del polmone e della prostata. Da fonti internazionali e nazionali sono stati ricavati i dati aggregati, specifici per Paese, su morbilità, mortalità e uso delle risorse di assistenza sanitaria. Sono stati stimati i costi sanitari relativi alle spese per le cure primarie, ambulatoriali, d'emergenza e ospedaliere, e anche riguardanti i farmaci. Inoltre, sono stati stimati i costi della assistenza non retribuita fornita da parenti o amici dei pazienti (*informal care*), la perdita di guadagni dopo morte prematura e i costi riguardanti le persone che temporaneamente o definitivamente lasciano l'occupazione a causa della malattia.

Costo del cancro in Unione Europea nel 2009, per Paese

	Costi sanitari correlate al cancro							Perdita di produttività		Costi di assistenza familiare	Costi totali	
	Cure primarie	Assistenza ambulatoriale	Accessi al Pronto Soccorso	Assistenza ospedaliera	Farmaci	Totale	% delle spese sanitarie totali	Mortalità	Morbilità	Totale	% del PIL	
Austria	33	53	22	750	343	1202	4%	750	136	550	2638	0,95%
Belgio	34	70	9	550	346	1010	3%	1047	604	553	3214	0,94%
Bulgaria	10	12	2	56	44	124	5%	119	26	31	300	0,86%
Cipro	<1	1	1	12	22	36	4%	53	5	15	109	0,65%
Rep. Ceca	29	77	14	284	194	598	5%	446	166	122	1331	0,94%
Danimarca	4	55	11	299	205	574	2%	1010	380	277	2241	1,00%
Estonia	8	10	7	27	10	61	6%	61	34	17	172	1,25%
Finlandia	21	145	20	460	157	804	5%	464	77	166	1511	0,88%
Francia	114	176	19	3716	3025	7051	3%	4990	2299	2543	16 883	0,90%
Germania	710	1689	29	9760	2705	14.893	5%	11.607	2213	6414	35 126	1,48%
Grecia	57	126	25	584	453	1244	5%	917	86	348	2596	1,12%
Ungheria	26	19	5	121	221	393	5%	416	48	122	980	1,07%
Irlanda	32	30	13	417	127	619	4%	603	63	162	1447	0,89%
Italia	487	452	115	4136	1664	6854	5%	3966	143	5491	16.454	1,08%
Lettonia	5	7	2	34	11	60	5%	88	20	23	191	1,03%
Lituania	8	8	4	30	9	59	3%	100	40	29	228	0,85%
Lussemburgo	4	7	1	53	26	91	3%	57	18	26	191	0,53%
Malta	1	1	<1	6	7	16	4%	12	1	9	38	0,63%
Olanda	172	250	13	1351	356	2143	3%	2519	706	983	6350	1,11%
Polonia	129	368	15	619	267	1399	6%	1306	386	550	3641	1,17%
Portogallo	43	65	28	182	247	564	3%	1118	98	268	2048	1,22%
Romania	19	62	2	133	205	421	6%	643	81	112	1257	1,06%
Slovacchia	28	71	3	92	112	306	5%	180	88	53	627	1,00%
Slovenia	3	7	5	82	47	145	4%	147	72	42	406	1,14%
Spagna	776	340	208	1275	1515	4114	4%	2838	482	1581	9016	0,86%
Svezia	47	244	40	408	233	971	3%	923	478	397	2769	0,95%
Gran Bretagna	153	1072	44	2916	1054	5241	3%	6186	682	2334	14.442	0,91%
Totale UE	2954	5419	659	28.357	13.604	50.994	4%	42.565	9431	23.216	126.205	1,07%

Dati in milioni di di euro

Risultati

È stato stimato il costo economico totale del cancro nell'UE come pari a più di 126 miliardi di euro nel 2009. Il costo dei primi quattro Paesi per numerosità di popolazione nell'UE -Germania, Francia, Italia e Regno Unito - è stato di 82,9 miliardi di euro (66% del totale). I costi complessivi più bassi sono stati registrati per Bulgaria, Cipro, Estonia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, i cui costi combinati hanno raggiunto 1,23 miliardi di euro (1%).

Il costo sanitario per la cura del cancro a carico dei sistemi sanitari europei è stato di 51,0 miliardi di euro, che rappresentavano il 4% del totale della spesa sanitaria dell'UE. I costi ospedalieri stimati sono stati di 28,4 miliardi di euro, pari al 56% dei costi sanitari correlati ai tumori. La spesa farmaceutica è stata di oltre 13,5 miliardi di euro, cioè il 27% dei costi sanitari correlati ai tumori, con il valore più basso in Lituania (15%) e il più alto a Cipro (61%).

Nella popolazione europea, i costi sanitari per il cancro sono stati pari a 102 euro per cittadino, ma con ampie variazioni da Paese a Paese. I risultati della regressione ordinaria (metodo dei minimi quadrati) hanno mostrato una forte relazione positiva tra spesa sanitaria per tumori e reddito nazionale ($p < 0,0001$) o incidenza di cancro ($p = 0,003$).

I costi per cancro del polmone, della mammella, del colon e della prostata nell'Unione Europea nel 2009 hanno raggiunto i 55,3 miliardi di euro, cioè il 44% del costo economico totale per cancro nell'UE. Il cancro al polmone ha avuto il più alto costo economico (18,8 miliardi di euro, il 15% dei costi complessivi del cancro), seguito dal tumore al seno (15,0 miliardi di euro, 12%), dal cancro del colon-retto (13,1 miliardi di euro, 10%) e dal cancro alla prostata (8,43 miliardi di euro, 7%). L'assistenza ospedaliera rappresentava la componente maggiore dei costi sanitari nel cancro del polmone (2,87 miliardi di euro, 68%) e nel cancro del colon-retto (4,04 miliardi di euro, 73%). Al contrario, i farmaci erano la componente principale per il cancro al seno (3,07 miliardi di euro, 46%) e alla prostata (3,12 miliardi di euro, 57%).

Discussione

L'analisi ha stimato il costo totale del cancro nell'UE nel 2009: 126 miliardi di euro, di cui 51 milioni (102 euro per cittadino) sono stati sostenuti dai sistemi sanitari. Tuttavia, il 60% dell'onere economico del cancro era relativo a contesti non sanitari, con quasi 43 miliardi di euro per perdita di produttività attribuibile a morte precoce. Anche se il costo economico per tipologia di tumore variava tra i Paesi dell'UE, il cancro del polmone mostrava sempre il maggiore carico economico complessivo tra i quattro tumori studiati. A conoscenza degli autori, questo è il primo studio a fornire questo tipo di dati. Anche se le differenze di costo tra i Paesi europei possono essere spiegate in parte da differenze nel prodotto interno lordo e dalla diversa configurazione del sistema sanitario (ad esempio, il numero di giorni di degenza at-

tribuibili al cancro era molto più alto in Germania che nel Regno Unito), la comprensione delle variazioni nella spesa sanitaria deve migliorare. Le variazioni sostanziali nei costi dei farmaci che sono state registrate potrebbero essere spiegate dai prezzi diversi pagati per gli stessi farmaci, da un aumento del consumo di sostanze medicinali o dalle differenze nelle tipologie di prodotti consumati. A loro volta, tali diversità potrebbero essere correlate alla contrattazione dei prezzi e ai meccanismi di rimborso, a variazioni nella pratica clinica o ad altri fattori.

In generale, un'attenta valutazione delle decisioni di spesa in un contesto di costo-efficacia, similmente a quanto fatto dal *National Institute for Health and Care Excellence* britannico, potrebbe migliorare il rapporto qualità-prezzo e rafforzare lo spostamento verso approcci di cura del cancro basati sull'evidenza in tutta l'UE. Tale valutazione è particolarmente urgente nel sud-est europeo, che sta vivendo una crescente incidenza di mortalità e di tumori legati al tabacco e di tumori rilevabili tramite screening.

Poiché lo stesso approccio è stato utilizzato per stimare il peso economico delle malattie cardiovascolari e della demenza in tutta l'UE, è possibile confrontare questi dati. Dalla valutazione comparativa emerge che il cancro impone un onere economico inferiore rispetto alla malattia cardiovascolare (126 vs 195 miliardi di euro). Tuttavia, il cancro ha causato perdite di produttività più elevate a causa della mortalità prematura (43 vs 27 miliardi di euro), riflettendo il maggior numero di decessi in persone in età lavorativa. I costi per la demenza sono stati di 189 miliardi di euro nel 2009; anche se i costi di assistenza sanitaria erano notevolmente inferiori (10 vs 47 miliardi di euro), i costi per l'assistenza familiare di persone con demenza superano di gran lunga quelli per il cancro (129 vs 22 miliardi di euro). Tali confronti sono importanti e utili per i decisori e pianificatori delle politiche sanitarie, perché in grado di guidare le decisioni circa l'allocazione di risorse, le strategie di prevenzione e i finanziamenti per la ricerca.

Assunzione giornaliera di aspirina in prevenzione primaria cardiovascolare e del cancro

Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, et al.
Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews
Health Technol Assess 2013; 17: 1-253

RIASSUNTO

Introduzione

Nonostante esistano linee guida e benefici documentati sull'assunzione di aspirina nella prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari (CVD) e siano stati studiati i meccanismi in vitro e i potenziali benefici, i vantaggi complessivi dell'utilizzo di aspirina nella prevenzione primaria cardiovascolare o del cancro non sono ancora chiari.

Il potenziale di aspirina nel migliorare la salute su larga scala è evidente poichè le malattie da prevenire sono molto comuni e gravi. Tuttavia, l'uso diffuso di aspirina nei soggetti che sono ancora esenti da malattia dovrebbe essere affrontato con cautela a causa di potenziali eventi avversi. Attualmente nessuna linea guida raccomanda l'utilizzo di routine di aspirina nella popolazione adulta in prevenzione primaria sia per cancro che per CVD. L'utilizzo consigliato fra le popolazioni a rischio elevato dipende proprio dalle definizioni di rischio "elevato" che variano considerevolmente. L'obiettivo degli autori era di studiare le evidenze pubblicate sui benefici complessivi e gli eventi avversi correlati all'uso di aspirina in prevenzione primaria di cancro e CVD. Gli obiettivi specifici erano:

1. Identificare trial randomizzati controllati (RCT), revisioni sistematiche e meta-analisi sull'uso profilattico di aspirina in prevenzione primaria di CVD o cancro.
2. Intraprendere una valutazione d'insieme e di qualità delle revisioni sistematiche e delle metanalisi individuate, con particolare riferimento agli eventi avversi.
3. Intraprendere una metanalisi a livello del singolo studio per valutare l'influenza relativa dei singoli studi sulle stime associate dei benefici e dei rischi di eventi avversi evidenziate nelle revisioni sistematiche e nella metanalisi.
4. Intraprendere una metanalisi cumulativa sul tempo di inizio dello studio o di pubblicazione dello studio per valutare l'influenza sulle stime associate di rischio di eventi avversi riportate nelle revisioni sistematiche e metanalisi individuate.
5. Intraprendere una meta-regressione multivariata esplorativa degli studi presenti nelle revisioni sistematiche e metanalisi individuate per valutare l'influenza potenziale delle variabili a livello dei singoli studi sulle stime associate del rischio di eventi avversi segnalati (ad esempio: età e sesso dei partecipanti; durata del follow-up; dosaggio di aspirina o frequenza della dose; livello o tipologia di rischio cardiovascolare (CV); anno dello studio).

6. Riassumere, sintetizzare e verificare i suggerimenti forniti nelle revisioni sistematiche e metanalisi che hanno segnalato eventi avversi derivanti dall'uso profilattico di aspirina in prevenzione primaria alla luce degli obiettivi 1-5. Quantificare i rischi relativi e assoluti e i benefici ed eventualmente formulare raccomandazioni per indagini ulteriori.

Metodi

Le evidenze sono state recuperate attraverso ricerche effettuate nel mese di giugno 2012 in 13 database bibliografici elettronici, contatti con gli esperti, controllo delle referenze degli studi inclusi ed esclusi, verifica delle risorse del servizio sanitario che riguardano la ricerca e utilizzo delle citazioni degli studi di riferimento rilevanti. La strategia di ricerca ha riguardato i concetti di "aspirina" e "prevenzione primaria". Le ricerche era finalizzate a identificare RCT, metanalisi e revisioni sistematiche riguardanti eventi avversi causati da aspirina somministrata a pazienti adulti in prevenzione primaria di CVD o cancro. Sono state effettuate dal 2008 al settembre 2012 su MEDLINE, *MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations*, EMBASE, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE), *NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED), *Health Technology Assessment databases* [NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD)], *Science Citation Index* (SCI) e *Conference Proceedings (Web of Science)*, *UK Clinical Research Network Portfolio Database* e *ClinicalTrials.gov*. Sono state considerate le pubblicazioni a partire dal 2008. Due esaminatori hanno applicato i criteri di inclusione ed esclusione in modo indipendente. I dati provenienti dagli studi considerati sono stati tabulati e riassunti. Gli studi sono stati valutati utilizzando liste di controllo di qualità riconosciute. Per un'indagine approfondita sono state selezionate le revisioni sistematiche e metanalisi più recenti, rilevanti e complete. Sono state effettuate metanalisi che comprendevano metanalisi a livello dei singoli studi e una meta-regressione multivariata esplorativa.

Risultati

Sono stati identificati 2.572 lavori potenzialmente rilevanti; di questi 2.545 sono stati eliminati all'esame del titolo, dei riassunti o del lavoro completo. I restanti 27 rientravano nei criteri di inclusione. Questi studi comprendevano 22 revisioni sistematiche e 5 RCT. Le revisioni sistematiche analizzavano l'uso di aspirina per la prevenzione primaria di CVD (n=9), cancro (n=6) e CVD in pazienti diabetici (n=7), mentre gli RCT valutavano l'uso di aspirina nella prevenzione primaria di CVD (n=3) e CVD in pazienti diabetici (n=2). Le valutazioni di qualità erano in genere alte. Non sono stati reperiti studi primari sull'utilizzo di aspirina nella prevenzione primaria di cancro. Tutti gli studi identificati sul cancro valutavano retroattivamente la riduzione dell'incidenza

di cancro e mortalità attraverso un riesame dei RCT su aspirina nella prevenzione primaria di CVD. Le revisioni sistematiche hanno costantemente riportato a un nucleo di nove RCT o a un sottoinsieme di quei nove, a seconda degli anni in cui sono state intraprese. Dopo il 2008 non sono stati identificati RCT completi che offrivano nuove informazioni. Le stime del beneficio relativo [riduzione del rischio relativo (RR)] di aspirina nelle metanalisi variavano dal 6% di riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause [RR 0,94, IC al 95% 0,88-1,00] al 10% di riduzione del rischio per gli eventi cardiovascolari importanti (*major CV events*, MCE) (RR 0,90; 0,85-0,96) e al 15% per tutte le malattie coronariche (CHD) (RR 0,85; 0,69-1,06). La riduzione del rischio più elevata si è osservata nella prevenzione del cancro, ma erano stati esclusi dall'analisi diversi grandi studi di effetti nulli potenzialmente rilevanti. L'IC 95% per diversi benefici dimostrava un effetto nullo e le metanalisi cumulative per esiti cardiovascolari indicavano la tendenza alla diminuzione dei benefici quando studi più recenti venivano inclusi nell'analisi. I benefici assoluti dell'uso di aspirina, valutati utilizzando metodologie differenti, erano relativamente scarsi rispetto all'onere complessivo delle malattie rilevanti nella popolazione. Meno di 100 eventi sono stati evitati per 100.000 pazienti/anno di follow-up. Gli eventi indesiderati evitati con l'uso di aspirina per 10.000 pazienti seguiti per 10 anni (100.000 anni/paziente) sono stati i seguenti: 33,46 decessi (mortalità per tutte le cause), 60,84 MCE e 47,64 eventi CHD. L'analisi retrospettiva ha suggerito anche la possibile elusione di 34 decessi per cancro coloretale/100.000 persone-anno. Tuttavia, in questa analisi non erano stati considerati due grandi studi.

I potenziali danni derivanti dall'uso di aspirina includono sanguinamenti in vari siti. Sono stati riportati i seguenti rischi relativi (IC al 95%) aumentati in seguito a esposizione ad aspirina: sanguinamenti gastrointestinali (GI) RR 1,37 (1,15-1,62), sanguinamenti gravi tra RR 1,54 (1,30-1,82) e RR 1,62 (1,31-2,00) e ictus emorragico tra RR 1,32 (1,00-1,74) e RR 1,38 (1,01-1,82). Le stime raggruppate di RR aumentato per sanguinamento erano stabili in tutti gli studi condotti nei diversi decenni. I tassi assoluti di danni legati all'uso di aspirina, così come quelli dei benefici, erano relativamente piccoli rispetto all'epidemiologia delle malattie nella popolazione. Le stime sul numero di eventi indesiderati supportati dall'uso di aspirina per 100.000 anni-paziente erano 99,18 per sanguinamenti non banali, 46,49 per sanguinamenti importanti, 68,12 per sanguinamenti GI, e 8,10 per ictus emorragico.

Per i pazienti diabetici che non avevano avuto un evento cardiovascolare le metanalisi segnalate erano sotto-dimensionate per la determinazione sia degli eventi avversi che dei benefici potenziali legati all'uso di aspirina. Altrettanto inconcludenti erano le analisi dei sottogruppi finalizzate all'individuazione di eventuali differenze nella risposta in base al sesso.

Per valutare l'equilibrio dei potenziali benefici e danni

da uso di aspirina nella prevenzione primaria di CVD è stato intrapreso lo studio New Zealand per creare un modello dei benefici vs i rischi connessi all'uso di aspirina basato sui dati individuali dei pazienti provenienti da 6 RCT. Questo studio ha suggerito che l'aspirina dovrebbe essere considerata una misura di prevenzione primaria per le persone fino a 80 anni di età con un rischio cardiovascolare a 5 anni $\geq 15\%$. Ciò riguarderebbe solo circa il 13% della popolazione in prevenzione primaria e per questi pazienti, attualmente, sono disponibili strategie preventive alternative e più efficaci.

Conclusioni

I vantaggi derivanti all'uso di aspirina per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari sono relativamente scarsi, in alcuni casi rimangono statisticamente incerti e hanno un ordine di grandezza inferiore rispetto a quelli osservati nella prevenzione secondaria delle CVD. Gli eventi avversi (soprattutto sanguinamenti) si verificano con una frequenza relativamente più alta e sono basati su evidenze statisticamente più forti. Non è facile giudicare l'equilibrio fra rischi e benefici poiché esso dipende dai costi relativi e dai valori connessi agli eventi indesiderati evitati e quelli occorsi ma, nel contesto attuale, diversi interventi possono avere un effetto benefico maggiore nella prevenzione primaria delle CVD (la riduzione dei lipidi, il controllo della pressione arteriosa, una legislazione che incrementi la cessazione del fumo e la riduzione del consumo di sale e grassi alimentari a livelli potenzialmente nocivi).

Le ricerche che utilizzano un mix di analisi a livello di paziente o a livello di studio dei trial randomizzati ora indicano una verosimile protezione nei confronti di diversi tipi di cancro (in particolare al colon) che si manifesta dopo circa 5 anni di terapia con aspirina. Tuttavia, questi studi al momento dovrebbero essere considerati con una certa cautela in quanto i risultati, anche se promettenti, dimostrano solo un leggero beneficio e dipendono da analisi retrospettive dei trial sulla prevenzione primaria delle CVD nei quali il cancro non era l'end point primario. In tali analisi, condotte fino ad oggi, sono stati esclusi i due trial più grandi che, dopo dieci anni di follow-up, non mostrano un'evidenza di protezione dell'aspirina.

I vantaggi e i rischi assoluti legati all'uso di aspirina, stimati utilizzando differenti metodologie, sono relativamente rari (solitamente una decina di eventi per 100.000 anni di follow-up) rispetto all'onere complessivo delle malattie rilevanti nella popolazione e sono ben bilanciati. Si deve tenere presente che le stime, pur basandosi sulle evidenze delle revisioni sistematiche più complete disponibili, sono associate a incertezze apprezzabili.

È raccomandabile che le decisioni politiche sull'utilizzo a lungo termine di aspirina nella prevenzione primaria di CVD o cancro nella sanità pubblica attuale siano prese sulla base di evidenze che emergeranno dai nuovi trials. Nel frattempo, le valutazioni sui vantaggi e i rischi di aspirina in relazione alle malattie cardiovascolari e al cancro spettano al singolo medico e al paziente.



ADR nella terapia della leucemia mieloide cronica: un confronto tra gli eventi segnalati dai professionisti della salute e gli eventi percepiti dai pazienti

Anita Di Motta, Giuseppe Vighi, Giuliana Muti, Lucia Prestini

Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

PAROLE CHIAVE

Chronic myeloid leukemia
Tyrosine kinase inhibitors
Imatinib
Dasatinib
Nilotinib
Drug adverse reactions
FARMAREL project

Abstract

Background: The treatment with imatinib, dasatinib and nilotinib, all tyrosine-kinase (TKI) inhibitors, has deeply transformed the prognosis in chronic myeloid leukemia, changing both the natural history of the disease and the patient quality of life.

Aim: The main aim of this work is to analyze adverse drug reactions (ADRs) with imatinib, dasatinib and nilotinib, reported by physicians through the FARMAREL project and to compare them with ADRs reported by outpatients treated with the same TKI, in the same period (12 months) in three large hospitals in Lombardy.

Methods: The ADRs with TKI were collected in two ways: from the database FARMAREL (from April 1st, 2009 to February 6th, 2013) and through the administration of a specific questionnaire to patients being treated with these drugs (from October 2011 to September 2012). The questionnaire contained fifteen questions and all the answers were reported in an Access database in order to analyze information.

Results: The project FARMAREL collected 36 reports of ADRs from imatinib, 28 from dasatinib, and 13 from nilotinib. 75% of the ADRs were classified as "unavoidable". 68% of all ADRs were coded as not serious. The questionnaire was fulfilled by 103 patients and about two thirds of them reported at least one adverse reaction that in his opinion was related to tyrosine kinase inhibitors. In contrast to what reported in FARMAREL, the ADRs were not considered serious by the patients in almost all cases.

Conclusions: The "ad hoc" questionnaire has given rise to an under-reporting of adverse reactions with imatinib, dasatinib and nilotinib. Comparing data, it is evident that health professionals tend to report more serious adverse drug reactions.

Introduzione

La Leucemia Mieloide Cronica (LMC) è una malattia mieloproliferativa, cioè una malattia neoplastica che colpisce le cellule staminali del midollo emopoietico, da cui derivano i globuli bianchi, le piastrine e i globuli rossi. Alla base della malattia c'è un evento genetico che porta alla formazione del cromosoma Philadelphia (Ph), osservabile in tutti i pazienti con le adeguate metodiche nelle cellule midollari e patognomonico della malattia. Il cromosoma Philadelphia rappresenta il marcatore caratteristico della LMC. Esso è il risultato di uno scambio (o traslocazione) di DNA tra i cromosomi 9 e 22 e tale scambio dà luogo a un cromosoma 22 più corto, detto appunto Philadelphia.

Corrispondenza: Anita Di Motta, e-mail: anitadimotta@libero.it

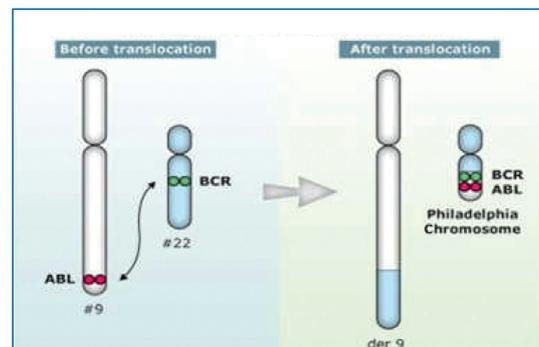
Sul cromosoma 9 si trova un gene chiamato *Abl*: nella LMC il gene *Abl* viene rotto in due pezzi, uno dei quali resta sul cromosoma 9, mentre l'altro si trasferisce sul cromosoma 22 e si fonde con un frammento di un altro gene chiamato *Bcr*; il secondo frammento del gene *Bcr* si trasferisce a sua volta dal cromosoma 22 al 9, fondendosi con quel che rimane di *Abl*. La formazione di un gene di fusione tra il gene *Bcr* (situato sul cromosoma 22) e il gene *Abl* (situato sul cromosoma 9), dà luogo a un gene ibrido *Bcr-Abl* che codifica per una proteina anomala, simile a quella normalmente prodotta da *Abl* ma molto più potente nello stimolare la crescita delle cellule, che è alla base della patogenesi della malattia. Il gene *Abl* codifica per una proteina appartenente alla categoria delle tirosin-chinasi (TK), enzimi che fosforilano i substrati a livello dei residui di tirosina; si ritiene che *Abl* sia in grado di attivare una "cascata" di altre attività enzimatiche intracellulari che innescano i meccanismi della proliferazione cellulare. Il gene *Abl* viene pressoché interamente traslocato sul cromosoma 22 e la proteina ibrida derivata dal gene ibrido *Bcr-Abl* mantiene l'attività TK, aumentata e non più sottoposta ai normali meccanismi di controllo. Da ciò deriva il potenziale leucemogeno della proteina ibrida (**Figura 1**).

La LMC, se non trattata, è caratterizzata da un decorso clinico che si articola in tre fasi: una fase cronica (fase iniziale della malattia), a cui fa seguito una fase accelerata di transizione e infine una fase blastica, in cui le cellule neoplastiche perdono la capacità di maturare e la malattia assume le caratteristiche di una leucemia acuta [1, 2]. La malattia solitamente viene diagnosticata nella fase cronica.

Fino a dieci anni fa, la terapia standard era rappresentata dall'Interferone α (IFN- α), che consentiva la normalizzazione dell'emocromo nel 75% dei casi e, dopo 12-18 mesi di terapia, si aveva la scomparsa del cromosoma Ph nel midollo (risposta citogenetica completa) nel 5-25% dei pazienti. Rispetto ai farmaci chemioterapici precedentemente impiegati (idrossiurea, busulfano) l'IFN- α ha effettivamente migliorato in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti con LMC [3]. Tuttavia l'IFN è gravato da molteplici effetti collaterali per cui in più del 30% dei casi si era costretti a interrompere definitivamente la terapia. Le più frequenti reazioni collaterali da IFN erano rappresentate da astenia, depressione, leucopiastrinopenia, tossicità neurologica periferica e reazioni cutanee, anche locali in sede di somministrazione. L'associazione dell'IFN con cicli di citosina-arabinoside (ARA-C), ha permesso di ottenere una più elevata percentuale di remissioni citogenetiche anche se con un certo aumento della tossicità (nausea, astenia, pancitopenia) [4].

A partire dal 2000 si è andata affermando una categoria innovativa di farmaci specificamente rivolti verso la base biologica della malattia: gli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI). Poiché l'attività tirosin-chinasica della proteina *Bcr-Abl* è essenziale nella patogenesi della LMC, è stata progettata e sperimentata una serie di molecole in grado di inibire l'attività chinasi di *Abl*. La prima molecola ad essere impiegata nella pratica clinica è stata l'imatinib mesilato (commercialmente conosciuto come Glivec in Europa e Gleevec negli USA). L'introduzione di questo farmaco ha rivoluzionato il trattamento della LMC: l'imatinib può essere presentato come uno dei primi e migliori esempi di terapia molecolare, cioè di terapia diretta contro l'evento molecolare causale di una neoplasia (*targeted therapy*). Oggi imatinib rappresenta la terapia di prima scelta pressoché in tutti i pazienti che hanno ricevuto diagnosi di LMC. Come

Figura 1
Formazione del Cromosoma Philadelphia



per altri farmaci, anche nel caso di imatinib si può parlare del problema della resistenza, che può essere dovuta a varie cause. Una causa importante sembra essere rappresentata dalle mutazioni puntiformi di *Abl* nel contesto del gene ibrido *Bcr-Abl*; queste mutazioni impediscono il legame di imatinib e quindi la sua attività, alcune determinano solo una ridotta sensibilità al farmaco, altre (come le mutazioni P-loop o la mutazione T315I) causano una perdita completa della sensibilità al farmaco. Il trattamento della resistenza dipende dalla tipologia riscontrata; in alcune situazioni si può provare ad aumentare il dosaggio di imatinib, mentre in altre situazioni è necessario cambiare la molecola e impiegare nuovi inibitori delle tirosin-chinasi. Per cercare di superare i meccanismi di resistenza sono stati infatti sviluppati gli inibitori di tirosin-chinasi di seconda generazione, dasatinib e nilotinib, attualmente in commercio con indicazione al trattamento di pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo, di nuova diagnosi, in fase cronica. I nuovi inibitori sono attivi verso la maggior parte delle mutazioni di *Abl*, esclusa la mutazione T315I, che determina resistenza completa a tutti e tre i farmaci [5]. Il dasatinib è il più potente dei TKI; ha un'affinità 325 volte superiore rispetto ad imatinib per il dominio della chinasi Bcr-Abl e supera la maggior parte dei meccanismi di resistenza ad imatinib [6]. Il nilotinib, strutturalmente derivato da imatinib, è però più potente e selettivo, avendo un'affinità di legame per Bcr-Abl da 20 a 30 volte superiore a causa della sua particolare conformazione biochimica, che si traduce nella formazione di legami lipofili con la "tasca chinasica" che sono più stabili e meno soggetti a mutazioni di quelli ad idrogeno dell'imatinib [7].

Eventi avversi da inibitori della tirosin-chinasi, provenienti da studi clinici

L'imatinib ha rappresentato un'autentica rivoluzione della terapia della LMC e questo successo è stato originariamente basato sui risultati del famoso studio IRIS (*International Randomized Study of interferon and ST1571*), che è servito di base per la registrazione dell'imatinib come terapia standard di prima linea per la LMC, ma i cui risultati sono stati successivamente validati da molti altri studi [8]. Lo studio IRIS, trial randomizzato di fase III, svolto nei primi anni del 2000, ha evidenziato in modo inequivocabile una netta superiorità dell'imatinib sull'IFN in termini di tollerabilità ed efficacia, rispetto al *gold standard* terapeutico di allora, la combinazione di interferone e citarabina. La percentuale di risposta citogenica osservata nel braccio con imatinib era del 76%, contro il 14% del braccio interferone più citarabina. D'altra parte, lo studio ha evidenziato come il 10-15% dei pazienti nel corso del trattamento abbia sviluppato resistenza ad imatinib e come una minima parte, inferiore al 4%, abbia dovuto sospendere definitivamente il farmaco per comparsa di effetti collaterali. Imatinib si è dimostrato un farmaco non solo efficace, ma anche sostanzialmente ben tollerato dalla maggioranza dei pazienti. Gli effetti collaterali ematologici sono risultati i più comuni, con il 45-61% dei pazienti che ha sviluppato anemia, leucopenia o piastrinopenia. I più comuni effetti collaterali non ematologici sono risultati essere nel 56% dei casi l'edema superficiale, la nausea (44%), i crampi muscolari (38%) e il rash cutaneo (34%). La tossicità è un aspetto molto importante correlato all'uso dei TKI. La loro tollerabilità va costantemente tenuta in considerazione, essendo strettamente connessa alla compliance dei pazienti alla terapia. Tutti i TKI presentano alcuni effetti collaterali comuni alla classe, tuttavia i diversi profili dell'azione inibitoria portano a differenze nella severità con cui essi si manifestano e alla comparsa di eventi avversi specifici a ciascun farmaco in alcuni pazienti.

IMATINIB

Per quanto la terapia con imatinib sia ben tollerata, non è del tutto priva di effetti collaterali. Le citopenie e in particolare la neutropenia e la trombocitopenia sono state di riscontro comune in tutti gli studi [9]. Reazioni avverse extraematologiche associate ad imatinib, segnalate più comunemente ($\geq 10\%$), sono state nausea lieve, vomito, diarrea, dolori addominali, fatica, mialgia, crampi muscolari ed eruzioni cutanee. Le reazioni cutanee, incluso l'edema superficiale ed il rash cutaneo, rientrano nelle più comuni reazioni avverse non ematologiche dovute alla terapia con imatinib [10]. È stato osservato anche un grave innalzamento delle transaminasi ($< 5\%$) o della bilirubi-

na (<1%) [9]. Gli effetti collaterali erano generalmente di modesta entità. Negli studi clinici sulla LMC la sospensione dell'imatinib per reazioni avverse associate al farmaco è stata osservata nel 2,4% dei pazienti di nuova diagnosi e nel 4% dei pazienti in fase cronica avanzata o in fase accelerata [9]. Nella **Tabella 1** sono elencate le reazioni avverse extraematologiche per sistemi ed organi e in base alla frequenza, molto comune ($\geq 1/10$) e comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$).

DASATINIB

La maggioranza dei pazienti trattati con dasatinib ha sperimentato reazioni avverse. Nello studio DASISION (*Dasatinib vs Imatinib Study in Treatment-Naïve CML Patients*), trial di fase III, multicentrico internazionale, randomizzato, l'effusione pleurica (4%), l'emorragia (2%), l'insufficienza cardiaca congestizia (1%), l'ipertensione polmonare (1%) e la febbre (1%) hanno rappresentato gli eventi avversi gravi più frequenti, mentre mielosoppressione, eventi di ritenzione idrica (versamento pleurico ed edema superficiale localizzato), diarrea, cefalea, dolore muscolo-scheletrico, rash e nausea sono state le reazioni avverse occorse con una frequenza più alta, in almeno il 10% dei pazienti. Dallo studio CA180-034, un trial di fase III in aperto, progettato per l'ottimizzazione del dosaggio, è emerso che gli eventi avversi gravi manifestatisi con maggiore frequenza sono stati versamento pleurico (11%), emorragia gastrointestinale (4%), neutropenia febbrile (4%), dispnea (3%), polmonite (3%), febbre (3%), diarrea

Tabella 1 Reazioni avverse extraematologiche da imatinib

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI ED ORGANI	REAZIONE AVVERSA	FREQUENZA
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Comune
	Aumento del peso corporeo	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Vertigini	Comune
	Disturbi del gusto	Comune
	Insomnia	Comune
	Parestesia	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune
	Vomito	Molto comune
	Diarrea	Molto comune
	Dispepsia	Molto comune
	Dolori addominali	Molto comune
	Distensione addominale	Comune
	Flatulenza	Comune
	Costipazione	Comune
	Reflusso gastroesofageo	Comune
Ulcerazioni della bocca	Comune	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Comune
	Dispnea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Edema periorbitale	Molto comune
	Dermatite	Molto comune
	Eruzione cutanea	Molto comune
	Edema facciale	Comune
	Prurito	Comune
	Eritema	Comune
	Secchezza cutanea	Comune
	Alopecia	Comune
Sudorazioni notturne	Comune	
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Comune
	Aumento della lacrimazione	Comune
	Visione offuscata	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi	Molto comune
	Crampi muscolari	Molto comune
	Dolore muscolo-scheletrico	Molto comune
	Gonfiore delle articolazioni	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione dei fluidi ed edema	Molto comune
	Fatica	Molto comune
	Piressia	Comune
	Debolezza	Comune
	Brividi	Comune

(3%), infezioni (2%), insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione cardiaca (2%), versamento pericardico (1%) ed emorragie a livello del sistema nervoso centrale (1%). Mielosoppressione, eventi di ritenzione idrica (effusione pleurica e edema superficiale localizzato), cefalea, diarrea, astenia, dispnea e dolore muscolo-scheletrico hanno rap-

Tabella 2 Reazioni avverse extraematologiche da dasatinib

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI ED ORGANI	REAZIONE AVVERSA	FREQUENZA
Infezioni ed infestazioni	Infezione (batterica, virale, fungina)	Molto comune
	Polmonite (batterica, virale, fungina)	Comune
	Infezione delle prime vie respiratorie	Comune
	Infezione da herpes virus	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Comune
	Disturbo dell'appetito	Comune
	Diminuzione di peso/aumento di peso	Comune
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Comune
	Secchezza oculare	Comune
	Disturbi della vista	Comune
Patologie cardiache	Versamento pericardico	Comune
	Insufficienza cardiaca congestizia/ disfunzione cardiaca	Comune
	Aritmia	Comune
	Palpitazioni	Comune
Patologie vascolari	Emorragie	Molto comune
	Ipertensione	Comune
	Vampate	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Versamento pleurico	Molto comune
	Dispnea	Molto comune
	Tosse	Comune
	Edema polmonare	Comune
	Ipertensione polmonare Infiltrazione polmonare	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Vomito	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Sanguinamento gastrointestinale	Comune
	Colite	Comune
	Gastrite Gonfiore addominale	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash cutaneo	Molto comune
	Alopecia	Comune
	Dermatite	Comune
	Prurito	Comune
	Acne	Comune
	Secchezza cutanea	Comune
	Orticaria Iperidrosi	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico	Molto comune
	Artralgia	Comune
	Mialgia	Comune
	Infiammazione muscolare debolezza muscolare	Comune
	Comune	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione idrica	Molto comune
	Affaticamento	Molto comune
	Edema superficiale	Molto comune
	Piressia	Molto comune
	Astenia	Comune
	Dolore toracico	Comune
	Edema generalizzato Brividi	Comune
Disturbi psichiatrici	Depressione	Comune
	Insonnia	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Neuropatia	Comune
	Capogiro	Comune
	Sonnolenza	Comune
	Disgeusia	Comune

presentato ancora una volta le reazioni avverse più frequenti, occorse in almeno il 20% dei pazienti [11]. Il trattamento con dasatinib è associato ad anemia, neutropenia e trombocitopenia e il verificarsi di questi eventi è più frequente in pazienti con LMC in fase avanzata, piuttosto che in fase cronica. Oltre alla mielodepressione, reazioni avverse importanti sono:

- **Sanguinamento.** Gli eventi di sanguinamento possono manifestarsi sotto forma di petecchie, epistassi, emorragia gastrointestinale e sanguinamento a livello del SNC. Molti eventi correlati al sanguinamento sono stati associati ad una trombocitopenia più grave.
- **Ritenzione di liquidi.** Reazioni avverse varie come versamento pleurico, ascite, edema polmonare e versamento pericardico con o senza edema superficiale possono essere nel complesso descritte come “ritenzione di liquidi”. Effusione pleurica e pericardica di grado più grave sono state riportate rispettivamente nel 7% e nell’1% dei pazienti. Ascite e edema generalizzato sono stati riportati ognuno in <1% dei pazienti. L’edema polmonare è stato riportato nell’1% dei pazienti.
- **Prolungamento dell’intervallo QT.** Dasatinib ha il potenziale di prolungare la ripolarizzazione cardiaca ventricolare (intervallo QT) e ciò si verifica in <1% dei pazienti.
- **Reazioni avverse cardiache.** Sono state riportate reazioni avverse cardiache quali insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione cardiaca e infarto fatale del miocardio. Gli eventi avversi cardiaci sono più frequenti nei pazienti con fattori di rischio (ipertensione, diabete, iperlipidemia...) o storia di cardiopatia.

Altre reazioni avverse riportate frequentemente nei pazienti in trattamento con dasatinib, con LMC di nuova diagnosi, sono: diarrea nel 17% dei soggetti, cefalea nel 12%, rash nell’11%, dolore muscoloscheletrico nell’11%, nausea nell’8%, affaticamento nell’8%, mialgia nel 6% ed infiammazione muscolare nel 4%. Tra le reazioni avverse sono state riportate anche ipofosfatemia, aumenti delle transaminasi, della creatinina e della bilirubina in <1% dei pazienti. Circa il 5% dei pazienti trattati con dasatinib, con livelli normali al basale, hanno sperimentato ipocalcemia transitoria. Nella **Tabella 2** sono riassunte le reazioni molto comuni ($\geq 1/10$) e comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) da dasatinib.

NILOTINIB

I principali eventi avversi associati alla terapia con nilotinib sono rappresentati da:

- **Tossicità ematopoietica:** la tossicità ematopoietica è comune a tutti i TKI. Viene riportata più frequentemente nei pazienti resistenti ad una precedente linea di terapia (per es. imatinib) rispetto ai pazienti trattati *frontline*. Nello studio ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials—newly diagnosed patients*), studio randomizzato di fase III, gli eventi avversi di tipo ematopoietico di qualunque grado sono stati descritti nel 38-49% dei pazienti ricevanti nilotinib, un tasso inferiore a quanto osservato nel braccio imatinib (47-68%), mentre percentuali maggiori sono state osservate nei pazienti in terapia di seconda linea [12]. Nilotinib, come gli altri TKI, non provoca danni alle barriere mucose, di conseguenza il rischio di infezioni severe è generalmente basso. Una tossicità ematopoietica è la più frequente causa di riduzione o interruzione del trattamento con TKI. Dallo studio ENESTnd emerge che nei pazienti in trattamento in prima linea si ha il 20% di casi di neutropenia, il 12% di trombocitopenia e il 3% di casi di anemia.
- **Eventi avversi non ematopoietici.**
 1. Rash cutaneo e prurito. I più comuni eventi avversi associati al trattamento con nilotinib, in ambito dermatologico, sono rappresentati dal prurito dello scalpo, spesso con aree di desquamazione, e dal rash cutaneo, sotto forma di xerosi cutanea localizzata alle braccia, alla parte superiore del tronco e all’addome e di dermatite seborroica del volto. La comparsa di una tossicità cutanea rappresenta un effetto collaterale molto spesso associato alla somministrazione di tutti i TKI e compare generalmente nelle donne. La tossicità cutanea da nilotinib è generalmente un fenomeno acuto, il prurito è frequente specie nelle prime settimane di terapia. Nello studio ENESTnd, il numero di casi con anomalie cutanee è stato più alto nei pazienti ricevanti nilotinib (31-36%), che in quelli del braccio imatinib (11%).

2. Spasmi e crampi muscolari dolorosi. Questi eventi sono stati comunemente associati al trattamento con TKI, forse a causa dell'edema intramuscolare dovuto alla ritenzione di liquidi associata con l'inibizione del recettore PDGFR- β . Nei pazienti in terapia con imatinib, questi fenomeni possono essere osservati anche dopo lungo tempo dall'inizio del trattamento e sebbene siano generalmente di grado lieve, finiscono per compromettere significativamente la qualità della vita dei pazienti, specie perché tendono a comparire nelle ore notturne. Nonostante nilotinib inibisca il recettore PDGFR- β con la stessa potenza di imatinib, raramente si osservano mialgie significative, che quando compaiono sono di lieve entità. La frequenza di mialgia osservata nello studio ENESTnd è stata del 10%.
3. Eventi avversi cardiaci. Tutti i TKI impiegati nella terapia della LMC inibiscono l'attività della proteina Abl in modo significativo e questo pare essere, sperimentalmente, il meccanismo fondamentale della tossicità cardiaca da TKI. Negli studi clinici la cardiotoxicità associata alla somministrazione di imatinib è risultata poco frequente (0,5%), invece il nilotinib ha un effetto dimostrato sulla ripolarizzazione cardiaca e sul prolungamento dell'intervallo QT. Casi di eventi avversi cardiaci, anche gravi, nonostante la bassa frequenza, sono stati riportati nei pazienti in terapia con i TKI.
4. Eventi avversi gastrointestinali. Nausea, vomito e diarrea possono comparire nei pazienti in trattamento con nilotinib, ma più raramente rispetto ai pazienti ricevuti imatinib. La terapia con nilotinib di rado causa i tipici sintomi diarroici. Nello studio ENESTnd, la nausea è stata osservata nel 12-20% dei pazienti, mentre nei pazienti che facevano uso di imatinib la percentuale era più alta, del 31%.
5. Cefalea. La comparsa di cefalea è stata frequentemente riportata nei pazienti in trattamento con nilotinib, tuttavia è di breve durata. Nello studio ENESTnd, il 14-21% dei pazienti ha lamentato una cefalea.
6. Alterazioni biochimiche. Anomalie dei test di funzionalità epatica (AST, ALT), sono state frequentemente osservate nei pazienti in trattamento con nilotinib e insieme all'iperbilirubinemia rappresentano l'alterazione biochimica più spesso osservata. L'iperbilirubinemia è stata osservata nell'ambito dello studio ENESTnd, nel 53-62% dei pazienti, mentre anomalie della funzionalità epatica sono comparse con una frequenza variabile dal 29% al 73%. Il trattamento con nilotinib è stato associato ad un aumento dei livelli di lipasi e amilasi (lo studio ENESTnd riporta un incremento degli enzimi pancreatici nel 15-29% dei casi), ma l'incidenza di pancreatite acuta è molto bassa (lo studio ENESTnd riporta 8 eventi di pancreatite di cui 1 grave).
7. Iperglicemia. I diversi TKI sembrano influenzare il metabolismo glucidico e i livelli ematici di glucosio. La somministrazione di imatinib è associata in alcuni pazienti a riduzione della concentrazione ematica di glucosio, mentre l'iperglicemia rappresenta una reazione avversa frequente nei pazienti trattati con nilotinib. Nello studio ENESTnd, l'iperglicemia è stata osservata nel 36-41% dei casi.

Obiettivo

L'obiettivo principale di questo lavoro era di analizzare gli eventi avversi da imatinib, dasatinib e nilotinib, segnalati attraverso il progetto FARMAREL e confrontarli con gli eventi avversi, segnalati spontaneamente, a livello ambulatoriale, mediante la compilazione di un questionario realizzato "ad hoc" e distribuito in tre ospedali lombardi (Ospedale Niguarda Ca' Granda, Ospedale San Raffaele e Ospedale di Circolo di Busto Arsizio).

Metodi

Progetto FARMAREL

Il progetto FARMAREL, nasce nel 2009 nell'ambito della Rete Ematologica Lombarda (REL), promosso dal Centro di Farmacovigilanza della Regione Lombardia, con differenti scopi: accrescere la cultura della farmacovigilanza in ambito onco-ematologico, incentivare la segnalazione di ADR e migliorarne la qualità, ampliare il sistema di segnalazione di reazioni avverse previsto dall'AIFA e contribuire alla definizione di un profilo di rischio sempre più preciso, a breve e lungo termine, dei farmaci utilizzati in

ambito ematologico. La maggior parte delle reazioni avverse è conosciuta (*listed*), ma è possibile trovarsi di fronte ad eventi avversi imprevisti (*unlisted*), e talvolta gravi. In relazione a ciò, il sistema di farmacovigilanza rappresenta il modo più efficace per la rilevazione di questo tipo di eventi e per la generazione di “segnali” e “ipotesi” sulle cause, che altrimenti non potrebbero essere facilmente conosciute. Ovviamente, ogni ipotesi deve essere verificata e convalidata. Il progetto FARMAREL si è sviluppato in due fasi: una prima fase di durata annuale (dall’aprile 2009 al marzo 2010) e una seconda fase, di durata triennale (dal giugno 2011 al maggio 2014). Alla prima fase hanno partecipato 14 centri di Ematologia, Oncologia, Medicina Generale, che nella seconda fase del progetto sono diventati 13 (**Tabella 3**).

Tabella 3 Centri del progetto FARMAREL

Ematologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano
Ematologia, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia
Clinica Ematologica, Fondazione IRCCS, Policlinico san Matteo, Pavia
Divisione di Emato-Oncologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
Ematologia Adulti- TMO, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza
Oncologia, Azienda Ospedaliera Ospedale di Circolo, Fondazione Macchi, Varese
Oncologia- Ematologia e Medicina Generale Ospedale Maggiore Crema
U.O.C. Ematologia- CTMO, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
Oncologia Medica ed Ematologia, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova
Oncologia-Ematologia Azienda Ospedaliera, Ospedale di Circolo di Busto Arsizio, Varese
Ematologia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, Bergamo
Oncologia Medica, Presidio Ospedale Civile di Sondrio*
Ematologia Ospedale di Sondalo, Azienda Ospedaliera Valtellina Valchiavenna*
Oncologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco*
Ematologia, Istituto Clinico Humanitas, Milano IRCCS [§]
Ematologia, Ospedale San Raffaele, Milano IRCCS [§]

*attivo solo nella prima fase; [§]attivo solo nella seconda fase

Il progetto FARMAREL, come tutti gli altri progetti di farmacovigilanza attiva (MEREAFAPS, FARMAONCO, MEAP, FARVICA, FARMAMONITO, REACT) avviati in Lombardia, raccoglie le segnalazioni in un database “dedicato”. La scheda di segnalazione, una volta inserita nell’applicativo FARMAREL, viene inoltrata all’AIFA dal Responsabile aziendale di Farmacovigilanza, tramite “xml”. Il database FARMAREL raccoglie tutte le segnalazioni, che possono essere successivamente analizzate scegliendo appropriati criteri di ricerca. Per il presente studio è stata fatta un’estrazione dal database FARMAREL di tutte le segnalazioni da imatinib, dasatinib e nilotinib, nell’arco temporale 1 aprile 2009 - 6 febbraio 2013. Il database FARMAREL è stato consultato nel seguente modo: sono state selezionate tutte le segnalazioni in cui imatinib, dasatinib e nilotinib erano stati considerati “farmaci sospetti” per la reazione avversa. Partendo dal database, sono poi state fatte diverse query per ricavare informazioni specifiche. In realtà poiché si dispone di due database differenti, uno per il primo anno del progetto e l’altro attivo con l’entrata in vigore della seconda fase del progetto, si è proceduto a unire i due database utilizzando Excel.

Questionario

È stato realizzato un questionario “ad hoc”, illustrato in **Figura 2** per rilevare direttamente dai pazienti con LMC esposti ai farmaci imatinib, dasatinib e nilotinib gli eventi avversi insorti nel periodo ottobre 2011 - settembre 2012 e per confrontarli con le segnalazioni ottenute tramite il progetto FARMAREL. Esso è stato distribuito ai pazienti seguiti a livello ambulatoriale in tre ospedali: Ospedale Niguarda Ca' Granda (Milano), Ospedale San Raffaele (Milano) e Ospedale di Circolo di Busto Arsizio (Varese). Il questionario era anonimo e richiedeva al paziente di riportare quanto “percepito” come evento avverso al farmaco. Nella compilazione, per la quasi totalità dei casi, c’è stato il supporto di un operatore sanitario, come un infermiere, un farmacista o un monitor di progetto. È stato quindi creato un database in Access e sono state eseguite delle query, come descritto in precedenza per il DB FARMAREL.

Figura 2
Questionario LMC

1. Sesso : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Età : <input type="checkbox"/> <30 <input type="checkbox"/> <40 <input type="checkbox"/> <50 <input type="checkbox"/> <60 <input type="checkbox"/> <70 <input type="checkbox"/> >70
2. Da quanti anni è in trattamento farmacologico per la LMC? _____anni
3. Trattamento farmacologico attuale: <input type="checkbox"/> IMATINIB (GLIVEC®) <input type="checkbox"/> DASATINIB (SPRYCEL®) <input type="checkbox"/> NILOTINIB (TASIGNA®)
4. Trattamento farmacologico effettuato nel periodo ottobre 2011-settembre 2012: <input type="checkbox"/> IMATINIB (GLIVEC®) <input type="checkbox"/> DASATINIB (SPRYCEL®) <input type="checkbox"/> NILOTINIB (TASIGNA®)
5. Ha avuto reazioni avverse in seguito al trattamento farmacologico per la LMC nell'ultimo anno (ottobre 2011- settembre 2012)? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
6. Ha dovuto modificare il dosaggio del farmaco a causa delle reazioni avverse? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
7. Ha dovuto sospendere il farmaco a causa delle reazioni avverse? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
8. Quando si è accorto del disturbo, malessere, sintomo che ritiene legato al farmaco che sta assumendo per la LMC, cosa ha fatto? <input type="checkbox"/> Ne ha parlato con il suo medico di base <input type="checkbox"/> Ne ha parlato subito con il suo ematologo <input type="checkbox"/> Ha sospeso o modificato la dose di farmaco da solo <input type="checkbox"/> Non ha detto nulla ed ha continuato ad assumere il farmaco, sopportando il disturbo
9. Assume anche altri farmaci, per il trattamento di altre patologie? (es. per la pressione arteriosa , il cuore, il diabete, ecc...) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
10. È stato costretto/a ad assumere altri farmaci per correggere le reazioni avverse dovute all'assunzione della terapia farmacologica per la LMC? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
11. Le reazioni avverse che ha avuto, hanno influenzato negativamente la sua qualità di vita e il suo stile di vita? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
12. Se alla precedente domanda ha risposto SI, indichi quanto? <input type="checkbox"/> un po' <input type="checkbox"/> parecchio <input type="checkbox"/> moltissimo
13. Le reazioni avverse che ha avuto le hanno provocato limitazioni nel suo lavoro ? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
14. Come giudica complessivamente la gravità delle reazioni avverse che ha manifestato? <input type="checkbox"/> gravi : <input type="checkbox"/> ha necessitato il ricovero <input type="checkbox"/> non gravi <input type="checkbox"/> ha necessitato l'accesso al pronto soccorso <input type="checkbox"/> ha messo in pericolo di vita <input type="checkbox"/> invalidità grave
15. Barri con una crocetta le reazioni avverse che ricorda di aver avuto nell'ultimo anno (ottobre 2011-settembre 2012) durante la terapia farmacologica per LMC: <input type="checkbox"/> Nausea <input type="checkbox"/> Gonfiore alle gambe/caviglie <input type="checkbox"/> Colite <input type="checkbox"/> Vomito <input type="checkbox"/> Mal di testa <input type="checkbox"/> Gastrite <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Capogiri <input type="checkbox"/> Infezioni più frequenti <input type="checkbox"/> Dolori addominali <input type="checkbox"/> Ansia <input type="checkbox"/> Reflusso gastroesofageo <input type="checkbox"/> Affaticamento <input type="checkbox"/> Insonnia <input type="checkbox"/> Emorragie <input type="checkbox"/> Stanchezza/sposatezza <input type="checkbox"/> Alterazione del gusto <input type="checkbox"/> Aumento della minzione <input type="checkbox"/> Dolori articolari e ossei <input type="checkbox"/> Aumento di peso <input type="checkbox"/> Febbre <input type="checkbox"/> Dolore ed infiammazione delle articolazioni <input type="checkbox"/> Difficoltà nel respiro <input type="checkbox"/> Altro _____ <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Ritenzione idrica ed edema <input type="checkbox"/> Dolore toracico <input type="checkbox"/> Edema periorbitale <input type="checkbox"/> Edema polmonare <input type="checkbox"/> Congiuntivite <input type="checkbox"/> Eruzioni cutanee <input type="checkbox"/> Visione offuscata <input type="checkbox"/> Dermatite <input type="checkbox"/> Secchezza oculare <input type="checkbox"/> Eccessiva sudorazione <input type="checkbox"/> Lacrimazione <input type="checkbox"/> Stipsi
16. Data di compilazione: _____ gg mm aaa

Grazie per la collaborazione
e non dimenticare di riconsegnare il questionario in ambulatorio

Risultati

Reazioni avverse segnalate tramite il progetto FARMAREL

Il progetto FARMAREL, dall'aprile 2009 al 6 febbraio 2013, ha raccolto 36 segnalazioni di ADR da imatinib, 28 segnalazioni di ADR da dasatinib e 13 segnalazioni di ADR da nilotinib (**Figura 3**).

Il 90% delle ADR era riconducibile a pazienti di origine etnica europea, mentre il restante 10% apparteneva ad un'etnia non definita.

Per quanto riguarda le percentuali di ADR suddivise per sesso, si evidenziano per l'imatinib e il dasatinib percentuali più alte di ADR, seppure leggermente, nel sesso maschile. Al contrario per il nilotinib il 54% delle ADR presenti in database riguardavano il sesso femminile.

Dall'analisi delle ADR per fascia d'età (**Figura 4**) appare molto evidente che all'aumentare dell'età dei pazienti aumenta anche il numero delle ADR. Il 75% delle ADR

sono state classificate “non evitabili”, mentre il 4% è stato ritenuto “evitabile”, cioè prevenibile perché dovuto ad esempio ad un errore nell’uso del farmaco (**Figura 5**). Due ADR “evitabili” su tre erano ricollegabili all’uso dell’imatinib (**Figura 6**). Analizzando l’esito delle ADR, circa il 30% di quelle da imatinib e il 40% di quelle da dasatinib hanno avuto una risoluzione completa, mentre metà delle ADR dovute al nilotinib si sono evolute in un miglioramento della sintomatologia della reazione avversa (**Figura 7**).

Figura 3
Percentuali di segnalazioni per ciascun farmaco appartenente alla classe dei TKI

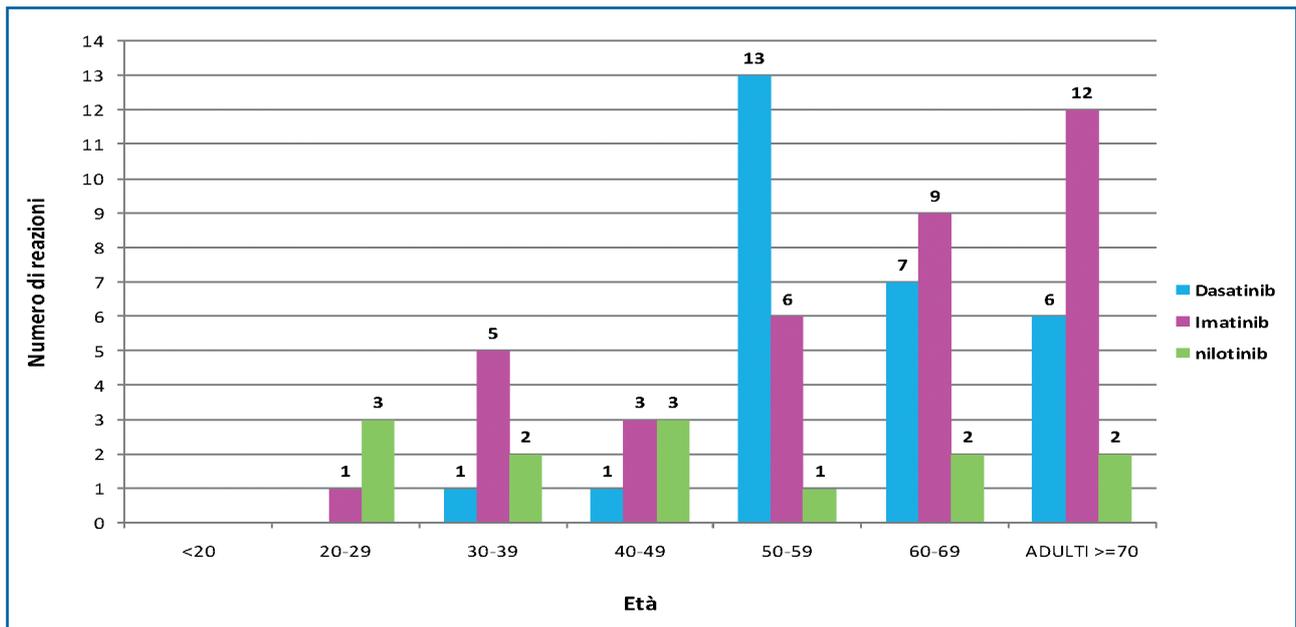
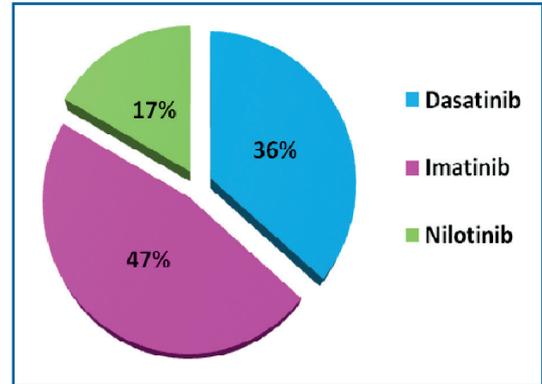
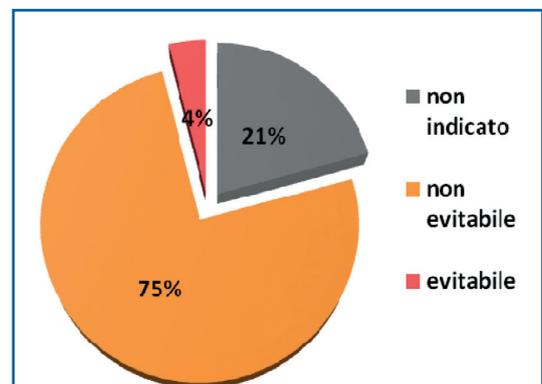


Figura 4 ADR per fasce d’età

Figura 5
Evitabilità delle ADR



Il 68% di tutte le ADR presenti nel database FARMAREL sono state codificate come non gravi: in particolare, il 100% delle ADR da nilotinib, il 64% delle ADR da imatinib e il 57% delle ADR da dasatinib (**Figura 8**).

Analizzando più dettagliatamente la gravità delle ADR, si osserva per il dasatinib che nel 92% dei casi si è resa necessaria l'ospedalizzazione e nell'8% si trattava di una "condizione clinicamente rilevante", cioè casi di reazioni avverse clinicamente importanti che non necessariamente hanno determinato un ricovero. Per l'imatinib, invece, il 58% delle ADR gravi ha condotto all'ospedalizzazione, l'8% ha messo in pericolo la vita del paziente, l'8% ha causato il decesso ed un ulteriore 8% è risultato in una condizione clinicamente rilevante, mentre il 25% ha portato ad invalidità grave o permanente (**Figura 9**).

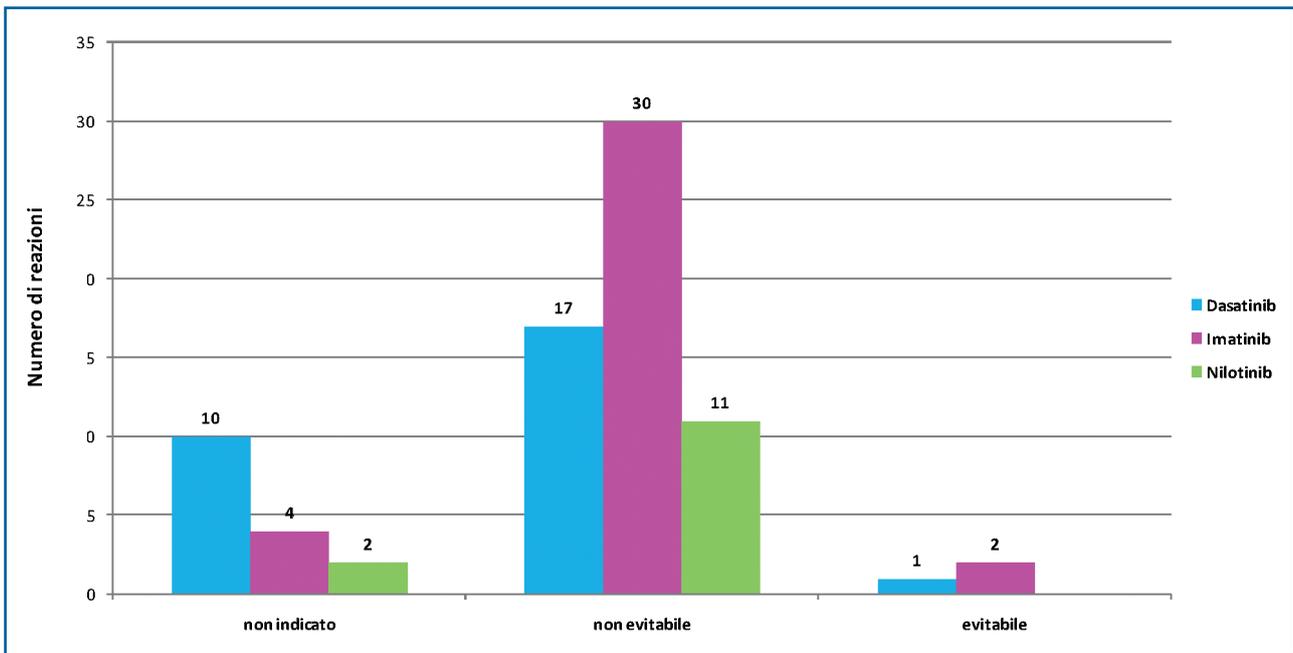


Figura 6 Evitabilità delle ADR per farmaco

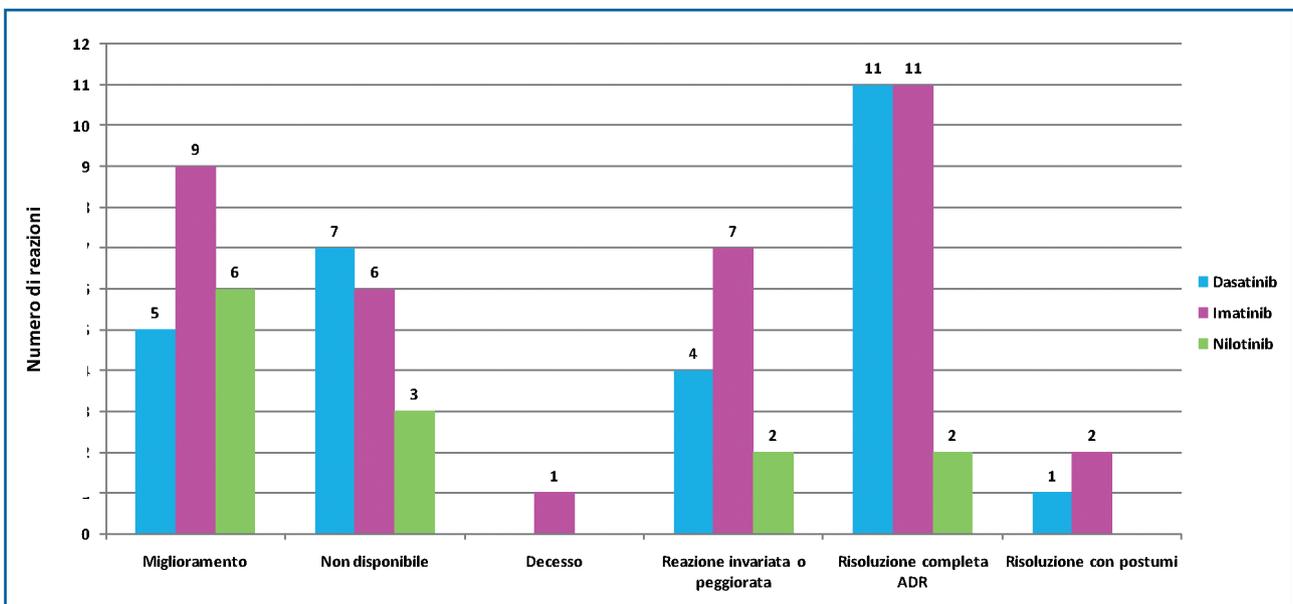


Figura 7 Classificazione delle ADR per esito e per farmaco

Analizzando i *Preferred Terms* (PT), per imatinib si osserva che la percentuale più alta di ADR segnalate riguardava dermatite, amilasi epatica aumentata, edema periorbitale. Dall'analisi dei SOC (*System Organ Class*), si evidenzia invece che il 20% delle ADR era a carico della cute e del tessuto sottocutaneo, il 13% riguardava il tratto gastrointestinale e un ulteriore 13% rientrava nelle patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (**Tabelle 4 e 5**). Il versamento pleurico era presente nel 33% delle ADR da dasatinib, la neutropenia e la polmonite in circa l'8%. Nell'analisi dei SOC, il 49% delle ADR rientrava nella voce patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche, il 13% nelle patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, il 10% nelle patologie del sistema emolinfopoietico (**Tabelle**

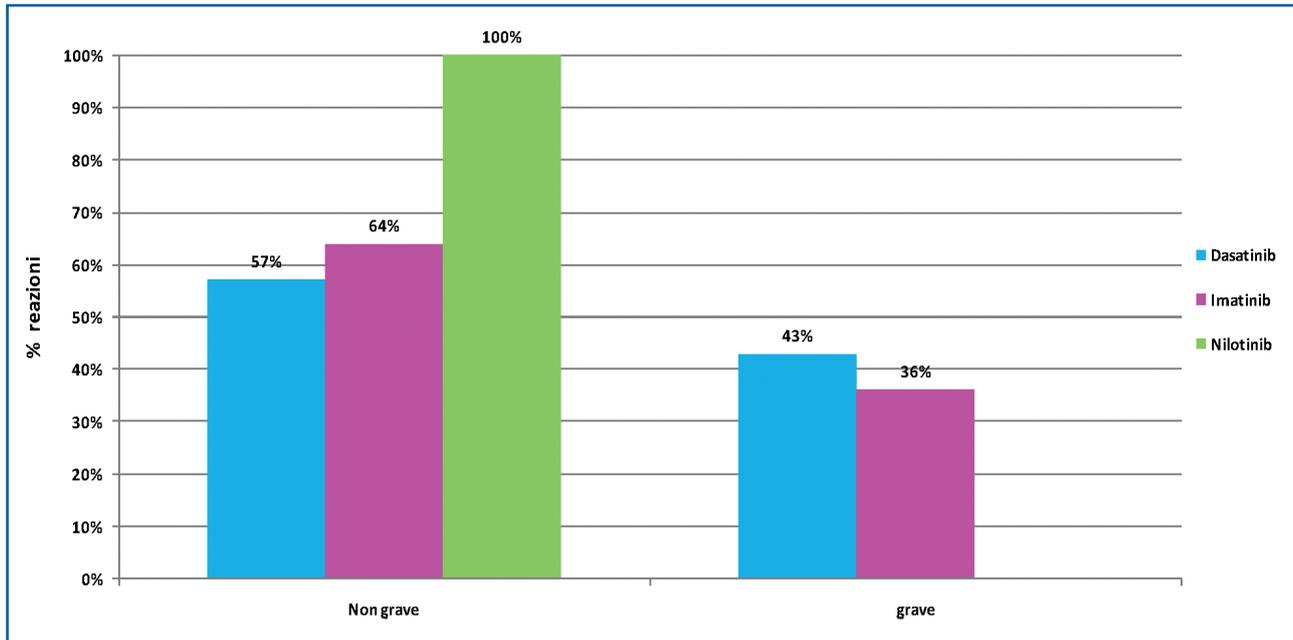


Figura 8 Gravità delle ADR per farmaco

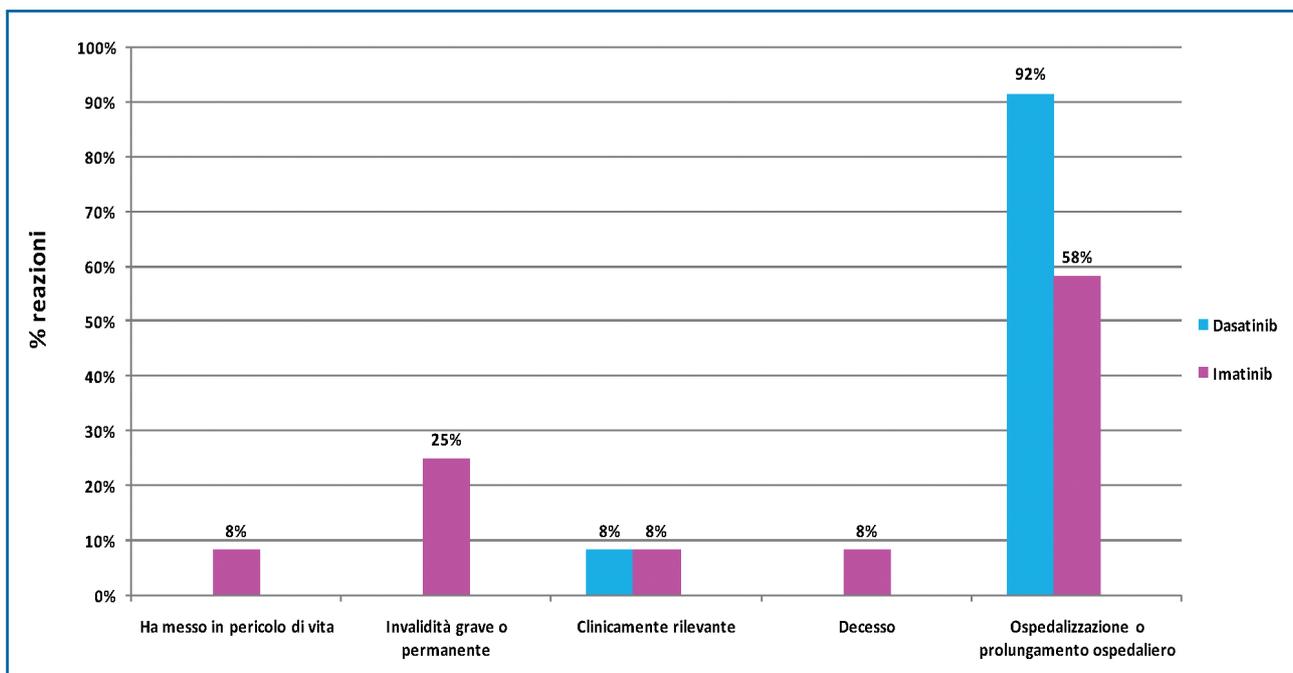


Figura 9 Tipologie di gravità della ADR per farmaco

6 e 7). Infine, per quanto riguarda il nilotinib, il 13% dei PT riguardava il prurito, il 6% l'artralgia, il 6% la cefalea. L'analisi dei SOC mostra che il 31% delle ADR è stato classificato nelle patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, il 13% nelle patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella, un ulteriore 13% nelle patologie gastrointestinali (**Tablelle 8 e 9**).

Eventi avversi segnalati tramite il questionario realizzato "ad hoc"

Sono stati distribuiti e raccolti 103 questionari, di cui 60 provenienti dall'Ospedale Niguarda, 23 dal San Raffaele e 20 da Busto Arsizio. La percentuale di segnalazione per centro è visualizzata nella **Figura 10**.

Una percentuale elevata di pazienti (73,8%) ha dichiarato di aver avuto reazioni avverse, riconducibili all'assunzione di uno dei tre farmaci, nel periodo ottobre 2011 - settembre 2012. La maggior parte delle reazioni avverse riportate (60,2%) erano imputabili all'imatinib, il farmaco più utilizzato (**Figura 11**).

Di contro i pazienti con la maggior prevalenza di reazioni sono risultati quelli trattati con nilotinib, che hanno riportato ADR nel 92,3% dei casi, mentre sono state riportate ADR dal 73,8% degli esposti a imatinib e dal 33,3% degli esposti a dasatinib (**Figura 12**).

Dall'analisi dei questionari emerge una maggiore prevalenza di ADR nel genere femminile, infatti su 42 femmine a cui è stato sottoposto il questionario ben 34 (81%) hanno riferito di aver avuto una ADR, mentre tra i 61 maschi 42 (68,9%) hanno riportato una ADR (**Figura 13**).

Da questo punto in poi l'elaborazione dei dati terrà conto solo dei questionari risultati positivi per ADR. Le ADR da imatinib sono state percentualmente maggiori nelle donne rispetto agli uomini, mentre per il nilotinib la situazione era inversa; per il dasatinib tutti i questionari compilati provengono da uomini (**Figura 14**).

Alla domanda "Ha dovuto modificare il dosaggio del farmaco a causa delle reazioni avverse?" solo una piccola percentuale di pazienti esposti a imatinib e nilotinib ha modificato il dosaggio, mentre delle 2 ADR da dasatinib solo in un caso è stata corretta la dose (**Figura 15**).

Figura 10
Distribuzione dei questionari compilati tra i tre Centri partecipanti

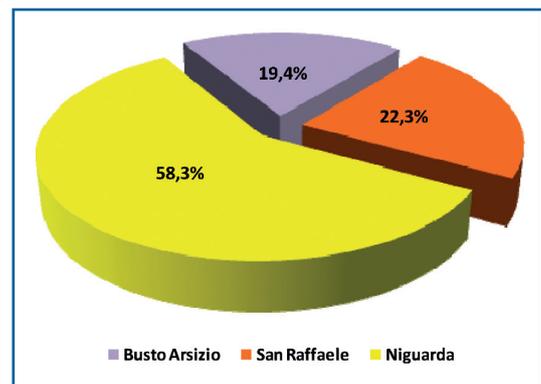
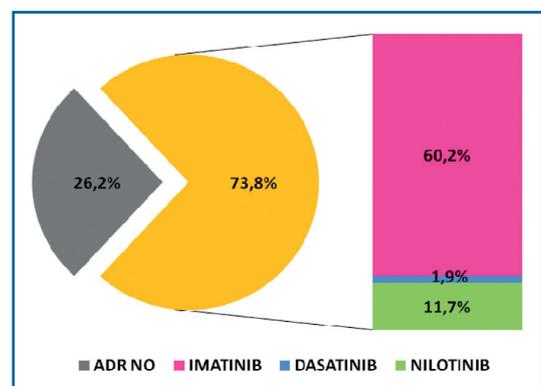


Figura 11
ADR riportate per farmaco



Dalle risposte alla domanda “Ha dovuto sospendere il farmaco a causa delle ADR?” emerge che solo una piccola percentuale di pazienti per imatinib e nilotinib hanno sospeso il farmaco in seguito alle ADR, mentre per il dasatinib si è registrata una sospensione per il 50% (**Figura 16**).

Figura 12
Percentuale di pazienti che hanno riportato ADR, per farmaco

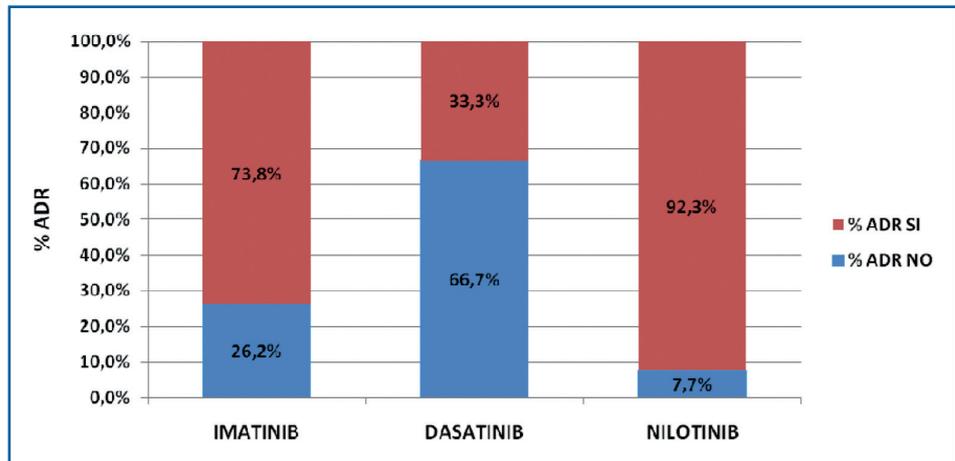


Figura 13
Percentuale di ADR riportate da ciascun sesso

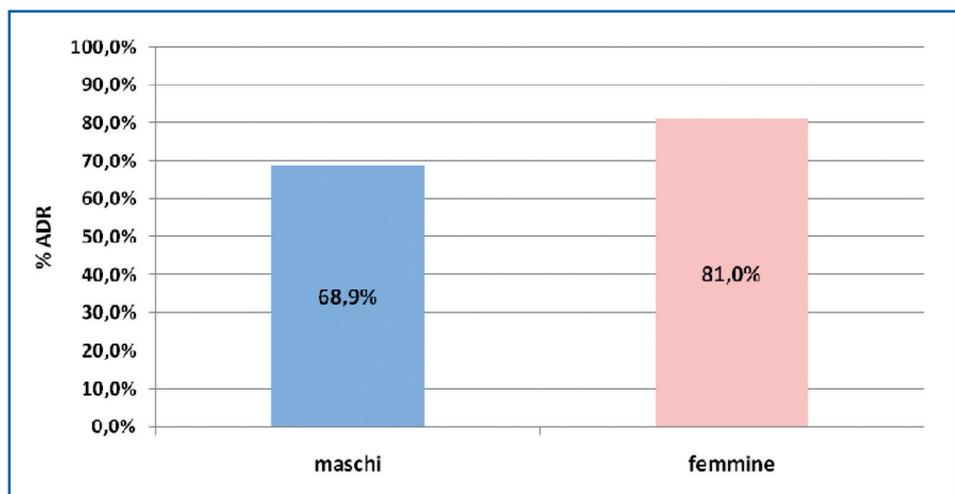
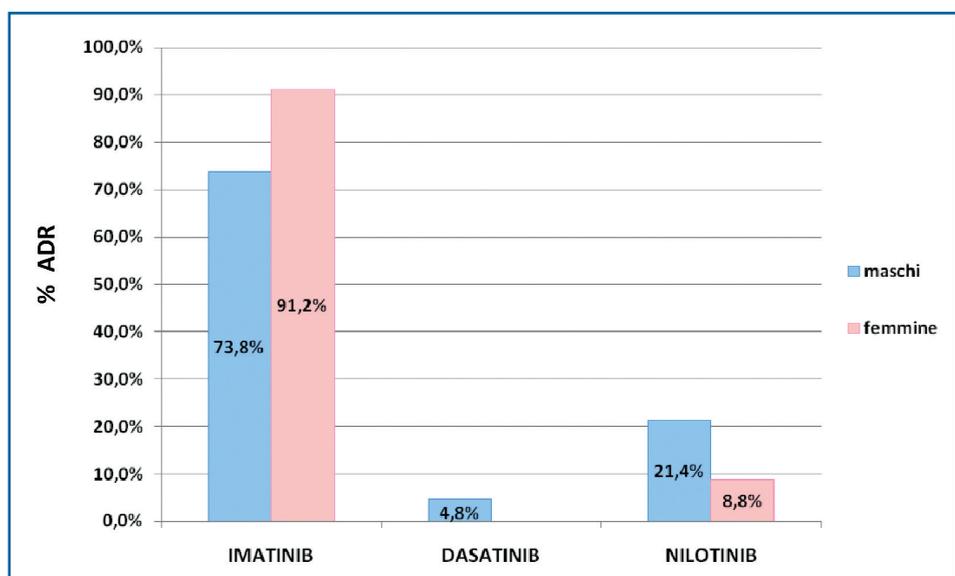


Figura 14
Distribuzione delle segnalazioni di ADR per sesso e farmaco



Dalle risposte alla domanda “Quando si è accorto della reazione avversa, che cosa ha fatto? A chi si è rivolto?” emerge che il punto di riferimento per oltre il 55% dei pazienti è risultato essere lo specialista di riferimento, cioè l’ematologo, mentre solo l’11,8% ne aveva parlato con il medico di medicina generale. Il 2,6% dei pazienti ha sospeso o modificato da solo il farmaco (**Figura 17**).

Molti pazienti hanno riportato nel questionario che, oltre ad assumere uno dei tre TKI, facevano uso anche di altri farmaci per curare patologie croniche; la **Figura 18** descrive questa situazione, presente mediamente nel 50% dei pazienti.

Alla domanda “Ha assunto altri farmaci per correggere le ADR?” i pazienti esposti a imatinib per l’83,9% non hanno assunto farmaci per contrastare la reazione avversa, mentre tra quelli esposti a dasatinib la metà dei pazienti ne ha fatto ricorso (**Figura 19**).

Alcune domande del questionario coinvolgevano la sfera privata ed emotiva della gestione dell’ADR da parte del paziente, per meglio capire come un evento avverso a un farmaco possa influenzare negativamente la qualità e lo stile di vita del paziente. Solo nel 22,4% dei casi la/e ADR hanno alterato la qualità della vita del paziente (**Figura 20**). Le stesse evidenze sono emerse per la domanda “La/e ADR che ha avuto le hanno provocato limitazioni nel suo lavoro?” (**Figura 21**).

Alla domanda “Come giudica complessivamente la gravità delle reazioni avverse che ha manifestato?”, nel 100% dei casi per i pazienti che hanno assunto dasatinib e nilotinib si è trattato di una reazione avversa non grave, mentre per i pazienti esposti a imatinib nel 6,5% dei casi è stata percepita dal paziente come una reazione avversa grave (**Figura 22**).

Alla quindicesima domanda del questionario si chiedeva ai pazienti di barrare con una crocetta le reazioni avverse sperimentate nel periodo ottobre 2011 - settembre 2012, con la possibilità di riportare in un campo aperto altre ADR non previste. Su 76 pazien-

Figura 15

Distribuzione delle risposte alla domanda: “Ha dovuto modificare il dosaggio del farmaco a causa delle reazioni avverse?” per farmaco

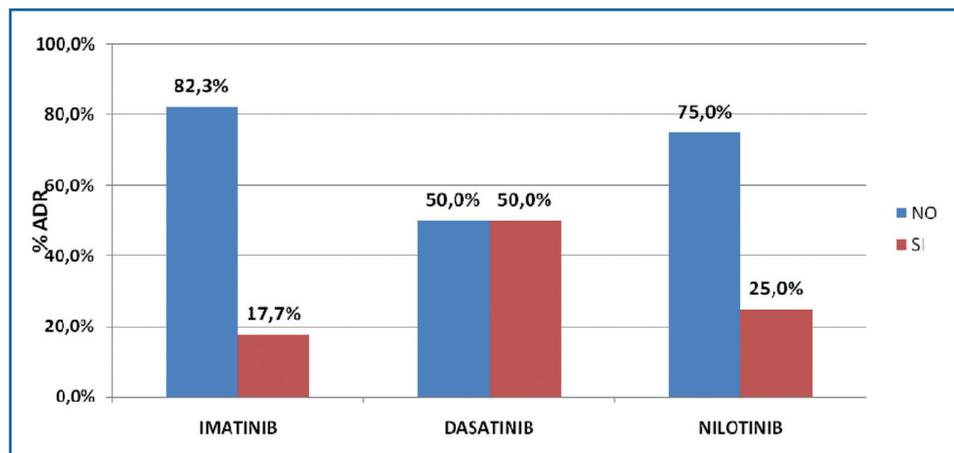
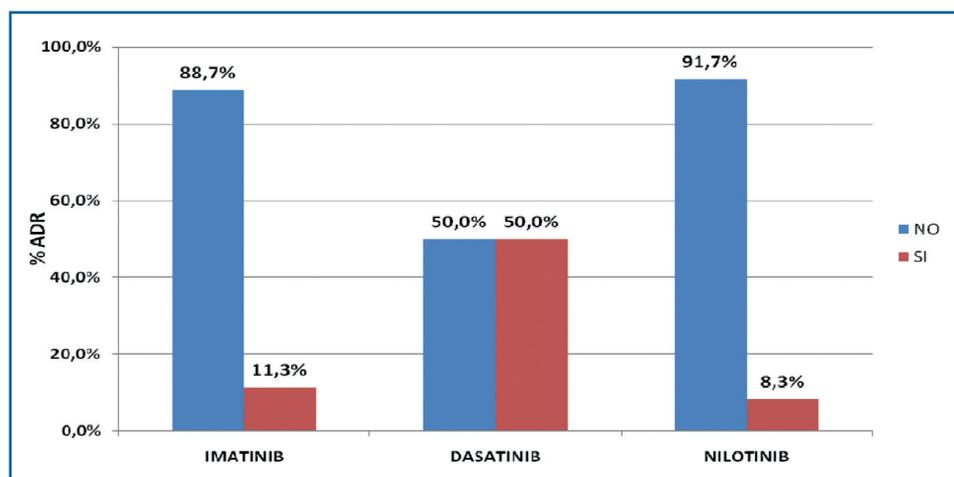


Figura 16

Distribuzione delle risposte alla domanda: “Ha dovuto sospendere il farmaco a causa delle reazioni avverse?” per farmaco



ti che hanno riscontrato un'ADR, 12 hanno riportato nel campo aperto sintomi presenti nei dati di letteratura, ma che nel questionario non erano stati inclusi nell'elenco, quali crampi, dolore muscolare, secchezza cutanea, perdita di peli, secchezza delle fauci, prurito cutaneo, verificatisi nei pazienti in terapia con imatinib. Quindi da una prima analisi dei questionari emerge che non sono state segnalate reazioni avverse "nuove", bensì quelle *listed*.

Figura 17

Distribuzione delle risposte alla domanda: "Quando si è accorto della reazione avversa, che cosa ha fatto?"

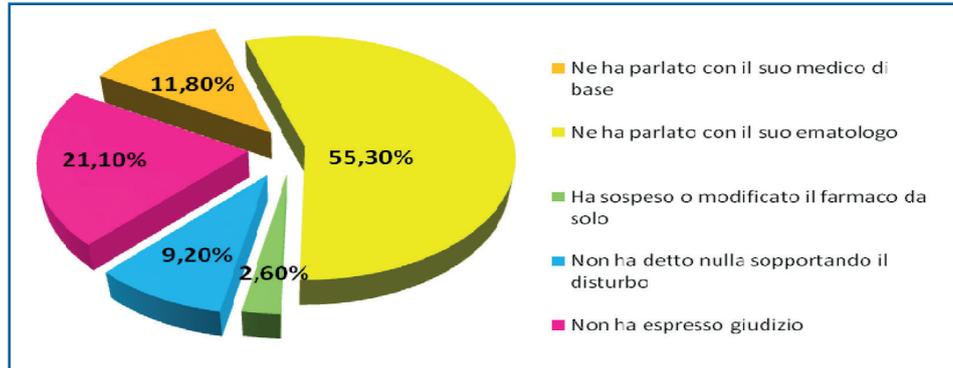


Figura 18

Distribuzione delle risposte alla domanda: " Assume anche altri farmaci, per il trattamento di altre patologie? (es. per la pressione arteriosa, il cuore, il diabete, ecc...)" per farmaco

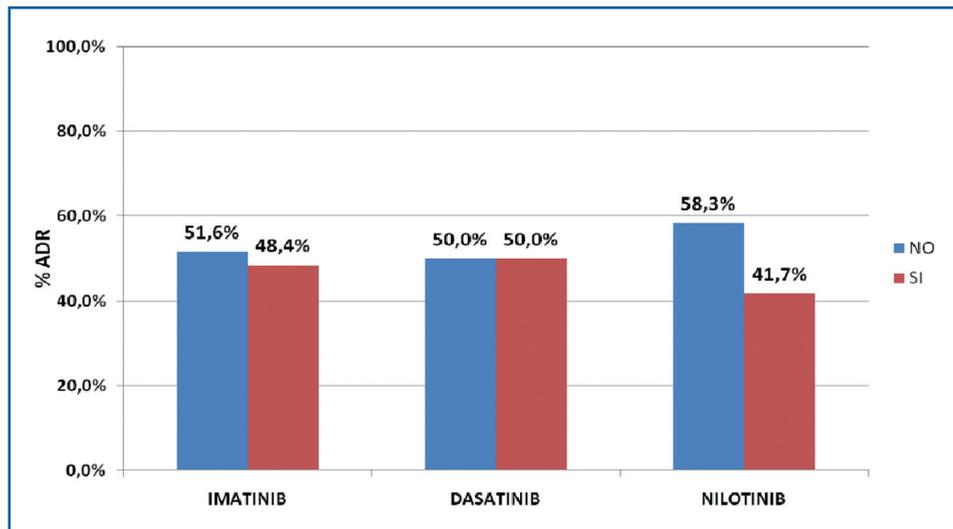
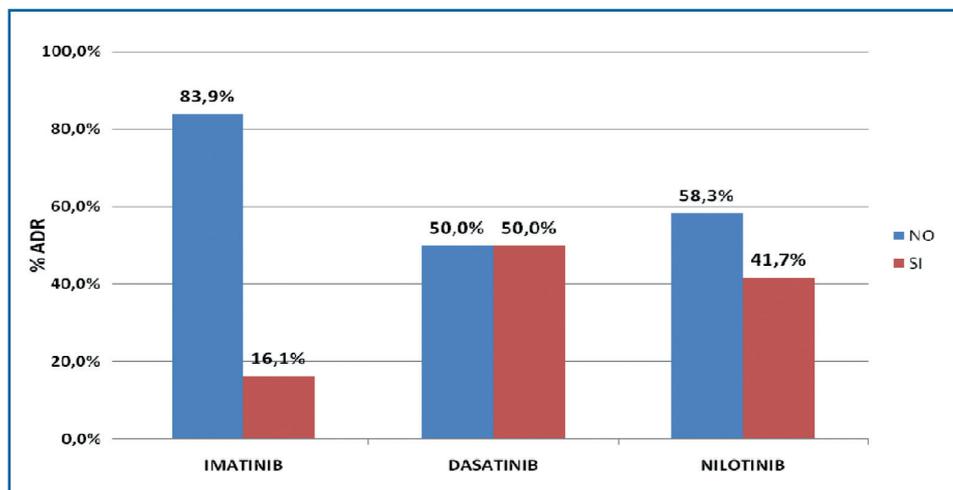


Figura 19

Distribuzione delle risposte alla domanda: " Ha assunto altri farmaci per correggere le ADR?" per farmaco



La **Tabella 4** riporta le reazioni avverse ad imatinib come *Preferred Terms* (PT). Poi a partire dai PT si è risaliti ai rispettivi SOC (**Tabella 5**), utilizzando il dizionario MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). La differenza che si osserva tra i PT e i SOC di FARMAREL e quelli del questionario è dovuta senz'altro alla sottosegnalazione degli eventi avversi non gravi da parte dei professionisti sanitari.

Lo stesso tipo di analisi è stata fatta per il dasatinib, ed è emerso che le principali ADR manifestate dai pazienti sono state affaticamento, stanchezza, dolori articolari rispetto a versamento pleurico, neutropenia e plomonte segnalate nell'ambito di FARMAREL (**Tabella 6**). I principali SOC coinvolti nel questionario sono stati patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo, e solo al quinto posto si ritrovano le patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (**Tabella 7**), pur rappresentate da un 33,3% di versamento pleurico nella classifica dei PT FARMAREL. Questo dato ancora una volta si spiega tenendo conto del fatto che il

Figura 20
Distribuzione delle risposte alla domanda: " Le reazioni avverse che ha avuto, hanno influenzato negativamente la sua qualità di vita e il suo stile di vita?" per farmaco

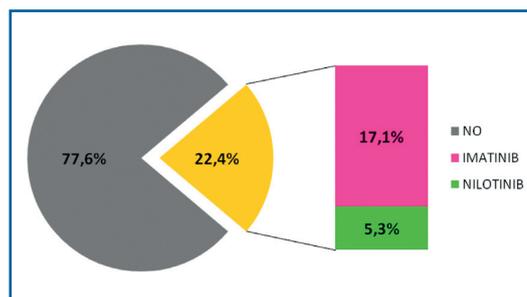


Figura 21
Distribuzione delle risposte alla domanda: " Le reazioni avverse che ha avuto le hanno provocato limitazioni nel suo lavoro?" per farmaco

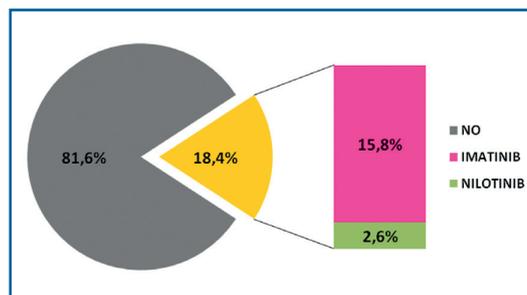


Figura 22
Distribuzione delle risposte alla domanda: " Come giudica complessivamente la gravità delle reazioni avverse che ha manifestato?" per farmaco

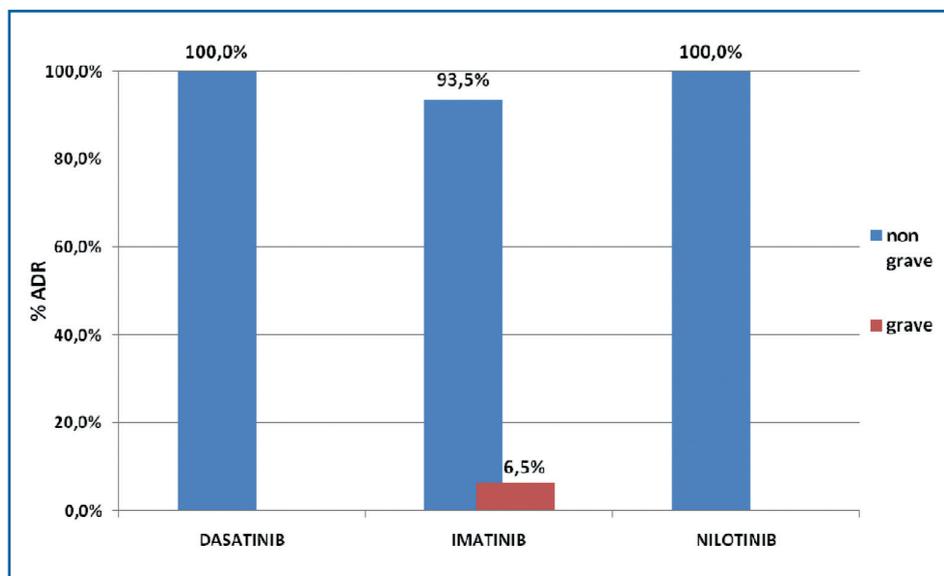


Tabella 4 Confronto tra FARMAREL e questionario per i *Preferred Terms* delle ADR da imatinib

PT FARMAREL	%	PT Questionario	%
1 Dermatite	7,4%	Dolori articolari	8,1%
2 Amilasi ematica aumentata	5,6%	Stanchezza	6,8%
3 Edema periorbitale	5,6%	Affaticamento	6,4%
4 Lipasi aumentata	5,6%	Aumento di peso	6,4%
5 Ritenzione di liquidi	5,6%	Gonfiore gambe	5,8%
6 Astenia	3,7%	Ritenzione idrica	5,4%
7 Cancro antigene 19-9 aumentato	3,7%	Diarrea	5,1%
8 Diarrea	3,7%	Crampi	3,7%
9 Mialgia	3,7%	Edema periorbitale	3,7%
10 Nausea	3,7%	Congiuntivite	3,7%
11 Cancro dell'uretere	1,9%	Reflusso gastroesofageo	3,4%
12 Capogiro	1,9%	Nausea	3,1%
13 Carcinoma a cellule di transizione della vescica	1,9%	Infiammazione articolazioni	3,1%
14 Carcinoma spinocellulare	1,9%	Ansia	3,1%
15 Colite ulcerativa	1,9%	Insonnia	3,1%
16 Dolore muscoloscheletrico	1,9%	Lacrimazione	2,7%
17 Dolore toracico	1,9%	Secchezza oculare	2,4%
18 Eczema	1,9%	Mal di testa	2,4%
19 Edema	1,9%	Eruzioni cutanee	2,4%
20 Edema della faccia	1,9%	Gastrite	2,4%
21 Edema periferico	1,9%	Dolori addominali	2,0%
22 Ematuria	1,9%	Visione offuscata	1,7%
23 Epatotossicità	1,9%	Dispnea	1,7%
24 Eruzione cutanea	1,9%	Eccessiva sudorazione	1,4%
25 Fotofobia	1,9%	Capogiro	1,0%
26 Iperidrosi	1,9%	Tosse	1,0%
27 Ittero epatocellulare	1,9%	Dolore toracico	1,0%
28 Lacrimazione aumentata	1,9%	Stipsi	1,0%
29 Leucemia mieloide cronica	1,9%	Colite	1,0%
30 Malessere	1,9%	Dolore muscolare	0,7%
31 Metrorragia	1,9%	Alterazioni del gusto	0,7%
32 Mielofibrosi	1,9%	Dermatite	0,7%
33 Neutropenia	1,9%	Febbre	0,7%
34 Pemfigoide	1,9%	Secchezza cutanea	0,3%
35 Prurito	1,9%	Secchezza mucosa orale	0,3%
36 Sincope	1,9%	Aumento dell'appetito	0,3%
37 Stomatite	1,9%	Calo della vista	0,3%
38 Vomito	1,9%	Vomito	0,3%
39		Emorragie	0,3%
40		Aumento della minzione	0,3%

versamento pleurico è un evento avverso grave e pertanto prontamente segnalato dai sanitari. Invece, attraverso il questionario sono emersi per lo più eventi avversi non gravi. Occorre anche precisare che è stato raccolto un numero esiguo di questionari con eventi avversi da dasatinib. Infine, per quanto riguarda nilotinib, l'analisi dei *Preferred Terms* vede ai primi posti ADR quali stanchezza, affaticamento, eruzioni cutanee, vs prurito, artralgia e cefalea da FARMAREL (**Tabella 8**).

L'analisi per SOC vede invece ai primi posti le patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, le patologie gastrointestinali, le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, per quanto riguarda il questionario vs le patologie della cute, dell'apparato riproduttivo e della mammella e le patologie gastrointestinali (**Tabella 9**).

Segnalazioni inserite, tramite FARMAREL, nel periodo ottobre 2011-settembre 2012, nei tre ospedali di Niguarda, San Raffaele, Busto Arsizio

Le segnalazioni di ADR inserite tramite il progetto FARMAREL nei tre ospedali che hanno preso parte al progetto sul questionario nel periodo ottobre 2011 - settembre

Tabella 5 Confronto tra FARMAREL e il questionario per i *System Organ Class* delle ADR da imatinib

SOC FARMAREL	%	SOC questionario	%
1 Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	20,4%	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	20,7%
2 Patologie gastrointestinali	13,0%	Patologie gastrointestinali	18,6%
3 Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	13,0%	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	15,6%
4 Esami diagnostici	11,1%	Patologie dell'occhio	14,6%
5 Disturbi del metabolismo e della nutrizione	9,3%	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	12,2%
6 Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	9,3%	Disturbi psichiatrici	6,1%
7 Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	5,6%	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	4,7%
8 Patologie dell'occhio	5,6%	Patologie del sistema nervoso	4,1%
9 Patologie del sistema nervoso	3,7%	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2,7%
10 Patologie epatobiliari	3,7%	Patologie vascolari	0,3%
11 Patologie del sistema emolinfopoietico	1,9%	Patologie renali e urinarie	0,3%
12 Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1,9%		
13 Patologie renali e urinarie	1,9%		

Tabella 6 Confronto tra FARMAREL e questionario per i *Preferred Terms* delle ADR da dasatinib

PT FARMAREL	%	PT questionario	%
1 Versamento della pleura	33,3%	Affaticamento	12,5%
2 Neutropenia	7,7%	Stanchezza	12,5%
3 Polmonite	7,7%	Dolori articolari	12,5%
4 Edema	5,1%	Lacrimazione	12,5%
5 Astenia	2,6%	Dispnea	12,5%
6 Colite	2,6%	Eruzioni cutanee	12,5%
7 Danno renale	2,6%	Dermatite	12,5%
8 Diarrea	2,6%	Colite	12,5%
9 Dispnea da sforzo	2,6%		
10 Edema gravitazionale	2,6%		
11 Esantema papulare	2,6%		
12 Incremento del DNA dell'epatite B	2,6%		
13 Infarto miocardico acuto	2,6%		
14 Infezione di ferita da Pseudomonas	2,6%		
15 Insufficienza cardiaca	2,6%		
16 Iperpiressia	2,6%		
17 Iperensione polmonare	2,6%		
18 Massa della faringe	2,6%		
19 Stomatite	2,6%		
20 Transaminasi aumentate	2,6%		
21 Trombocitopenia	2,6%		
22 Vertigine	2,6%		

2012 sono state solamente tre (**Tabella 10**); tuttavia il progetto è stato interrotto per un anno per problemi di finanziamenti e a settembre 2012 era ripartito da appena quattro mesi. Inoltre era stato cambiato anche l'applicativo in cui inserire le segnalazioni, il che ha fortemente rallentato la ripresa dei lavori.

Contributo del progetto FARMAREL al database dell'AIFA

La banca dati AIFA (Rete Nazionale di Farmacovigilanza, RNF), nel periodo ottobre 2011 - settembre 2012, escludendo i dati provenienti dalla letteratura, ha registrato ben 26 segnalazioni da imatinib, 83 segnalazioni da dasatinib e 46 segnalazioni da

Tabella 7 Confronto tra FARMAREL e questionario per i *System Organ Class* delle ADR da dasatinib

SOC FARMAREL	%	SOC questionario	%
1 Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	48,7%	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	25,0%
2 Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	12,8%	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	25,0%
3 Patologie del sistema emolinfopoietico	10,3%	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	12,5%
4 Patologie gastrointestinali	7,7%	Patologie dell'occhio	12,5%
5 Esami diagnostici	5,1%	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	12,5%
6 Patologie cardiache	5,1%	Patologie gastrointestinali	12,5%
7 Infezioni ed infestazioni	2,6%		
8 Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	2,6%		
9 Patologie dell'orecchio e del labirinto	2,6%		
10 Patologie renali e urinarie	2,6%		

Tabella 8 Confronto tra FARMAREL e questionario per i *Preferred Terms* delle ADR da nilotinib

PT FARMAREL	%	PT questionario	%
1 Prurito	12,5%	Stanchezza	8,5%
2 Artralgia	6,3%	Affaticamento	7,0%
3 Cefalea	6,3%	Eruzioni cutanee	7,0%
4 Costipazione	6,3%	Dolori articolari	5,6%
5 Depressione	6,3%	Aumento di peso	5,6%
6 Dermatite	6,3%	Stipsi	5,6%
7 Diabete mellito	6,3%	Diarrea	4,2%
8 Dolore mammario	6,3%	Infiammazione articolazioni	4,2%
9 Eritema	6,3%	Secchezza oculare	4,2%
10 Eruzione cutanea generalizzata	6,3%	Capogiro	4,2%
11 Ginecomastia	6,3%	Febbre	4,2%
12 Iperbilirubinemia	6,3%	Dolori addominali	2,8%
13 Leucemia mieloide cronica	6,3%	Ritenzione idrica	2,8%
14 Malattia occlusiva di arteria periferica	6,3%	Gonfiore gambe	2,8%
15 Pancreatite	6,3%	Mal di testa	2,8%
16		Ansia	2,8%
17		Alterazioni del gusto	2,8%
18		Eccessiva sudorazione	2,8%
19		Colite	2,8%
20		Perdita di peli	1,4%
21		Secchezza delle fauci	1,4%
22		Prurito cutaneo	1,4%
23		Nausea	1,4%
24		Edema periorbitale	1,4%
25		Visione offuscata	1,4%
26		Lacrimazione	1,4%
27		Insonnia	1,4%
28		Dermatite	1,4%
29		Gastrite	1,4%
30		Infezioni	1,4%
31		Reflusso gastroesofageo	1,4%

nilotinib. La Regione Lombardia è stata la prima regione in Italia a segnalare reazioni avverse da imatinib, dasatinib e nilotinib nella RNF: oltre il 50% di tutte le segnalazioni da imatinib pervenute all'AIFA, nel periodo ottobre 2011-settembre 2012 proviene dalla Regione Lombardia e il 38,5% dalle strutture sanitarie lombarde coinvolte nel progetto FARMAREL (**Tabella 11**).

Tabella 9 Confronto tra FARMAREL e questionario per i *System Organ Class* delle ADR da nilotinib

	SOC FARMAREL	%	SOC questionario	%
1	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	31,3%	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	22,5%
2	Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	12,5%	Patologie gastrointestinali	21,1%
3	Patologie gastrointestinali	12,5%	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	14,1%
4	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	6,3%	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	9,9%
5	Disturbi psichiatrici	6,3%	Patologie del sistema nervoso	9,9%
6	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	6,3%	Patologie dell'occhio	8,5%
7	Patologie del sistema nervoso	6,3%	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	8,5%
8	Patologie epatobiliari	6,3%	Disturbi psichiatrici	4,2%
9	Patologie vascolari	6,3%	Infezioni ed infestazioni	1,4%
10	Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	6,3%		

Tabella 10 Schede di segnalazione inserite dai centri (Niguarda e San Raffaele) nel periodo ottobre 2011-settembre 2012 e che hanno anche partecipato al progetto sul questionario

Centro	Data reazione	Età	Sesso	Gravità	Esito	Farmaco	PT_name	SOC_name	Evitabilità
San Raffaele	16-giu-2011	35	M	Nessuna	Reazione invariata o peggiorata	Imatinib	Iperidrosi	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	no
San Raffaele	24-feb-2012	57	M	Nessuna	Risoluzione completa ADR	Dasatinib	Edema Versamento della pleura Edema gravitazionale	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	si
Niguarda	20-dic-2011	60	M	Ospedalizzazione o prolungamento ospedaliero	Miglioramento	Imatinib	Cancro antigene 19-9 aumentato Lipasi aumentata Amilasi ematica aumentata	Esami diagnostici	non so

Tabella 11 Segnalazioni AIFA, segnalazioni FARMAREL e segnalazioni Lombardia per farmaco nel periodo ottobre 2011- settembre 2012.

Farmaco	Segnalazioni AIFA	Segnalazioni Lombardia	% Segnalazioni Lombardia	Segnalazioni FARMAREL	% Segnalazioni FARMAREL
Dasatinib	83	25	30,1%	12	14,5%
Imatinib	26	14	53,8%	10	38,5%
Nilotinib	46	14	30,4%	14	30,4%

Discussione

Dall'analisi dei dati si evidenzia che in entrambi i progetti (FARMAREL e questionario) sono numericamente maggiori le segnalazioni da imatinib, evidenza che deriva da una prevalenza d'uso più alta rispetto agli altri due farmaci, essendo questa molecola di prima scelta nel trattamento della LMC, e non da una sua maggiore tossicità.

Il 4% delle ADR riportate in FARMAREL sono state ritenute dai segnalatori evitabili quindi prevenibili da parte dei sanitari. Il 32% delle ADR erano gravi; il 92% delle segnalazioni da dasatinib riportano l'ospedalizzazione o il prolungamento del ricovero. Secondo il giudizio dei pazienti, così come emerge dall'analisi dei questionari, il 100% delle ADR da dasatinib e nilotinib non erano gravi, mentre solo una piccolissima percentuale di ADR da imatinib sono state ritenute gravi dai pazienti stessi. Sempre dai questionari emerge che le ADR da imatinib si sono presentate maggiormente nel sesso femminile, quelle da nilotinib nel sesso maschile, mentre per il dasatinib non è stata

possibile una valutazione, poiché a compilare il questionario sono stati soli uomini. Le ADR da imatinib e dasatinib aumentano con l'aumentare dell'età del paziente, crescendo dai sessanta anni in su. Il questionario mostra un'alta permanenza dei pazienti in terapia nonostante gli eventi avversi ad essa correlati (ad esempio solo l'11,3% dei pazienti che hanno presentato un'ADR da imatinib sono stati costretti a sospendere il farmaco). Emerge inoltre che il punto di riferimento per più della metà dei pazienti è l'ematologo, e che solo in una minoranza dei casi il paziente, a causa dell'ADR, si è autosospeso il farmaco o comunque ha ne modificato autonomamente il dosaggio. In più della metà dei casi i pazienti che hanno dichiarato l'evento avverso hanno fatto ricorso a un ulteriore farmaco per correggere la sintomatologia (cascata prescrittiva), il che determina un disagio e in molti casi anche un costo aggiuntivo per il Sistema Sanitario Nazionale. Ad esempio, il prurito da nilotinib, frequente nelle prime settimane di terapia, può richiedere antistaminici e brevi cicli di steroidi (prednisona 20-25 mg/die per 3-4 giorni, poi interrotto a scalare), gli eventi avversi gastrointestinali antiemetici e antidiarroici (loperamide) e la ritenzione idrica l'uso di diuretici. Nausea e vomito, comunemente associati all'uso di imatinib, sono dovuti all'irritazione locale provocata dal farmaco e possono essere controllati assumendo imatinib con il cibo [13]. Se necessario, la nausea può essere ben controllata con farmaci anti-nausea (es. proclorperazina). La diarrea può scaturire da un'irritazione locale del tratto intestinale poiché i TKI sono largamente escreti con le feci, o può essere dovuta ad inibizione delle tirosin-chinasi nelle cellule che regolano la motilità intestinale. Farmaci antidiarroici possono fornire sollievo ai pazienti sintomatici. Un'altra importante evidenza riguarda i farmaci concomitanti, assunti dalla metà dei pazienti coinvolti nelle ADR; potrebbe essere quindi interessante approfondire questo aspetto per capire se alla base delle ADR verificatesi possa esserci una interazione farmacologica.

Dalla valutazione comparativa tra i questionari e FARMAREL sono emersi altri elementi molto importanti. Le ADR che maggiormente hanno influenzato negativamente lo stile di vita e l'attività lavorativa riguardano per lo più l'imatinib. Al primo posto dei PT riportati in FARMAREL vi è il versamento della pleura (33,3%), che è un evento avverso grave e pertanto prontamente segnalato dal personale sanitario. Nell'elaborazione dei questionari troviamo il SOC patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche soltanto al quinto posto. Analizzando i SOC nei questionari per imatinib troviamo al terzo posto le patologie del sistema muscoloscheletrico e quindi i crampi e i dolori muscolari, eventi ben conosciuti e frequenti, ma che gli ematologi segnalano scarsamente. Per il nilotinib, l'analisi dei SOC provenienti dal questionario posiziona le patologie della cute con una percentuale del 14,1% solo al terzo posto, le patologie gastrointestinali al secondo (21,1%) e le patologie sistemiche al primo (22,5%); al contrario in FARMAREL, le patologie della cute sono al primo posto. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che molti dei PT che rientrano in questo SOC sono riferiti ad ADR che si verificano all'inizio della terapia; inoltre nilotinib è da poco presente in commercio e vi è una maggiore attenzione sulla sua sicurezza che ha portato a segnalare maggiormente questa tipologia di evento. Per il dasatinib le analisi rivelano risultati alquanto contrastanti tra database FARMAREL e questionario, ma ciò deriva dal fatto che solo due pazienti hanno segnalato un'ADR per questo farmaco.

Confrontando numericamente le segnalazioni ottenute attraverso il questionario con quelle provenienti dai tre ospedali coinvolti registrate in FARMAREL, nel periodo ottobre 2011 - settembre 2012, si nota che solo tre casi tra tutti quelli riportati dai pazienti erano già stati segnalati dai professionisti sanitari. Emerge quindi un'importante evidenza di sottosegnalazione degli eventi avversi da imatinib, dasatinib e nilotinib; da sottolineare che gli ultimi due farmaci sono tutt'ora presenti nella lista di monitoraggio intensivo dell'AIFA.

Nonostante nella regione Lombardia sia stato promosso il progetto di farmacovigilanza attiva FARMAREL, molte segnalazioni che potrebbero essere inserite nella RNF in realtà non vengono riportate. La spiegazione più probabile è che i sanitari tendono a segnalare per lo più quelle reazioni avverse gravi che mettono a repentaglio la vita del paziente, che ne provocano l'ospedalizzazione o la sospensione della terapia, tralasciando quelle meno gravi, che d'altra parte sono percepite dai pazienti perché ne influ-

enzano negativamente la qualità di vita. Eppure se si analizzano i dati AIFA, scaturisce che una buona percentuale delle segnalazioni che confluiscono nella rete provengono proprio dal progetto FARMAREL, che quindi senz'altro ha contribuito in maniera decisiva all'incremento delle segnalazioni lombarde e italiane.

Con la nuova normativa, entrata in vigore nell'estate 2012, si è tenuti a segnalare anche gli eventi avversi non gravi e quindi la discordanza tra i risultati del progetto e quelli del questionario potrebbe ridursi in futuro. In ogni caso rimane molto lavoro da fare nell'attività di reporting, anche a prescindere dagli adempimenti normativi, per arrivare a una stima più realistica della frequenza con cui queste ADR si manifestano. Inoltre, tutte le informazioni che emergeranno dalla segnalazione potranno contribuire all'aggiornamento dell'RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) di ciascun farmaco.

Conclusioni

Da questo studio emerge una importante sottosegnalazione. Le cause sono molteplici, dalla mancanza di tempo, alla scarsa conoscenza della legge. Uno degli ostacoli più forti alla segnalazione è l'atteggiamento di diversi ematologi di prendere in considerazione gli eventi avversi come "inevitabili effetti" di trattamenti salva-vita e di conseguenza "inutili a riferire". Tuttavia, per ottenere una valutazione più completa circa il profilo di rischio/beneficio di un farmaco è necessario "segnalare".

L'esperienza del progetto FARMAREL è stata senz'altro positiva, perché in Lombardia ha portato ad un aumento delle segnalazioni, anche se il loro numero rimane basso quando confrontato con gli eventi che quotidianamente si verificano e che vengono correttamente riportate dai pazienti ai medici, anche se poi quest'ultimi non trasferiscono l'informazione all'AIFA tramite la rete.

Bibliografia

- [1] Cortes J, Kantarjian H. Advanced-phase chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol.* 2003; 40:79-86.
- [2] Kantarjian HM, Talpaz M, Giles F, et al. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Ann Intern Med.* 2006; 145:913-923.
- [3] Group CMLTC. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89:1616-1620
- [4] Guilhot F, Druker B, Larson RA, et al. High rates of durable response are achieved with imatinib after treatment with interferon alpha plus cytarabine: results from the International Randomized Study of Interferon and ST1571 (IRIS) trial. *Haematologica* 2009; 94:1669-75
- [5] Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109; 2303-9.
- [6] Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood.* 2007; 109:3207-3213.
- [7] Pinilla-Ibarz J, Cortes J, Mauro MJ. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: definitions and clinical implications. *Cancer.* 2011; 117:688-97.
- [8] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348:994-1004.
- [9] www.cifav.it/res/download/schedepdf/54_rcp.pdf (pag 14; 15; 10)
- [10] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348:994-1004.
- [11] Il *comunicato* Bristol-Myers Squibb consultabile all'indirizzo: <http://news.bms.com/press-release/rd-news/fda-approves-us-product-labeling-update-sprycel-dasatinib-include-three-year-f&t=635079203029933788>
- [12] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012; 26:2197-203.
- [13] Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patient with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1637-47.



Come affrontare un audit interno al sistema di farmacovigilanza: preparazione, responsabilità e conduzione

Vidello Ambra, Lazzarini Luigi

Sanofi Italia

PAROLE CHIAVE

Pharmacovigilance Internal Audit
Pharmacovigilance Systems
MAHs
Inspection

Abstract

Inspective activities of Regulatory Bodies over Pharmaceutical companies Pharmacovigilance Systems (PMS) increased gradually during the last decade and, as well it has increased the internal Audit that companies uses for both complying to regulatory requests and for establishing an internal system effectiveness and readiness for inspections.

We undertook a short review of the internal Audits requirements and operations together with the review of the preparation and of all other phases seen from the Auditees point of view. The value of the internal Audit is dual: in fact, it is not only an effective tool for preparing an inspection, but also a diagnostic tool for assuring a correct management and a good efficacy of the PMS.

Introduzione

Negli ultimi anni, in particolare dopo l'emergere di problemi legati alla sicurezza di alcune classi di farmaci (es. statine, Vioxx®, Mediator®) in alcuni paesi dell'Unione Europea e degli Stati Uniti, è cresciuta la pressione del pubblico e dei media verso le Autorità regolatorie per migliorare il monitoraggio sulla sicurezza dei farmaci e per aumentare la valutazione critica del profilo di safety in tutto il loro ciclo di vita. Soprattutto in Unione Europea (UE), questi sforzi delle Autorità regolatorie hanno avuto come risultato un incremento delle revisioni del rapporto rischio/beneficio di nuovi farmaci e in numerosi casi la rivalutazione di medicinali - o di intere classi - per quanto concerne la sicurezza.

Nel settore farmaceutico, questa pressione ha trovato applicazione nel nuovo regolamento UE che rafforza il ruolo delle ispezioni interne al sistema di farmacovigilanza (FV) delle aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) da parte delle Autorità regolatorie. A tutti gli effetti ciò si è concretizzato in un'aumentata importanza dell'Audit interno condotto dagli stessi titolari. Esso è diventato sempre più simile ad un'ispezione esterna, con lo scopo non di replicare, ma di valutare la solidità e l'efficacia di un sistema che è percepito dalle società farmaceutiche come un sistema di monitoraggio di prevenzione dei rischi, la cui efficacia è strategica per la tutela del patrimonio aziendale.

Ispezione e Audit sono molto diversi nei loro significati, anche se obiettivo finale e tecniche di realizzazione possono essere condivise. Si assuma comunque che anche

Corrispondenza: Ambra Vidello, e-mail: ambravidello@yahoo.it

gli stessi Audit interni sono a loro volta oggetto di ispezione, in quanto parte essenziale del sistema. Le ispezioni di farmacovigilanza sono condotte da ispettori delle Autorità Competenti (CA) degli Stati membri al fine di garantire che i titolari dell'autorizzazione stiano adempiendo ai loro obblighi normativi.

La prima comparsa nei regolamenti UE di qualsiasi riferimento all'Audit interno di un sistema di farmacovigilanza è stato nel 2001 con un documento rilasciato dal CPMP (ora CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) "*Compliance on Pharmacovigilance Regulatory Obligations*" [1]. Non a caso in questo documento troviamo anche la prima definizione dei requisiti del sistema di farmacovigilanza. Da allora e dalla recente applicazione della Direttiva 2010/84/EU [2] e della *Commission Implementing Regulation 520/2012* [3], l'Audit interno al sistema di farmacovigilanza è diventato di per sé un elemento importante del sistema di qualità relativo alla gestione della farmacovigilanza. In base alla regolamentazione, "*The marketing authorization holder shall perform a regular Audit of his Pharmacovigilance system*" [4] e "*Risk-based Audits of the quality system shall be performed at regular intervals to ensure that the quality system complies with the quality system requirements set out in Articles 8, 10, 11 and 12 and to determine its effectiveness. Those Audits shall be conducted by individuals who have no direct involvement in or responsibility for the matters or processes being Audited*" [5], per i titolari AIC è necessario dotarsi di un sistema di Audit interni che permetta la valutazione del proprio sistema di farmacovigilanza in rapporto a:

- requisiti del sistema di qualità;
- obblighi normativi;
- requisiti interni e locali.

In realtà questo non è solo un obbligo normativo, ma è anche una metodologia utile per identificare qualsiasi processo o settore che potrebbe essere a rischio normativo/ di ispezione. I titolari di AIC, in particolare quelli con organizzazioni complesse e geograficamente distribuite, hanno quindi disegnato i propri sistemi di Audit interni su misura per la loro organizzazione e li utilizzano per monitorare le diverse componenti dei loro sistemi (processi centrali, affiliati locali, subappaltatori, fornitori di servizi, ecc.), applicando una frequenza differenziata e adattata al loro controllo in base a una *risk evaluation*.

Per la formazione di un efficace processo di comunicazione e per la valutazione della presenza di punti o processi deboli del sistema vengono poi applicati approcci più sofisticati, come la *mock inspection* (ispezioni simulate) e la *inspection readiness* (preparazione di Ispezioni regolatorie), per poi agire con azioni preventive mirate o riallocare risorse necessarie per rendere più robusto il sistema.

Considerando sia la letteratura relativamente limitata dedicata agli Audit interni ai sistemi di farmacovigilanza che la complessità di tali sistemi che si interfacciano con la maggior parte delle divisioni della aziende farmaceutiche, ma anche la crescente attenzione riservata dai titolari di AIC agli Audit interni, si è deciso di razionalizzare e riassumere tutto il materiale, gli strumenti e la documentazione disponibile presso la filiale locale di una grossa azienda farmaceutica multinazionale, al fine di tracciare una sorta di linee guida su come affrontare un Audit interno al sistema di farmacovigilanza.

In questa analisi sono state considerate sia le informazioni "ufficiali" (SOP&Policies aziendali, Documenti ufficiali, ecc.) che le esperienze individuali acquisite dal personale chiave del sistema. Ovviamente questo documento non ha l'intento di diventare una procedura o un documento di riferimento, ma piuttosto di essere uno strumento utile da consultare per iniziare ad affrontare in modo strutturato il processo di Audit interno di un sistema di farmacovigilanza.

Oltre alla raccolta ed analisi dei documenti, sono stati valutati sia lo svolgimento che le risultanze di un precedente Audit interno, condotto nel luglio 2012. Questo tipo di procedimento ha dato l'opportunità di mappare di nuovo tutte le funzioni e le persone coinvolte nel sistema di farmacovigilanza e quindi di discutere il loro contributo e coinvolgimento in questo complesso sistema. Ciò è stato fondamentale per comprendere sia i punti chiave dell'Audit interno alla farmacovigilanza, che i punti di forza e le debolezze del sistema, che hanno fornito spunti di miglioramento.

Infine, per avere un quadro completo di ciò che è un Audit interno, ha contribuito alla definizione del documento la partecipazione ad altri Audit interni, ad esempio relativamente a studi clinici, HSE (*Human and Safety Environment*) o attinenti l'area delle Buone Pratiche di Fabbricazione.

Audit Interno - Che cos'è e come funziona

L'Audit è definito come un processo sistematico, disciplinato, indipendente e documentato per ottenere evidenze e valutarle con obiettività al fine di determinare la misura in cui ne sono soddisfatti i criteri (ISO 19011) [6]. L'Audit, come descritto nelle "*Guidelines in Good Pharmacovigilance practice*" - *Module IV - Pharmacovigilance Audit*" [7] è basato sulla valutazione del rischio nel contesto della farmacovigilanza. Gli obiettivi dell'Audit dovrebbero essere basati sulla valutazione dei requisiti del sistema di farmacovigilanza, compreso il suo sistema di qualità.

L'Audit Interno o più propriamente l'Audit che il titolare di AIC applica al sistema di qualità della farmacovigilanza è uno dei più complessi, articolati e in continua evoluzione nell'ambito dei sistemi di gestione della qualità di una società farmaceutica a causa di alcune differenze importanti rispetto ad altri processi che storicamente erano soggetti a verifiche e ispezioni regolamentari. Le ragioni sono legate al fatto che nell'ambito della FV ci sono più regole (pre-marketing e post-marketing), quindi più funzioni che interagiscono nel processo, e inoltre sono più numerosi i documenti e le attività oggetto di un Audit in FV. Come ultimo aspetto, ma forse il più interessante, un Audit al sistema di farmacovigilanza si propone di osservare tutta l'organizzazione e come le varie funzioni sono parte efficace del processo.

L'Audit al sistema di farmacovigilanza si è sviluppato come ramo a sé stante degli Audit GCP (*Good Clinical Practices*), poiché con questi ultimi condivide la gestione degli eventi avversi durante gli studi clinici. In seguito, con l'evoluzione delle normative e delle esperienze acquisite anche attraverso le ispezioni condotte, l'organizzazione, gli scopi, gli obiettivi e le tecniche di Audit in farmacovigilanza si sono evoluti e ora arrivano ad abbracciare, come ci si aspetterebbe da un'ispezione, tutto il complesso della sicurezza e della qualità del sistema di farmacovigilanza.

Gestione degli Audit alla Farmacovigilanza

Per assicurare l'indipendenza degli Audit dai processi controllati, essi vengono generalmente assegnati a personale specifico, specializzato e indipendente, spesso dedicato solo a tale attività, per garantire sia le competenze che la formazione degli Auditor, ma anche per avere un giusto supporto in caso di reali ispezioni. Per questo scopo esistono soluzioni organizzative differenti, idonee alle dimensioni della società/organizzazione; tipicamente gli Audit Interni sono effettuati da un dipartimento dedicato - assicurando così con una completa segregazione delle funzioni - o da una funzione del *Quality Globale*. È più difficile dimostrare la segregazione delle funzioni nelle piccole organizzazioni o in un'organizzazione in cui le responsabilità di controllo non sono centralizzate, ma sono ampiamente distribuite. In questi casi può essere efficace, dove possibile, usare un servizio esterno, purché abbia esperienza consolidata e documentata. Sono possibili anche soluzioni miste, in particolare dove alcune parti del sistema sono conferite a servizi esterni. È tuttavia importante che l'insieme delle attività di Audit interno siano basate su regole e competenze stabilite e documentate, in modo che la stessa metodologia venga applicata con gli stessi criteri di valutazione. Da qui la necessità di avere *policies* e procedure di Audit che dettagliano ogni aspetto di definizione dei requisiti, di conduzione e di riesame dell'Audit.

Strategia dell'Audit: i piani di controllo

La strategia di Audit deve essere definita, applicata e documentata secondo piani predefiniti e coerenti. Deve quindi essere effettuata una selezione basata su un modello di analisi e valutazione del rischio, utilizzando criteri di valutazione definiti (es. status regolatorio, portafoglio prodotti, numero dei casi, status dei *periodic safety update reports*, aggiornamenti di *labelling*, rotazione del personale, cambiamenti di sistemi informatici, risultati delle verifiche precedenti), che permetta di modulare la frequenza degli Audit nelle varie componenti del sistema aziendale. La strategia e la pianifica-

zione dovrebbero includere sia i servizi che i siti internet delle società ed eventuali *subcontractors*/servizi conferiti. Tutto ciò si traduce in un piano aggiornato annualmente, approvato dalla direzione aziendale e condiviso con la persona qualificata per la farmacovigilanza (QPPV), su una pianificazione di tre anni. La strategia di Audit del titolare di AIC (o, nel caso, di Casa madre) è un punto che può essere investigato durante l'ispezione, per cui è necessario che ogni suo elemento sia documentato e ogni modifica giustificata.

Audit plan/agenda

Una volta che l'Audit è programmato, questo viene assegnato a un gruppo guidato da un Lead Auditor che informa l'organizzazione oggetto dell'Audit e concorda le date. Tutto questo è documentato nell'agenda, insieme con tutti i dettagli per quanto riguarda il campo di applicazione, i processi implicati/sistemi che saranno oggetto di verifiche. La durata prevedibile per un Audit è di 3-4 giorni, e questa sarà riportata in agenda. È importante notare che, una volta che un piano e un'agenda vengono distribuiti, qualsiasi cambiamento delle date di scadenza, come pure le loro ragioni oggettive, devono essere documentati e tenuti a disposizione.

Il piano di Audit dovrà indicare almeno:

- lo scopo dell'Audit;
- l'organizzazione dell'Audit, compreso qualsiasi riferimento a codice, politica o SOP di qualsiasi condotta o SOP applicata come guida di Auditing o di riferimento;
- la composizione del gruppo di Audit e la qualifica del personale;
- le date dell'Audit;
- le persone/funzioni rilevanti che saranno intervistate o dovranno essere presenti;
- la documentazione pertinente che dovrà essere fornita in anticipo per il gruppo di Audit;
- ogni documento che dovrà essere disponibile aggiornato al momento dell'Audit (e la cronistoria delle versioni precedenti);
- qualsiasi contatto/dati logistici.

La definizione di una data di Audit deve innanzitutto tenere in considerazione il lasso di tempo necessario a costituire un gruppo di preparazione per l'Audit.

Preparazione dell'Audit

Prima dell'Audit in genere viene eseguita una revisione dettagliata dei relativi documenti rilevanti, quali le SOP, ma anche degli accordi di farmacovigilanza con partner di marketing e degli elenchi dettagliati di tutti i casi di FV rilevanti e la relativa documentazione. Da questi elenchi, gli Auditor selezioneranno i casi che verranno esaminati - se possibile - prima di iniziare l'Audit. Questo approccio, oltre a permettere la comprensione dell'insieme del processo, consente di risparmiare tempo per l'effettivo svolgimento dell'Audit e contribuisce a rendere il controllo più efficiente ed efficace. Dal punto di vista del soggetto sottoposto ad Audit, la preparazione dell'Audit è sicuramente più complessa; ma questo sarà trattato in una sezione successiva.

Conduzione dell'Audit

L'Audit inizia con una riunione di apertura in cui sono presentati, a tutto il personale coinvolto, i compiti degli Auditor e ogni dettaglio del programma è finalizzato in modo da essere certi che tutti i punti siano trattati secondo il programma.

L'Audit ha inizio subito dopo l'incontro di apertura. Gli spazi, la documentazione e ogni efficace soluzione per consentire la valutazione di processi "remoti" (ad esempio l'archiviazione) dovrebbero essere stati preparati in modo da consentire un esame semplice ed efficace da parte dell'Auditor. L'Audit procederà quindi secondo l'agenda, alternando momenti di interviste con le persone a momenti dedicati al controllo della documentazione. È fondamentale per l'efficienza del processo di Audit che la documentazione richiesta da parte degli Auditor sia prontamente disponibile, come pure che il personale sia in grado di fornire dettagli o spiegazioni; questa efficienza del processo evita di lasciare «punti in sospeso» durante l'Audit; questi ultimi possono diventare *issues* e talvolta la mancanza di capacità di risolverli in modo veloce è considerata una criticità per l'intero sistema di qualità.

È utile ricordare la natura dei test che gli Auditor utilizzano per vagliare i processi; qui di seguito sono elencati in ordine di importanza in base alle evidenze che forniscono:

- a) *Inquire*: intervista con le persone necessarie per descrivere un processo, i loro ruoli e la documentazione utilizzata. Spesso è utilizzata un'intervista strutturata in modo da facilitare l'identificazione di possibili problemi (nel caso di risposte discordanti ricevute da persone diverse). Di per sé l'intervista non si traduce in un'evidenza, ma è molto utile per identificare o confermare aree di interesse e/o in cui è necessario un test più approfondito.
- b) *Observation*: osservazione delle normali operazioni in loco. Questa tecnica di test può essere applicata nel caso di piccoli siti o attività o è comunque preferibile in altri casi (ad esempio per un Audit GMP, *Good Manufacturing Practices*, o GDP, *Good Distribution Practices*). La tecnica dell'osservazione è poco adatta per un Audit di farmacovigilanza in quanto richiederebbe troppo tempo per essere attuata in modo completo. Tuttavia è utilizzata in casi specifici, come per l'uso di un sistema informatico, e come test per le misure di sicurezza o per le regole di archiviazione.
- c) *Inspection*: verifica della documentazione di uno o più campioni. Questo è il test più utilizzato che viene eseguito sui processi e consiste nel verificare che anche in un solo campione tutti i requisiti di processo siano stati formalmente rispettati. Nel tipico caso, la selezione del campione è casuale e fatta direttamente dall'Auditor nel corso della visita (ad esempio può essere applicata per la selezione dei record del personale). Questo test può essere combinato con l'intervista e l'osservazione in un "test of one" o "walk through", attraverso i quali l'Auditor è condotto all'interno del processo.
- d) *Re-performing*: significa che l'Auditor seleziona da un elenco un numero statisticamente significativo di casi e segue tutto il processo per verificare sistematicamente se un punto-chiave o "punto di controllo" è stato soddisfatto e adeguatamente documentato in base a quanto definito (SOP). Questo test di prova è previsto per i processi "core" e per i controlli "ex post" o di secondo livello, che sono immessi sul processo critico come salvaguardia, quale ad esempio le riconciliazioni periodiche di informazioni tra i servizi interfacciati.

Per disciplinare e uniformare il lavoro, è prassi comune per l'Auditor operare questi controlli attraverso *check list* che dettagliano come svolgerli e come documentarli in modo da avere un controllo sulla coerenza, soprattutto quando si applica una tecnica "soft" come l'intervista. Esempi di queste *check list* possono essere facilmente ottenuti o sintetizzati da guide alle normative disponibili in internet.

Conclusione dell'Audit

L'incontro conclusivo è generalmente preparato dagli Auditor che di solito si esprimeranno attraverso il loro Leader o comunque come team. Scopo della riunione di chiusura è:

- 1) riassumere l'Audit e in particolare i risultati e le osservazioni da parte del team di Audit e far sì che questi risultati della verifica siano comprensibili e che non vi sia alcuna incomprensione;
- 2) fornire al soggetto verificato ulteriori informazioni, con la possibilità di correggere eventuali incomprensioni;
- 3) richiedere le copie di tutti i documenti necessari e non ancora recuperati.

Durante questo incontro l'Audit team spiegherà i risultati già classificati come critici e maggiori, indicando un livello di priorità approssimativa, mentre è difficile che siano forniti dettagli sui punti che saranno classificati come minori; tutte queste informazioni saranno poi coerentemente descritte nel rapporto finale di Audit.

La riunione di chiusura si svolge solitamente per un periodo di tempo limitato, ma è l'occasione per chiarire ogni eventuale malinteso che possa essersi verificato durante l'Audit o fornire altri documenti giustificativi. In questi casi risulta comunque utile per concordare ulteriori documenti da inviare agli Auditor subito dopo la conclusione. Quest'ultima è una pratica non comune e solitamente deve essere espressamente concordata.

Reporting

Il rapporto scritto dell'Audit deve essere preparato dagli Auditor entro un tempo fissato dalla riunione di chiusura, solitamente 30 giorni di calendario. È pratica comune che il report finale sia rilasciato inizialmente come documento *in draft* e inviato per il controllo del contenuto al fine di evitare qualsiasi errore o malinteso. Il report riporterà i risultati, già discussi nella riunione di chiusura, con la loro valutazione espressa secondo una scala denominata in modo differente in base agli standard aziendali, ma di solito basata su tre livelli, seguendo così la classificazione ufficiale fornita per i risultati degli Audit: *critical*, *major*, *minor* o altre (ottimizzazioni). Questa classificazione può essere leggermente diversa o adattata a seconda della politica aziendale.

Le osservazioni dell'Audit e le conclusioni elaborate riflettono lo stato delle attività oggetto di Audit solo nel momento in cui esso è stato effettuato e non tengono conto delle azioni intraprese dopo tale data, per cui il rapporto di Audit conterrà una dichiarazione a tale riguardo, come pure una dichiarazione che i risultati e le osservazioni si riferiscono solo alla documentazione esaminata.

Il rapporto conterrà:

- date e sedi dell'Audit;
- identificazione del/dei processo/i o sistema oggetto dell'Audit;
- scopo dell'Audit;
- modifiche intervenute nella pianificazione;
- identificazione del team di Audit;
- identificazione dei proprietari dei processi interessati e delle persone intervistate con il loro ruolo nel processo;
- normativa di riferimento per l'Audit;
- breve descrizione dell'organizzazione dell'entità e dati principali di attività;
- ogni particolare attività o regolamenti applicati dall'organizzazione oggetto dell'Audit;
- descrizione delle attività principali di farmacovigilanza;
- descrizione del sistema di qualità in atto nell'organizzazione;
- particolari sulla documentazione verificata;
- sintesi dei risultati dell'Audit con la classificazione e commento dagli Auditor sulle aree di rischio alle quali dovrebbe essere data la priorità;
- osservazioni dell'Audit (classificazione, area/processo, descrizione nei dettagli e ogni riferimento alle evidenze raccolte dal revisore...).

È chiaramente consigliato che già dal rapporto orale di fine Audit si inizi il disegno del *CAPA plan* (*corrective action and preventive action plan*, piano di azioni correttive e preventive), in modo da essere in grado di rispondere in tempo utile e poter fornire già in sede di report finale la chiusura di almeno parte delle azioni correttive necessarie. È particolarmente importante che l'attenzione si focalizzi sulle questioni più rilevanti e che, se è stata osservata una *finding*, questa sia già propriamente indirizzata verso la correzione. Questo piano d'azione correttivo deve essere concordato con la funzione che, a seconda della diversa organizzazione, è incaricata di seguire il follow-up dell'Audit.

Mentre i risultati degli Audit devono essere discussi e sintetizzati nel *Pharmacovigilance System Master File*, è tuttora in discussione in che misura il livello di dettaglio dovrebbe arrivare ed è buona norma non rendere disponibili i rapporti di Audit interno all'autorità ispettiva se non dopo richiesta esplicita e consultazione con gli Auditor.

Follow-up

L'attività di follow-up può essere definita come costante verifica che tutte le conclusioni derivanti da un Audit siano state prese in considerazione e affrontate con azioni appropriate in modo da ridurre o evitare il rischio evidenziato dall'osservazione stessa. Il follow-up può essere affidato localmente al *Quality Assurance* (QA) oppure valutato formalmente da una terza parte che assicura la coerenza delle *finding* degli Auditor, ovvero dal *lead Auditor*, dagli *Auditor di Corporate*, o dalla *Company Qualified Person for Pharmacovigilance Office*. È fondamentale che la persona che dovrà svolgere queste attività venga identificata formalmente e sia competente e indipendente, di modo che questa parte del processo sia efficacemente assicurata. Infatti, è vero che un Audit

è efficace come strumento diagnostico e per gli scopi per cui è richiesto dalla normativa, ma è anche vero che è molto più efficace il processo di follow up implementato sui risultati dell'Audit stesso.

A livello locale, il compito di coordinare il follow-up può essere assunto o dal *Quality Management* locale o dalla *Qualified Person* per la FV o addirittura dal management superiore, ma in ogni caso è riportato periodicamente agli organi di controllo aziendali.

Come preparare in modo efficace un Audit interno al sistema di farmacovigilanza ed avere interazioni efficaci durante tutto il processo

La preparazione di un Audit o di un'ispezione si è evoluta fino ad usare strumenti diagnostici e di comunicazione standardizzati, frutto di esperienze pregresse, che possono essere facilmente utilizzabili da tutte le persone che hanno a che fare con gli Audit. Nonostante un Audit interno sia sempre difficile da gestire, attraverso un processo organizzato ed all'interno di un team affiatato e preparato, sarà molto più semplice affrontarlo e apprezzarne l'aspetto di utilità diagnostica. Nella realtà la preparazione all'Audit/ispezione è un processo continuo che viene periodicamente testato e si basa su diverse fasi, di seguito elencate, con diversi strumenti o tecniche disponibili:

- preparazione a lungo termine (strumenti di prontezza);
- preparazione di Audit e logistica;
- tecniche di gestione di Audit;
- post-Audit (follow-up).

Preparazione a lungo termine/gaps analysis

Una preparazione a lungo termine è di solito basata su una auto-valutazione periodica delle lacune esistenti tra la situazione ideale e quella esistente. Si basa su una diagnosi preliminare e può utilizzare diversi strumenti per il consolidamento e/o per la documentazione, che variano da una matrice di controllo dei rischi complessi - a volte utilizzata a livello aziendale - fino a un semplice file excel per aiutare a fornire un quadro chiaro sulle aree di rischio, ma anche utile per mostrare, graficamente e facilmente, il profilo di rischio per diverse componenti di un sistema. Questo tipo di strumento è tanto più utile quanto più è utilizzato in siti/Paesi diversi e quindi i risultati sono confrontabili. Altri punti positivi di questi strumenti sono la semplicità d'utilizzo, la loro adattabilità e la capacità di fornire un'immagine immediata dei punti deboli del sistema; inoltre si prestano facilmente a mostrare l'evoluzione e i miglioramenti avvenuti o ancora necessari. Altri aspetti positivi sono che questi strumenti possono essere adattati ed utilizzati per tutti i processi e sono veloci da implementare.

Un esempio è riportato in **Figura 1** e mostra il profilo di rischio generale o la prontezza di un sistema di qualità per alcuni processi regolamentati. L'utilizzo è molto semplice e richiede di rispondere in un file excel circa l'esistenza di processi documentati e controllati:

- 1) si richiede di rispondere alle domande, di solito specifiche e basate sulle *findings* più comuni negli Audit; dove la risposta è "No", si dovrebbe fare riferimento a un piano d'azione correttivo (già in corso/pianificato o no);
- 2) qualsiasi risposta positiva sarà considerata come assenza di rischio, una risposta negativa (assenza di documento o di un processo) con un intervento correttivo programmato sarà considerata come «rischio presente ma sotto controllo» e una risposta negativa senza azioni correttive previste sarà considerata come «rischio presente e non sotto controllo»;
- 3) il grafico mostrerà, per ogni zona interessata, il profilo di rischio complessivo (si veda, ad esempio, la **Figura 2**).

È interessante osservare che questo tipo di strumenti può essere utilizzato per una diagnosi generale dei requisiti generali del sistema di qualità (**Figura 2**), ma anche per la valutazione dei rischi specifici legati al diverso tipo di ispezioni regolamentate (**Figura 3**). I vantaggi di questi strumenti sono la semplicità, l'economicità e l'impatto visivo immediato del grafico risultante. Inoltre non hanno bisogno di un Auditor esperto per indicare una diagnosi di un sistema: al contrario, se le domande sono ben particolareggiate, tali strumenti possono essere utilizzati da chiunque conosca il processo, combinando un approccio ben strutturato insieme alla semplicità di esposizione dei risultati.

Copia di QGSD-010901 [modalità compatibilità] - Microsoft Excel

INSPECTION READINESS / Generalities							
Quality Documents & Training							
Ques #	QUESTION	Answer (Yes / No / Partially / NA)	CAPA defined (Yes / No)	CAPA Reference(s) (if any)	Responsible for Action Plan	Due Date	Comments (if needed)
Quality documents (QD)							
QD.1	Do you have a list of:						
QD.1.1	Current affiliate quality documents?	Yes					
QD.1.2	Historical affiliate quality documents ?	Partially	No				Not as a QD, it can be always reconstructed
QD.2	Is there a central repository for all affiliate quality documents?	Yes					
QD.3	Are all required affiliate quality documents in place (refer to local regulations and relevant operational quality unit websites for mandatory affiliate quality documents)?	Yes					
QD.4	Is there a process in place to develop or update affiliate quality documents in line with global or other applicable quality documents?	Yes					
QD.5	Do all quality documents applicable to affiliate activities reflect current practices?	Partially	Yes	2013.01	QA	30/06/2013	
QD.6	Do you have a defined process for review, approval, distribution and revision of affiliate quality documents?	Yes					
QD.7	Is there a periodic review to update affiliate quality documents?	Yes					
Training							
TRA.1	Do you have a training program implemented and executed in accordance with global quality documents (including for new staff and temporary personnel)?	Partially	Yes	2012.12	QA	28/02/2013	
TRA.2	Are all training records complete, accurate, current and easily retrievable?	No	Yes	2012.12	QA	28/02/2013	
TRA.3	Does the training at least include:						
TRA.3.1	Basic GxP health-regulated fundamentals and all regulatory requirements applicable to the job position?	Yes					
TRA.3.2	Understanding affiliate and global quality documents related to job description (including new or revised quality documents) (Read & Understand or face to face training)?	Yes					
Mandatory for calculation							

Figura 1 Esempio di strumento Excel per valutare il profilo di rischio generale/prontezza di un sistema di qualità

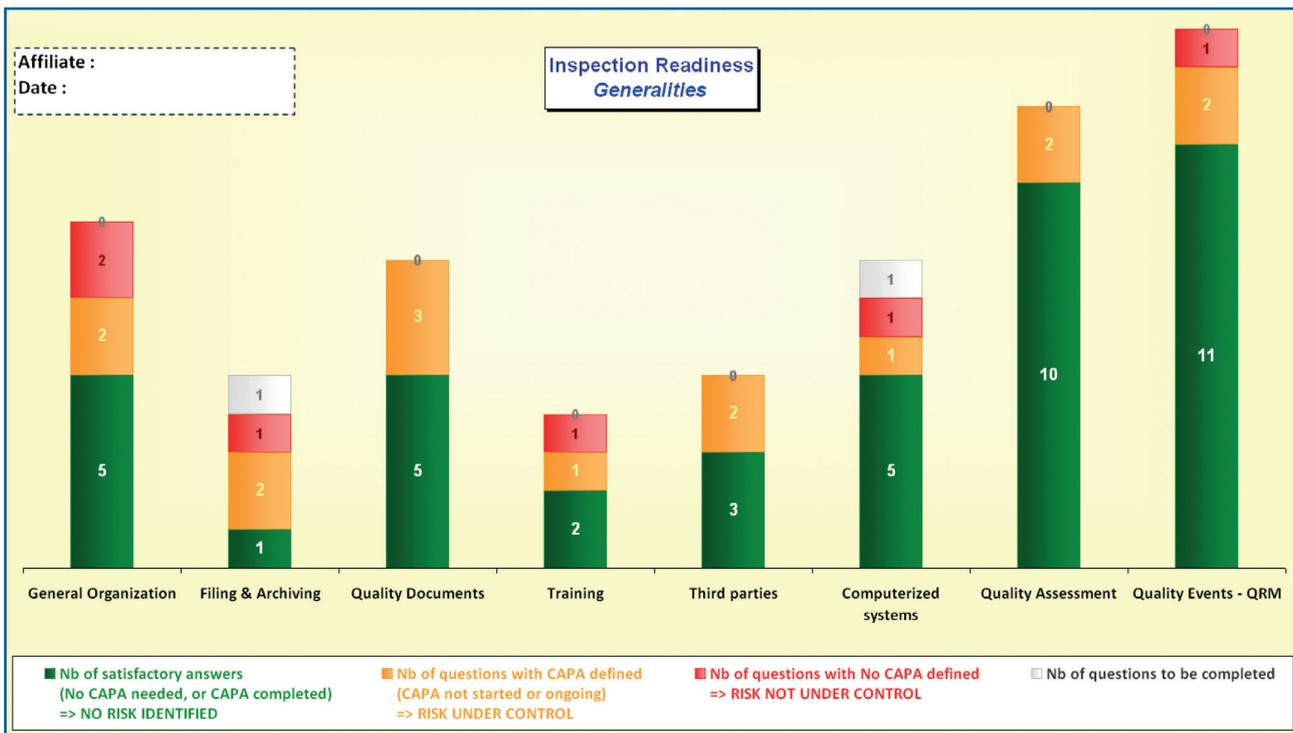


Figura 2 Esempio di profilo di valutazione del rischio per un sistema di qualità

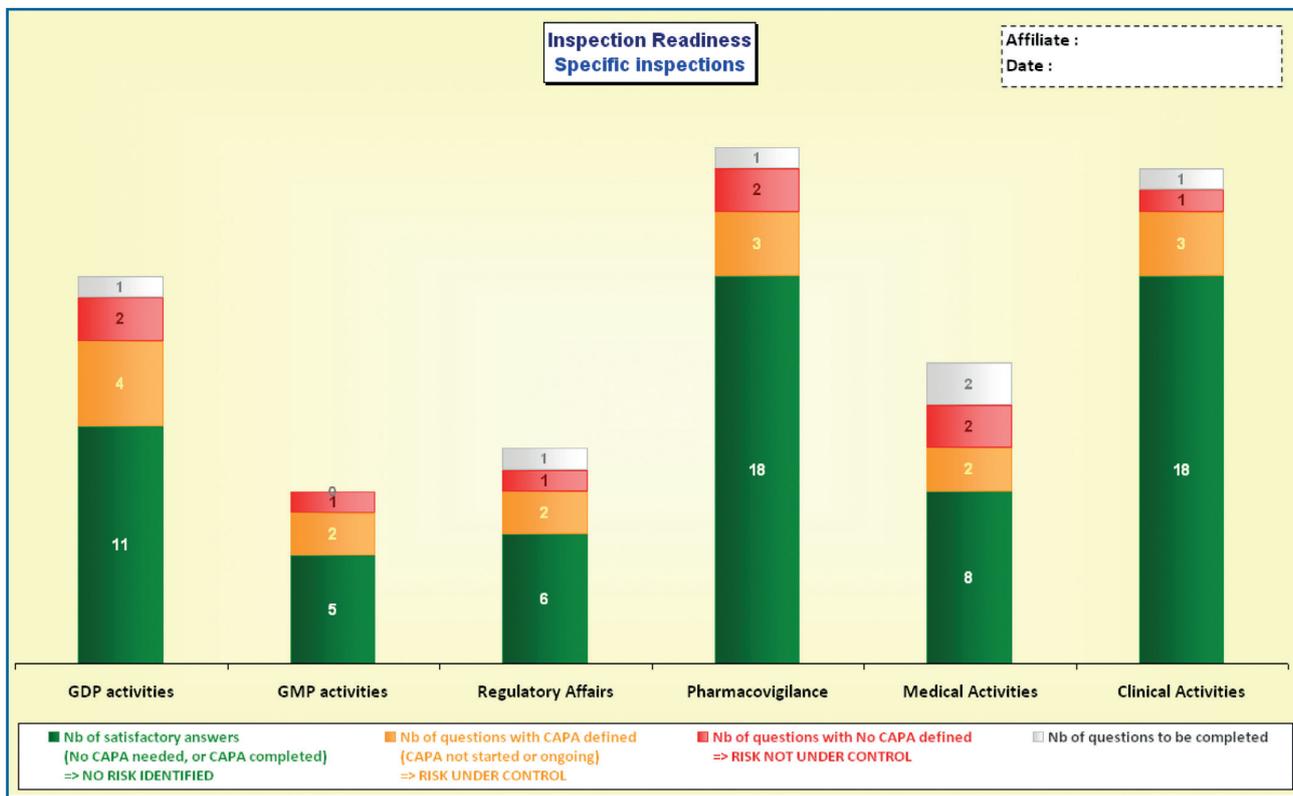


Figura 3 Esempio di profilo di rischio specifico legato a differenti aree

Aspetti negativi di questi strumenti sono che, nonostante sembri un modo semplice e veloce basato per lo più su interviste, l'autoreferenzialità degli intervistati potrebbe far sembrare la situazione reale più soddisfacente di quello che è. Un altro punto critico è che questi strumenti, una volta realizzati, sono ampiamente utilizzati per le review di sistema, e quindi possono portare ad infinite discussioni sulla loro interpretazione. In sintesi i vantaggi di questo approccio sono:

- le "aree di intervento" sono tracciate in uno strumento semplice ma standardizzato;
- le zone di rischio sono immediatamente evidenti e la valutazione può essere facilmente condivisa come tutti gli aggiornamenti;
- lo strumento, se ben progettato, permette una reale e periodica valutazione del rischio su tutte le tematiche GxP.

È chiaro che questi tipi di strumento sono utili quando applicati strategicamente e costantemente come modalità per conoscere e migliorare ogni sistema in vista di un Audit o di un'ispezione ed operare con un piano a medio termine per l'eventuale mitigazione dei rischi presenti nel sistema.

Preparazione e logistica: il gruppo di Audit

Una volta che l'Audit è stato annunciato, viene formato un team di persone per gestire ogni aspetto. Il team di solito è composto da tutte le persone che sono coinvolte dall'Audit: nel caso di un Audit al sistema di farmacovigilanza, tipicamente ne saranno parte il responsabile del sistema di FV (o la QPPV), ma anche rappresentanti di altre funzioni quali informazione medica e scientifica, QA, risorse umane e training, sistemi informatici, direzione legale, archivi e servizi generali, marketing e *regulatory affairs*. Tra tutti questi è nominato un coordinatore, che in genere corrisponde al responsabile del servizio di farmacovigilanza oppure al responsabile QA, che assume la guida e coordina tutte le attività per la preparazione dell'Audit.

Le attività di preparazione di questo team a volte sono regolamentate da SOP aziendali che assegnano le responsabilità per ogni componente della squadra e, in particolare, le figure più importanti sono:

- un delegato per ogni area coinvolta,;
- il responsabile della logistica dell'Audit;
- l'incaricato di introdurre le attività aziendali e l'organizzazione nel corso della riunione di apertura;
- l'incaricato che dovrà raccogliere tutta la documentazione necessaria.

Questo team, a parte il ruolo che avrà nel corso dell'Audit ed alcuni compiti di tipo organizzativo, in preparazione dell'Audit dovrà:

- a) rivedere lo scopo dell'Audit e informare la direzione e tutte le persone interessate dell'Audit in arrivo;
- b) rivedere la documentazione del sistema per il suo aggiornamento;
- c) fornire l'elenco di documenti di qualità (QD) applicabili locali (cioè *Policies Corporate*, SOP, istruzioni di lavoro, guide, modulistica) e la lista storica dei QD;
- d) individuare e fornire gli indicatori chiave di performance e le metriche che consentono di dimostrare che il sistema di FV sia costantemente sotto controllo;
- e) fornire lo stato e gli aggiornamenti della "*Detailed Description of the Pharmacovigilance System*";
- f) fornire l'elenco e gli aggiornamenti degli ultimi Audit interni e aggiornamenti/avanzamento delle CAPA;
- g) preparare l'elenco e i riferimenti con stato di convalida per tutti i sistemi informatici utilizzati, direttamente o indirettamente, per i processi. La lista dovrebbe includere il riferimento all'amministratore di sistema e al proprietario del sistema e dovrebbe consentire di valutare l'efficacia del "*Change Control*";
- h) preparare l'elenco e i riferimenti per tutti i siti internet/social media gestiti o patrocinati dalla società e riferimenti per i processi di rilevazione dei segnali relativi;
- i) fornire una lista di persone potenzialmente intervistabili.

È da sottolineare l'importanza del lavoro che dovrà essere svolto all'interno della *Documentation room*. Infatti non è da dimenticare che è dalla performance di persone che devono recuperare in modo veloce ed efficace i documenti richiesti che dipenderà l'impressione generale: durante una giornata di Audit è infatti normale far fronte alla richiesta di 15-20 diversi documenti da ogni Auditor e la loro disponibilità tempestiva è un buon indicatore della preparazione del personale. La migliore organizzazione per la gestione della *Document room* dovrebbe includere una persona designata per la gestione della documentazione, aiutata da altre specifiche per ogni area funzionale (ogni reparto operativo pertinente), disponibili in ogni momento durante l'ispezione per recuperare i documenti richiesti, da almeno un membro dello staff per preparare le copie dei documenti e da una persona per prendere nota di ogni documento consegnato agli Auditor.

CAPA Plan e follow-up

Come discusso in precedenza, l'Audit si concluderà con un incontro finale in cui verrà presentato il risultato dell'ispezione e le relative *findings*. Per tutte queste sarà necessario un piano di CAPA documentato, ma se una di queste è critica o richiede una correzione immediata, è necessario attuare interventi di minimizzazione del rischio che potrebbero essere discussi con gli Auditor già nel corso della riunione finale. Questa correzione immediata permetterà agli organismi auditati di continuare un processo che altrimenti dovrebbe essere arrestato immediatamente. A parte questo caso particolare, un CAPA *plan* dovrà essere predisposto e documentato in un breve periodo di tempo dopo aver ricevuto il rapporto dell'Audit. In verità il *debriefing* dell'Audit e la preparazione per i CAPA *plan* dovrebbero iniziare subito dopo la riunione di chiusura, meglio se il giorno dopo; di solito la preparazione del CAPA *plan* viene affidato allo stesso team che ha gestito l'Audit.

I CAPA *plan* dovrebbero basarsi sui risultati riportati nella relazione finale e sulle eventuali raccomandazioni date per la risoluzione delle *findings*; queste devono essere riviste con attenzione e valutando ogni riferimento normativo dato. È possibile riassumerle come segue:

- a) correzioni o azioni per modificare la specifica non conformità o osservazione: se possibile, cercare di rimuovere immediatamente il punto che genera l'anomalia o la non conformità osservata. Questo potrebbe tradursi in un aggiornamento di documenti o di SOP e nello svolgimento di corsi di formazione;

- b) azione correttiva concepita per evitare che la stessa non conformità si ripeta: correggere il processo, solitamente attraverso controlli o modificando il processo stesso;
- c) azioni preventive, previste per evitare che le osservazioni diventino rischi reali. Ogni correzione o CAPA dovrebbe essere decisa all'interno del gruppo di Audit e poi proposta in dettaglio per l'attuazione. Affinché una CAPA sia efficace deve:
 - a) essere semplice: una soluzione semplice sarà più facile e veloce da implementare ed è più credibile che un insieme complesso di azioni;
 - b) rispondere concretamente alla *finding*: un osservatore esterno verificherà se la *finding* è stata accompagnata da una CAPA pertinente;
 - c) indicare il riferimento dell'attuazione della CAPA: cioè una SOP aggiornata, un nuovo form, un nuovo controllo implementato, un report, ecc;
 - d) informare se una *finding* è già stata corretta prima dell'arrivo del report finale; in questo caso, dare sempre evidenza di come il punto è stato chiuso;
 - e) se la *finding* è composta da molteplici osservazioni, rispondere a ciascuna, punto per punto;
 - f) assegnare sempre un responsabile per il completamento della CAPA e lasciare a lui/lei la completa accettazione della CAPA;
 - g) assegnare sempre una data realistica per il completamento della CAPA e - se il caso - completare prima della scadenza. Comunque, non prendere più di 12 mesi, anche per le soluzioni più complesse;
 - h) presentare ogni CAPA al team e avere il consenso su di essa;
 - i) follow-up: mentre il follow-up della CAPA deve essere fatto -di solito- dal team di Auditor, l'ente che è stato sottoposto ad Audit deve monitorare i progressi nella correzione;
 - j) una CAPA non affrontata correttamente e completamente si tradurrà in una *finding* di maggior gravità nell'Audit successivo.

Al completamento di ogni CAPA, gli Auditor sono informati e hanno evidenza delle correzioni. Quando tutte le *findings* risulteranno chiuse, l'intero processo di revisione sarà formalmente concluso. Purtroppo, nella maggior parte dei casi si sarà superato l'anno e quindi si dovrà già iniziare a prepararsi per un nuovo Audit.

Le CAPA stesse devono essere prese molto sul serio perché sono derivanti da diagnosi eseguite da professionisti (gli Auditor) che cercano di anticipare quello che potrebbe essere l'output di un'ispezione delle Autorità Regolatorie. Poiché il controllo è eseguito da occhi esterni su un buon numero di punti del proprio sistema in un lasso di tempo limitato, ci potrebbe essere qualche errore di interpretazione o di incomprensione e talvolta si può non essere d'accordo con i risultati riportati: in questo caso si può discutere apertamente con gli Auditor ed esprimere chiaramente la propria opinione, ma questo durante l'incontro al termine dell'Audit o quando si riceve il *draft* del report finale, non nel momento in cui si è impegnati in una CAPA formale, con data fissata per l'attuazione.

Panoramica delle ispezioni

Come detto prima, l'Audit interno al sistema di farmacovigilanza è un requisito normativo specifico e, quindi, nel corso di un'ispezione ci si aspetta di ritrovare tal sistema ben organizzato e documentato. Il livello di documentazione richiesto dipende dal tipo di ispezione e dal soggetto ispezionato. Nel caso di ispezioni al QPPV o sul sistema implementato in azienda, la richiesta può variare dal grado di informazione del QPPV sull'attività di Auditing, alla metodologia di valutazione del rischio utilizzato per la selezione della frequenza di Audit per le filiali o per i fornitori esterni, o ad una qualsiasi altra metrologia applicata per il riesame della direzione del piano di Audit della società. È ancora in discussione se il fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza (*Summary of Pharmacovigilance Systems*, SPS) debba includere o meno ogni riferimento alla conclusione dell'Audit e in quale misura questo dovrebbe essere dettagliato. L'interpretazione del MHRA [8], l'Agenzia di regolamentazione dei medicinali e prodotti sanitari del Regno Unito, indica che il fascicolo SPS deve contenere una nota associata a qualsiasi Audit in cui sono state rilevate *findings* significative. Ciò significa che la presenza delle *findings* che rientrano nei criteri comuni di *major* o *critical* deve essere indicata, così come è necessario fornire una breve descrizione delle azioni correttive e/o preventive associate alla *finding* significativa, la data in cui è

stata identificata e la data di risoluzione, con un veloce riferimento al rapporto di Audit e al piano di azioni correttive e preventive.

A parte questo particolare significato dell'Audit come requisito normativo, esso ha come fine ultimo la valutazione della conformità del sistema FV ai requisiti normativi e di qualità del sistema e di prevenire - o di anticipare - qualsiasi esito negativo. In tutto ciò sarebbe molto importante verificare se l'aumento e il perfezionamento delle attività di Audit ai sistemi di farmacovigilanza hanno avuto effetto sui risultati delle ispezioni. Questo è molto difficile poiché le informazioni sulle ispezioni di solito non sono disponibili o sono disponibili unicamente come dati aggregati. Esistono però due eccellenti eccezioni: la *Food and Drugs Administration*, che attraverso il "*Freedom of Information Act*" o FOI, rende disponibile interamente o parzialmente una copia di ogni "*warning letter*" emessa, e nel Regno Unito la MHRA, che nel suo website [9] dedica una sezione interamente a questi risultati ed è a oggi la risorsa più preziosa e trasparente per le ispezioni di farmacovigilanza. La ricerca delle "*warning letter*" della FDA non è facile e per di più, quelle concernenti la farmacovigilanza, o meglio sorveglianza post-marketing, non si trovano raggruppate insieme ed è perciò complicato quantificarle ed analizzarle. Al contrario, l'autorità ispettiva nel Regno Unito, la MHRA, diffonde periodicamente dal maggio 2007 un "*Inspection Metrics Report*" [10] che, quasi unico nella sua trasparenza, fornisce una visione molto interessante sull'evoluzione delle ispezioni, del grado e del tipo di *findings* rinvenute durante gli Audit al sistema di farmacovigilanza.

La **Tabella 1** mostra il numero di ispezioni considerate per ogni periodo che sono state contabilizzate in ogni report periodico. Il rapporto ispezioni/anno è un rapporto abbastanza costante, tra 72 e 121 ispezioni/anno. La tabella mostra anche la suddivisione per tipo di società farmaceutica ispezionata (innovativi, generici o altro - cioè tradizionali). La **Tabella 2** mostra invece il numero corrispondente delle *findings* per periodo. La **Figura 4** mostra l'evoluzione nel tempo del rapporto *findings*/ispezione. Come previsto, si può notare che nel corso degli anni il numero di *findings*/ispezione diminuisce costantemente, anche se recentemente è stato osservato un piccolo aumento fisiologico delle *findings major*, forse a causa dell'attuazione della nuova normativa UE che ha aggiunto nuovi requisiti normativi.

Tabella 1 N. ispezioni/tipo di aziende ispezionate (Gen 2006 - Mar 2012)

Period	Innovative Pharma	Generics	Others	Total
Jan-June/2006	11	8	13	32
July-Dec/2006	10	21	9	40
Jan-June/2007	10	14	19	43
July-Dec/2007	17	17	10	44
Jan-June/2008	21	15	8	44
July-Dec/2008	16	21	18	55
Jan-June/2009	18	27	8	53
July 2009-Mar 2010	30	34	4	68
Apr 2010-Mar 2011	34	52	24	110
Apr 2011-Mar 2012	25	32	24	81

Fonte: Dati MHRA "*Inspection Metric Report*"

Tabella 2 N. di ispezioni/*findings* (Gen 2006 - Mar 2012)

Period	Critical	Major	Other
Jan-June/2006	25	115	141
July-Dec/2006	16	106	144
Jan-June/2007	12	130	145
July-Dec/2007	29	170	153
Jan-June/2008	23	158	146
July-Dec/2008	14	172	161
Jan-June/2009	6	93	170
July 2009-Mar 2010	14	152	194
Apr 2010-Mar 2011	15	296	255
Apr 2011-Mar 2012	19	219	165

Fonte: Dati MHRA "*Inspection Metric Report*"

Figura 4
Evoluzione temporale del numero di finding/ ispezione

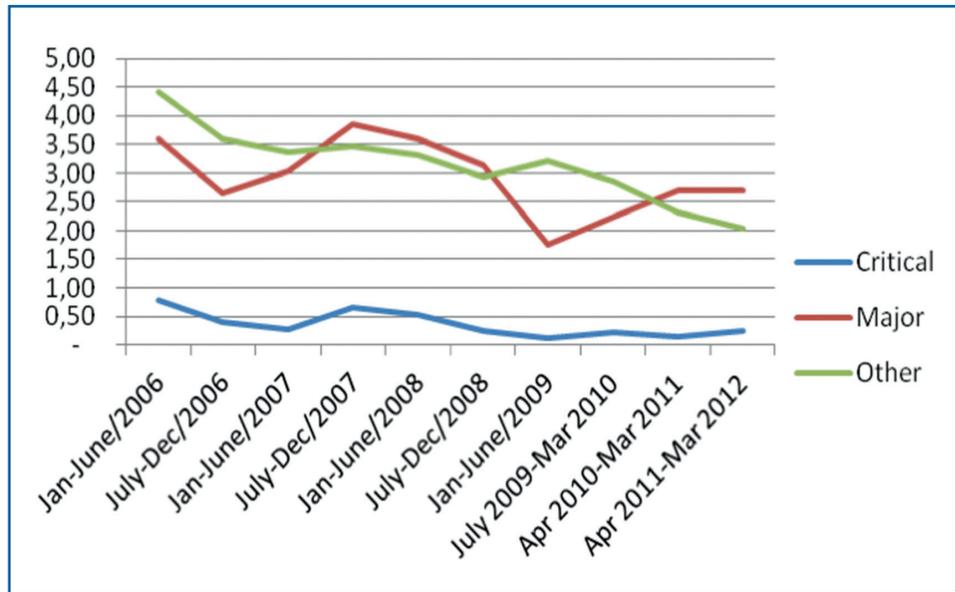


Tabella 3 Evoluzione temporale delle *finding critical*/aree

Period	System		Spont.case		Litterat.		Medical		Signal		Contracts & Clinical		Prod.		Ref.Safety Reg.		Quality		MAH				
	Failure	process	PSUR prod	QPPV	Searche	QA audit	informatio	generati	agreement	trials	SOPS	Training	Sales rep	IT	Archiving	Quality	inform.	Affairs	System	Miscel	DDPS	RMP	Oversig
Jan-June/2006	24%	20%	12%	8%	0%	0%	0%	0%	8%	4%	8%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	0%	0%	12%			
July-Dec/2006	37%	0%	0%	38%	0%	0%	0%	0%	6%	6%	13%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%			
Jan-June/2007	17%	25%	8%	42%	0%	0%	0%	0%	8%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%			
July-Dec/2007	10%	29%	17%	14%	0%	0%	0%	0%	17%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	12%	0%	3%	0%			
Jan-June/2008	0%	17%	27%	23%	0%	4%	0%	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	17%	0%	4%	0%			
July-Dec/2008	14%	37%	7%	7%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	14%	0%	0%	21%			
Jan-June/2009	0%	17%	32%	17%	0%	0%	0%	0%	17%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	17%	0%	0%	0%			
July 2009-Mar 2010	15%	14%	7%	7%	0%	0%	7%	14%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	22%	0%	0%	14%			
Apr 2010-Mar 2011	7%	13%	13%	0%	0%	0%	0%	13%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	26%	13%	0%	7%	0%	0%	7%
Apr 2011-Mar 2012	0%	11%	11%	0%	0%	0%	0%	11%	5%	5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	37%	0%	0%	10%	0%	0%	10%

Tabella 4 Evoluzione temporale delle *finding major*/aree

Period	System		Spont.case		Litterat.		Medical		Signal		Contracts & Clinical		Prod.		Ref.Safety Reg.		Quality		MAH				
	Failure	process	PSUR prod	QPPV	Searche	QA audit	informatio	generati	agreement	trials	SOPS	Training	Sales rep	IT	Archiving	Quality	inform.	Affairs	System	Miscel	DDPS	RMP	Oversig
Jan-June/2006	1%	10%	11%	13%	10%	10%	1%	9%	8%	3%	8%	5%	2%	4%	0%	0%	2%	1%	2%	1%			
July-Dec/2006	0%	22%	13%	7%	6%	9%	3%	9%	6%	5%	7%	0%	0%	1%	0%	1%	6%	1%	3%	3%			
Jan-June/2007	0%	16%	15%	10%	7%	4%	5%	12%	6%	5%	6%	2%	2%	2%	1%	0%	5%	0%	2%	2%			
July-Dec/2007	0%	14%	12%	11%	7%	3%	2%	11%	8%	3%	4%	3%	2%	2%	1%	2%	9%	1%	0%	3%			
Jan-June/2008	0%	17%	13%	11%	6%	2%	5%	10%	3%	4%	3%	3%	1%	1%	1%	1%	8%	0%	4%	1%			
July-Dec/2008	1%	19%	19%	8%	7%	1%	1%	9%	6%	2%	2%	3%	0%	1%	0%	1%	8%	0%	11%	3%			
Jan-June/2009	0%	23%	19%	11%	4%	1%	3%	8%	2%	2%	1%	2%	0%	1%	0%	2%	11%	0%	4%	6%			
July 2009-Mar 2010	1%	20%	17%	9%	4%	3%	1%	9%	11%	4%	2%	1%	0%	1%	0%	3%	9%	0%	3%	5%	0%	1%	1%
Apr 2010-Mar 2011	0%	19%	15%	6%	4%	2%	0%	15%	6%	2%	2%	0%	0%	2%	0%	3%	13%	0%	3%	4%	1%	1%	2%
Apr 2011-Mar 2012	0%	19%	16%	9%	2%	0%	1%	12%	12%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	4%	12%	1%	5%	3%	0%	2%	1%

Tabella 5 Evoluzione temporale delle *finding minor (or other)*/aree

Period	System		Spont.case		Litterat.		Medical		Signal		Contracts & Clinical		Prod.		Ref.Safety Reg.		Quality		MAH				
	Failure	process	PSUR prod	QPPV	Searche	QA audit	informatio	generati	agreement	trials	SOPS	Training	Sales rep	IT	Archiving	Quality	inform.	Affairs	System	Miscel	DDPS	RMP	Oversig
Jan-June/2006	0%	6%	6%	6%	4%	6%	11%	4%	10%	4%	6%	8%	4%	6%	6%	4%	1%	1%	0%	4%			
July-Dec/2006	0%	3%	7%	9%	6%	5%	7%	5%	9%	3%	8%	8%	2%	8%	6%	7%	3%	1%	0%	3%			
Jan-June/2007	0%	3%	7%	9%	6%	5%	7%	5%	9%	3%	8%	8%	2%	8%	6%	7%	3%	1%	0%	3%			
July-Dec/2007	0%	0%	6%	7%	3%	8%	12%	5%	8%	3%	7%	7%	2%	7%	5%	5%	4%	1%	2%	0%			
Jan-June/2008	0%	0%	8%	5%	2%	6%	8%	8%	12%	4%	6%	5%	1%	5%	8%	5%	6%	1%	1%	0%			
July-Dec/2008	0%	7%	6%	10%	2%	2%	10%	9%	12%	2%	4%	2%	0%	8%	4%	7%	10%	0%	2%	3%			
Jan-June/2009	0%	12%	9%	8%	4%	4%	11%	6%	11%	1%	6%	4%	0%	3%	0%	5%	8%	1%	2%	5%	1%		
July 2009-Mar 2010	0%	12%	10%	4%	6%	3%	7%	7%	12%	3%	11%	4%	0%	0%	0%	2%	8%	0%	2%	4%	1%	2%	2%
Apr 2010-Mar 2011	0%	9%	14%	4%	7%	5%	6%	9%	12%	1%	8%	3%	0%	1%	0%	2%	6%	0%	2%	5%	1%	1%	1%
Apr 2011-Mar 2012	0%	13%	13%	2%	2%	4%	6%	9%	11%	2%	11%	5%	0%	1%	1%	3%	7%	1%	5%	4%	0%	1%	0%

La diminuzione lenta ma abbastanza costante nel numero medio delle *findings major* e *critical* potrebbe, ovviamente, essere messa in relazione con un adattamento fisiologico delle aziende farmaceutiche alla pratica d'ispezione e al loro miglioramento nella *readiness*; la relativa lentezza di questa diminuzione può essere giustificata sia con la costante evoluzione del sistema di farmacovigilanza sia con il maggiore grado di compliance che viene ora chiesto di dimostrare durante un'ispezione. Se analizziamo più in dettaglio l'evoluzione del rapporto area/processo in cui sono state evidenziate delle *findings* nel corso di un'ispezione (**Table 3, 4 e 5**), possiamo individuare alcune evidenti tendenze.

Valutando l'evoluzione delle *findings* è anche interessante osservare che questa è leggermente cambiata, soprattutto per quelle classificate come *critical* o *major*, ed è più concentrata sul principale processo centrale di farmacovigilanza (vale a dire la gestione dei casi, le relazioni, i ruoli e le responsabilità) affinché vengano ispezionati tutti i processi tipici normativi nell'ambito della FV, tra i quali la gestione delle informazioni di sicurezza fino alla loro utilizzazione per l'aggiornamento del foglio illustrativo (*labelling*). In particolare, è notevole come dal 10% delle *findings major* nell'Auditing al QA del 2006, si sia arrivati all'1% all'inizio del 2012. D'altra parte, è in qualche modo difficile spiegare perché il numero delle *findings* sugli accordi contrattuali sia ancora in aumento.

In ogni caso, l'individuazione dei trend è un esercizio molto difficile ed è più pragmatico fare affidamento sul documento MHRA denominato "*Common Inspection Findings*", che è disponibile nel web [11] o su altri documenti simili che di solito sono parte della formazione avanzata alla FV in tutte le case farmaceutiche che hanno avuto l'esperienza di essere auditate.

Conclusioni

La farmacovigilanza è oggi una delle attività più regolamentate e controllate all'interno del settore farmaceutico, e un grande sforzo, soprattutto all'interno dell'Unione Europea, è stato fatto da parte delle Autorità Regolatorie al fine di assicurare un completo, efficace e continuo monitoraggio e una revisione del profilo di sicurezza di medicinali con lo scopo di avere in atto un sistema che è in grado di assicurare il diritto alla salute dei cittadini, dei pazienti e di tutti i soggetti interessati. Questo, unitamente alle attività ispettive che sono in rapida crescita, ha portato anche le aziende a progettare e implementare pratiche di Audit interni sempre più avanzate e sofisticate, che vengono solitamente gestite con lo stesso livello di attenzione e di professionalità delle ispezioni condotte dagli Enti Regolatori. Naturalmente, più è in costante miglioramento l'organizzazione del sistema di qualità sulle attività di farmacovigilanza -come richiesto dalla normativa europea- e più aumentano le aspettative degli Auditor interni ed esterni, così come dimostrato dall'osservazione circa la leggera diminuzione del numero delle *findings* per ispezione riportata dai dati MHRA. Purtroppo non ci sono dati pubblici relativi alle ispezioni di altri organismi regolatori e, osservando nel complesso la trasparente e completa serie di informazioni messe a disposizione dalla MHRA, si può solo apprezzare e trarre vantaggio da queste informazioni.

Tornando al sistema di Audit interno, in parallelo e in modo complementare al sistema di ispezioni, le industrie farmaceutiche hanno aumentato e migliorato i loro sistemi di Audit e addirittura creato piani per la *inspection readiness* che sono almeno allo stesso livello professionale delle ispezioni, ma con strumenti ancora più validi e hanno una efficacia tale da coprire l'intera area della FV di una multinazionale europea o anche una rete di FV a livello mondiale. La combinazione di questi due sistemi di controllo, una volta effettivamente applicati, ha l'effetto sia di rafforzare il sistema complessivo per garantire la sicurezza d'uso di medicinali e la salute pubblica, sia di assicurare alla società una miglior gestione della sicurezza nelle principali attività aziendali e l'adeguato aggiornamento e la comunicazione dei rischi a tutti i soggetti interessati. Considerando questo contesto, è evidente la necessità di disporre di linee guida scritte da seguire nel corso di un Audit interno di Farmacovigilanza. Il nostro progetto si propone dunque come guida completa sull'Audit Interno alla FV, utilizzabile da due grandi divisioni coinvolte in questo genere di Audit: farmacovigilanza e Qualità.

Bibliografia

- [1] CPMP/PHVWP/1618/01, Position Paper on Compliance with Pharmacovigilance Regulatory Obligations.
- [2] 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.
- [3] COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council.
- [4] 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. Art. 104 (2), Paragraph 2.
- [5] COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council.
- [6] International Organisation for Standardisation (ISO) standard 19011 "Guidelines for quality and/or environmental management systems Auditing. <http://www.iso.org/iso/home.html> (verified 24/01/2013).
- [7] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module IV – Pharmacovigilance Audits, EMA/228028/2012, 12 December 2012.
- [8] Main Audit findings and the Pharmacovigilance System Master File: clarification of the legal requirements, Advisor, Supplement issue 307S – 17/08/2012 Canary Ltd, PO Box 9, Guildford, Surrey GU3 2WZ, UK.
- [9] <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPharmacovigilancePractice/index.htm> (verified 11/02/2013).
- [10] <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPharmacovigilancePractice/Pharmacovigilanceinspectionmetrics/index.htm> (verified 24/01/2013).
- [11] <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPharmacovigilancePractice/Theinspectionprocess/index.htm> (verified 13/02/2013).