

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

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

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale Volume 6 • Numero 4 • Dicembre 2014

RASSEGNE

Quality assurance e farmacovigilanza. Parte I

**Psicologia, neurobiologia, etica dell'effetto placebo
e della relazione medico-paziente**

Nutraceutica: definizione, regolamentazione e applicazioni

RECENSIONI DALLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

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

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 6 • Numero 4 • Dicembre 2014

Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
 - Quality assurance e farmacovigilanza. parte I** 5
Gianfranco De Carli
 - Psicologia, neurobiologia, etica dell'effetto placebo e della relazione medico-paziente** 17
Elisa Frisaldi, Lucia Giudetti, Alan Pampallona, Fabrizio Benedetti
 - Nutraceutica: definizione, regolamentazione e applicazioni** 23
Angela Pirillo, Alberico Luigi Catapano
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Rischio cardiovascolare dei FANS**
 - ▶ **ADR riportate dai pazienti**
 - ▶ **Aspetti economici dell'ottimizzazione dei farmaci**
 - ▶ **Sicurezza dei farmaci nell'era digitale** 31
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER** 40

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

Francesco CIPOLLONE

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

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

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

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

Cari colleghi,

il nuovo numero della rivista propone tre rassegne relative a tematiche di grande attualità e interesse.

De Carli analizza in dettaglio la *Quality Assurance* applicata alla Farmacovigilanza dal punto di vista dell'Azienda farmaceutica; data l'ampiezza dell'argomento, in questo numero del GIFF pubblichiamo la prima parte, seguita da altre due parti in programma nei primi due numeri del 2015. Nella seconda rassegna, Frisaldi et al. affrontano il tema dell'effetto placebo/nocebo e della relazione medico-paziente con tre differenti approcci: psicologico, biologico e neurobiologico. Infine, Pirillo et al. introducono la nutraceutica, fornendo definizione, relativa regolamentazione ed esempi nell'ambito delle dislipidemie.

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, svolto presso Sanofi Aventis Spa, spiega e approfondisce i cambiamenti avvenuti nel campo della cosmetovigilanza con l'entrata in vigore del regolamento (CE) N°1223/2009. Il secondo lavoro, condotto presso Keypharma srl, stima occorrenza ed efficacia/tollerabilità degli eventi associati allo switch da un antipsicotico di prima generazione a uno di seconda, applicando una simulazione Monte Carlo su un modello di Markov. Infine, l'ultima tesi, svolta presso Asgenia Srl, descrive lo sviluppo di un nuovo approccio condiviso che consenta alle Aziende genericiste un'unica elaborazione dei casi segnalati nella rete nazionale di farmacovigilanza relativi ai principi attivi a brevetto scaduto.

Buona lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

QUALITY ASSURANCE E FARMACOVIGILANZA. PARTE I

Quality Assurance in Pharmacovigilance (i)

Gianfranco De Carli

Consulente di Farmacovigilanza e QA Auditor

Keywords

Pharmacovigilance
QA
Quality
Pharmacovigilance Audit
Human safety

Abstract

An introductory review of the rules and modality to apply Quality Criteria, quality System and relevant Quality Assurance with a peculiar view of the Pharmacovigilance involved people. This is the first of three articles related to several aspects of the QA in Pharmacovigilance with brief description of Quality System and Manual, Policy and SOP system. There is a first view of the reason to perform Pharmacovigilance auditing and the relevant check list. A mention to the Regulatory Inspections and the way to cope with this stressing situation is described and some advice are discussed.

Introduzione

Poco più di un decennio fa il concetto di *Quality Assurance* (QA) applicato alla Farmacovigilanza (FV) veniva visto ancora come un “nice to have” di non sistematica applicazione [1]. Tutti coloro che lavoravano nell’ambito delle Direzioni Mediche/Ricerca Clinica e Regolatorio erano a conoscenza dell’applicazione delle Buone Norme di Pratica Clinica (*Good Clinical Practice*, GCP) e di tutte le implicazioni pratiche che ne derivavano, ma la Buona Pratica Clinica coinvolgeva solo marginalmente la Farmacovigilanza sia periferica, ovvero delle affiliate, che centrale intesa come farmacovigilanza delle case madri globali od europee. Le multinazionali si preoccupavano di più di avere un flusso regolare e affidabile di casi dalle affiliate locali, ma non vi era un processo codificato di revisione della qualità dell’intero sistema di Farmacovigilanza.

L’ICH (*International Conference on Harmonization*) prima e le normative/direttive europee poi introdussero la Qualità tra i requisiti della Farmacovigilanza sia industriale che degli Stati Membri [2]. A partire dal 2012, FV e QA sono imprescindibilmente legati alle *Regulation* e Direttive europee [3-4] e alle *Good Vigilance Practice* (GVP) [5] con un forte e diretto riferimento al Modulo I [6] e al Modulo IV [7] interamente dedicati al concetto di qualità e alle modalità di verifica.

La presente revisione vuole fornire una panoramica dei problemi inerenti l’applicazione di un Sistema di Qualità alla Farmacovigilanza di una azienda farmaceutica utile sia ad un Responsabile del Servizio di Farmacovigilanza nazionale sia ad una *Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance* (QPPV) come previsto dalle norme Europee.

Sistema di Qualità in Farmacovigilanza

Definire il concetto di qualità

La Qualità totale inizia con la formazione e termina con la formazione

Traducendo letteralmente dalla GVP I “la qualità di un sistema di farmacovigilanza può essere definita come tutte le caratteristiche del sistema che sono dedicate a produrre *outcome* pertinenti agli obiettivi della farmacovigilanza in accordo ad una stima delle probabilità” [6].

La GVP I precisa inoltre che la qualità è “dipendente dal metro di misura e può (*a mio avviso deve*) essere misurata”. Aggiungerei sistematicamente misurata ma, ancora più importante, la Qualità deve essere oggetto di “discussione e formazione”. Visto che al concetto di qualità viene attribuita una paternità giapponese, Kaoru Ishikawa dice: “la qualità totale inizia con la formazione e termina con la formazione” [8]. Ma cosa

Corrispondenza: Gianfranco De Carli, Interrato dell’Acqua Morta, 10 - 37129 Verona,
E-mail: decarli.gianfranco@libero.it, www.gdc-pharmaservices.it

si intende veramente per Qualità? Utilizzando il termine giapponese *Kaizen* [9], ovvero cambiare in meglio, forse ci avviciniamo maggiormente a quanto si può e si deve fare per incrementare la qualità in FV.

Quasi tutte le aziende infatti hanno un sistema procedurale, ma poche si attrezzano per controllare che questo risponda ai criteri normativi e di qualità. Ancora meno sono le aziende che in modo sistematico verificano che le procedure vengano applicate. La qualità non è un fatto solamente tecnico, ma ha aspetti organizzativi e gestionali e va a coinvolgere tutta l'azienda, compresa l'alta direzione: questa deve avere in merito una precisa politica e ne deve curare l'attuazione, anche considerando lo stretto rapporto esistente tra qualità ed efficienza aziendale (e alla fine profitto).

La qualità di un prodotto o di un servizio è rappresentata dalle caratteristiche che gli consentono di soddisfare le attese di chi lo utilizza. Non si può quindi individuare un livello "assoluto" di qualità: sono le esigenze degli utilizzatori a definire di volta in volta le caratteristiche che il prodotto o il servizio deve possedere per soddisfarli. Citando un ente certificatore italiano [10]: "Se per esempio a prima vista un'auto di grossa cilindrata appare qualitativamente superiore a una utilitaria, ciò non è in assoluto corretto. Se all'acquirente serve un veicolo dai bassi consumi, dalle dimensioni ridotte e di facile utilizzo in città sarà l'utilitaria a soddisfarlo e quindi ad avere per lui una "qualità" superiore. Il livello di qualità richiesto dal cliente deve poi essere raggiunto in modo non sporadico, ma costante nel tempo e per questo è necessario che siano coinvolte tutte le funzioni aziendali: è per questo motivo che si parla sempre più frequentemente di Garanzia della Qualità e di Sistemi di Qualità".

Il Sistema di Qualità

Il Sistema di Qualità si compone di tutto l'insieme di singole azioni, attività più o meno ampie nell'insieme dei processi di una azienda e delle risorse umane ed economiche che una azienda dispone con la finalità di assicurare, a se stessa ed agli *stakeholder* che gli obiettivi siano coerenti con quanto tutti gli aventi diritto, leggi incluse, si aspettano. Nell'azienda farmaceutica esistono aree peculiari che impattano, in presenza di risultati qualitativamente inferiori, la sicurezza di impiego nell'uomo (sia in sperimentazione clinica che durante l'utilizzo nel mercato). Molte di queste azioni sono ben note e ricadono nell'ambito della cosiddetta Farmacovigilanza. Nel 1994 sono state emanate in Europa le norme ISO della famiglia 9000 a cui si ispirano molti dei sistemi di qualità applicabili anche alla Farmacovigilanza [11].

Il Manuale della Qualità

Il Manuale della Qualità è un documento che descrive le metodiche e gli strumenti per raggiungere gli obiettivi di Qualità

Il Manuale della Qualità è il documento che evidenzia le Politiche, le Procedure ed i Requisiti del Sistema di Gestione della Qualità di una organizzazione (**Tabella 1**). Può esserci un Manuale della Qualità aziendale di cui faccia parte anche la Farmacovigilanza oppure il Manuale della Qualità della Direzione Medica o Regolatoria entro cui sia inclusa sempre la Farmacovigilanza. Data l'ampiezza ormai raggiunta dalle attività che possono afferire alla Farmacovigilanza può essere previsto un manuale della Qualità ad uso esclusivo della Farmacovigilanza.

In ogni caso per avere un buon Manuale della Qualità non basta scriverlo ispirandosi a lavori più o meno analoghi; serve innanzitutto che l'azienda abbia un forte *commitment* verso la Qualità, che l'organizzazione aziendale sia adeguatamente preparata

Tabella 1 Elementi essenziali di un Manuale della Qualità applicabile alla Farmacovigilanza

Introduzione, generalità del sistema di qualità
Scopo e campo di applicazione del Manuale della Qualità
La normativa di riferimento
Termini, definizioni ed abbreviazioni
Applicabilità e Responsabilità
Descrizione dei processi a cui si applica
Definizione dei Livelli minimi accettabili
Outcome, controlli e misurazioni
Audit interni
Azioni correttive e preventive

e strutturata e che l'approccio interfunzionale sia una regola condivisa.

L'interfunzionalità è fondamentale nel raggiungimento della Qualità anche perché permette sinergie e controlli incrociati. Due esempi: la formazione degli Informatori Scientifici del Farmaco e la preparazione della tabella di pianificazione (*schedule*) dei *Periodic Safety Update Report (PSUR)*.

Nel primo caso serve una buona interazione non solo con il Responsabile del Servizio Scientifico, ma anche con la parte Commerciale, per preparare un buon materiale formativo che illustri finalità (prima ancora che modalità) della Farmacovigilanza per creare terminali sensibili ad ogni possibile segnale. Se l'Informatore non percepisce l'utilità della Farmacovigilanza sarà meno attento e circostanziato nel raccogliere e trasmettere la segnalazione.

La preparazione della pianificazione annuale degli PSUR è fondamentale per preparare i relativi *line-listing*, raccogliere tutti i dati utili allo PSUR e inviarlo alle Autorità in accordo alla tipologia della registrazione e alle scadenze definite dall'Europa (*EURDs list*) [12].

La Farmacovigilanza potrebbe preparare la pianificazione annuale da sola, ma l'interazione con la Direzione Regolatoria crea un circuito virtuoso di doppio controllo che assicura una migliore qualità della specifica attività. Servirebbe un trattato ma in sintesi il Manuale della Qualità dovrebbe anche definire i livelli minimi accettabili per ogni azione (non è pensabile che su migliaia di casi gestiti da una Farmacovigilanza aziendale il livello di qualità sia sempre del 100% anche se dovrebbe tendervi) e la periodicità dei controlli.

Il Sistema Procedurale

La base fondamentale di un sistema di Qualità sono le procedure, meglio quelle che vengono definite all'inglese *Standard Operating Procedure (SOP)*. Esse sono un insieme di istruzioni scritte che documentano la routine o azioni eseguite in modo ripetuto da una organizzazione. Lo sviluppo e l'utilizzo delle SOP va di pari passo con lo sviluppo dei sistemi di qualità delle aziende. La SOP descrive quindi le operazioni in un'area definita ma che è parte di un più vasto insieme di attività che devono essere descritte nel sistema di qualità e nel Manuale di Qualità.

Tabella 2 Gli elementi del Sistema Procedurale

Policy: ovvero documenti di alto livello che contengono dichiarazioni di intenti della Società relativamente al suo impegno nel mantenere standard scientifici e di qualità con espliciti riferimenti alle norme, leggi cogenti di valore nazionale o super nazionale. Nel campo della Farmacovigilanza la <i>Policy</i> è la dichiarazione della Società con cui delinea il proprio impegno nella salvaguardia della sicurezza di impiego nell'uomo dei farmaci ed altri prodotti commercializzati sia nella fase di sviluppo clinico che post-marketing.
General Procedure (GP) o Master Document (MD): sono documenti di secondo livello che tracciano linee guida relative alle modalità di applicazione delle politiche individuate ed ai principali processi del Sistema di Farmacovigilanza e di Qualità; danno evidenza del modo in cui sono soddisfatti i requisiti delle norme di riferimento e dei requisiti che impattano ad esempio intere Regioni geografiche come l'Europa, le Americhe o sono tipiche di sistemi complessi come quelli informatici a livello aziendale. Nell'ambito della Farmacovigilanza una tipica GP descrive il ruolo e gli incarichi della QPPV e della sua influenza su processi interfunzionali.
Standard Operating Procedure (SOP): sono documenti che descrivono uno specifico aspetto o una specifica operatività fornendo le corrette indicazioni che permettano di poter operare senza consultare le norme di legge di riferimento. Sono la base formativa del personale addetto alla Farmacovigilanza ed alle attività correlate e descrivono modi e tempi di gestione delle segnalazioni, invio alla casa madre o ai <i>Third Parties</i>, come e quando fare gli PSUR, oppure come fare una <i>due diligence</i> o uno SDEA.
Working Instruction (WI): sono documenti relativi ad un singolo processo e descrivono operatività con dettagli di tipo pratico e operativo.
Controlled Document: sono documenti che comprovano attività sistematiche realizzate o che sono prova di azioni/controlli eseguiti. Si applica questa definizione a documenti che debbono essere conservati con particolare attenzione e per tempi definiti da altre SOP.

Third Parties: Parti Terze di un processo o azione; nel caso specifico possono essere altre aziende farmaceutiche (licenziatari, concessionari ecc.) o fornitori di servizi (es CRO).

Due Diligence: processo di acquisizione di informazioni su di una Parte Terza al fine di verificare la capacità a soddisfare requisiti di affidabilità e qualità

SDEA: Safety Data Exchange Agreement; capitolato tecnico tra due aziende per lo scambio di informazioni relative alla sicurezza di impiego di un farmaco nell'uomo

Si dice talvolta che la SOP dovrebbe essere in grado da sola di permettere ad un neo assunto di svolgere una attività senza la guida di un supervisore. Non è proprio completamente vero in quanto la SOP non descrive minuziosamente operatività (che sono meglio descritte in quelle che possono essere denominate *Working Instruction*) (WI), ma ne traccia le azioni fondamentali, i tempi, i controlli. Per fare un esempio in Farmacovigilanza: come gestire una segnalazione di reazione avversa da farmaco (es. quando e come inviare ad Eudravigilance) viene descritto in una SOP di Farmacovigilanza; come collegarsi alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNFV), controllare e scaricare i casi dovrebbe essere oggetto di una WI.

Afferenti al sistema procedurale vi sono quindi molti tipi di documenti. Ogni organizzazione può definirne la tipologia in base alle proprie caratteristiche ma generalmente essi si dividono come riportato in **Tabella 2**.

I benefici del Sistema Procedurale sono innanzitutto legati alla riduzione della variabilità delle modalità di realizzazione di una azione e al miglioramento della qualità complessiva delle azioni svolte.

I documenti del Sistema Procedurale devono essere rivisti sistematicamente anche con il contributo degli operativi.

Una buona procedura è comunque di scarso valore se non viene applicata, seguita e controllata. Ma è utile introdurre prima un concetto di misura della Qualità.

Key Performance Indicator

Per misurare la Qualità occorrono indicatori attendibili

Non si può fare Qualità se non si misura la stessa in modo sistematico e attendibile. Una modalità è quella di individuare delle variabili il più possibile misurabili in modo univoco, prive di giudizi esterni che ne possano influenzare il valore. Questi indicatori sono identificati come *Key Performance Indicators* (KPI). Le loro caratteristiche principali sono riassunte in **Tabella 3**.

Per fare un esempio sulla quantificabilità: dati 100 *Individual Case Safety Report* (ICSR) da inviare ad Eudravigilance (EV), il numero dei casi inviati nel tempo prefissato dalla normativa, espresso come percentuale dei casi inviati nel tempo prefissato, costituisce un KPI. Se il numero tende a 100 si raggiunge l'obiettivo qualitativo previsto. Nel mondo reale il 100% può essere un obiettivo raggiungibile ma può essere accettabile anche un valore leggermente inferiore per cui si può stabilire un *Minimum Acceptable Value* (MAV) per il singolo processo, stabilito ad esempio al 98%. Per una azienda con un elevato numero di casi/anno può essere veramente difficile raggiungere il 100% dei casi inviati in tempo.

Applicare un MAV pari a 98 ad una azienda che processa 5000 casi/anno (un dato che alcune aziende italiane raggiungono e superano solo con i casi della RNFV) oppure a valori come 50.000 casi/anno (valore che una parte delle multinazionali europee raggiungono) vuol dire avere rispettivamente 100 o 1000 casi/anno non inviati nei tempi corretti. Diverso potrebbe essere il MAV di un KPI che descrivesse la percentuale dei casi fatali/*life-threatening* inattesi inviati a EV. In questo caso potrebbe essere lecito applicare il valore 100%.

Si capisce anche il concetto di direzionalità: il KPI deve aumentare o diminuire in modo correlato alla qualità raggiunta, sia direttamente che inversamente se si tratta di un indicatore di errore. Esempio di KPI inversamente correlato è la % di campi presenti nella *source documentation* e non riportati nel CIOMS per un errore di *data entry*; il valore dovrebbe tendere a zero.

Anche in questo caso potranno esservi dei campi in cui sia accettabile un margine di errore ed altri in cui il MAV richiesto potrebbe essere pari a zero. Vi sono KPI che non sono numerici ma che possono essere del tipo tutto o niente. Esempio l'invio della comunicazione ad AIFA del cambio del responsabile italiano o a EV della QPPV e del suo *deputy*. I KPI entrano nell'audit di Farmacovigilanza come parte di una *check list* di cui più avanti è possibile trovare un esempio.

Tabella 3 Caratteristiche dei KPI

Quantificabilità	I KPI dovrebbero essere in larga parte numerici
Direzionalità	I KPI devono avere una direzionalità ovvero descrivere il miglioramento del processo
Operatività	I KPI devono essere legati al contesto ovvero misurare modifiche effettive del processo

Audit di Farmacovigilanza

L'Audit è la valutazione indipendente e sistematica di attività per determinare se esse siano svolte in accordo a i requisiti predefiniti

Cos'è un audit? La parola è molto utilizzata ma darne una definizione aiuta a capire meglio il senso sia del termine che dell'azioni che ne conseguono. Ci viene in aiuto la GVP modulo IV che descrive l'audit come un insieme di attività volte alla verifica, attraverso misure, valutazioni delle prove di appropriatezza ed efficienza delle operazioni, della qualità del Sistema di Farmacovigilanza (**Tabella 4**). Un audit è un modo sistematico di controllare e revisionare delle attività portate a termine in accordo a predefiniti requisiti che possono essere aziendali o previsti da norme di legge o da standard prefissati. Trattandosi di un controllo, questo dovrà fondarsi su una modello condiviso, indipendente, privo di errori e di conflitti di interesse. Banale nella definizione ma, applicandolo alla Farmacovigilanza, è facile imbattersi in aziende in cui il QA è un membro della Farmacovigilanza stessa che di tanto in tanto si improvvisa auditor oppure che l'auditor sia in qualche modo influenzabile da equilibri interni all'azienda essendo QA pro-tempore. Tanto l'azienda farmaceutica è di dimensioni ridotte tanto più è probabile che questo accada. Dall'altra parte vi sono molte aziende multinazionali di dimensioni rilevanti nelle quali è facile trovare dei QA di gruppo che una simpatica vignetta descriveva come i torturatori dell'inquisizione.

Tabella 4 Caratteristiche dell'Audit

Valutazione indipendente e sistematica di attività per determinare se esse siano svolte in accordo a requisiti predefiniti
1. Organizzato in modo sistematico
2. Pianificato in modo metodico
3. Gestito in modo indipendente,
4. Privo di errori sistematici, di conflitti di interesse, obiettivo e imparziale
5. Valutazione fondata su Leggi, Regole, Procedure

Perché condurre Audit di Farmacovigilanza

Attraverso l'audit, ma soprattutto nella fase preparatoria dell'audit alla Farmacovigilanza si identificano in modo razionale i processi tipici della funzione, si assicura la comprensione e l'adesione delle norme di legge e ai requisiti regolatori. Nel fare questo si identificano rischi del processo e gli ambiti di miglioramento; questo lavoro rende l'azienda farmaceutica sicuramente più preparata ad affrontare poi le ispezioni delle Autorità regolatorie. Alla fine si può affermare che gli audit al sistema di Farmacovigilanza sono uno dei meccanismi per incrementare e mantenere la sicurezza di impiego di un farmaco per il paziente.

Audit di Farmacovigilanza: la *check list*

Condurre un audit di Farmacovigilanza organizzato in modo sistematico significa in primo luogo preparare delle *check list* che, a seconda della variabile da controllare, della numerosità e dell'importanza per la Farmacovigilanza, abbiano frequenze diverse ed adeguate. *Check list* sono disponibili in internet ed anche su alcune pubblicazioni del GIQAR [13] e del TheRQA [14].

Il contenuto di una *check list* spazia da aree molto ripetitive, come controllo dei casi, tempi di disseminazione degli ICSR (come nell'esempio di **Tabella 5**) a fatti e rilievi che non dovrebbero essere suscettibili di cambiamenti frequenti ma che proprio per questo rischiano di essere dimenticati e quindi devono essere verificati. Un esempio: lettere di nomina presso le autorità dei Paesi che richiedono un Responsabile locale o un *contact point* (es. Italia, ma anche Francia, Grecia, Spagna, Portogallo, Turchia, ecc), i *Curriculum Vitae* (che devono essere datati e firmati e sistematicamente aggiornati), le *Job Description*, ecc.

Quanto previsto dal Manuale della Qualità diviene parte delle *check list* da utilizzare durante l'audit alla Farmacovigilanza.

Audit di Farmacovigilanza: *Case processing*

“È molto difficile avviare all'underreporting ma si può facilmente migliorare il reporting incompleto”. Infatti un buon sistema di revisione della segnalazione spontanea permette di verificare le informazioni mancanti o scorrette. Fondamentale quindi la

Tabella 5 Esempio di check list per un audit di FV

Oggetto dell'audit	Misura del KPI	MAV
Selezione (5%) degli ICSR e dei documenti associati	% dei casi gestiti in accordo ai tempi della procedura con verifica dei QC, della <i>Medical review</i> , dei <i>follow-up</i> , dell'adesione del CIOMS ai documenti fonte	95%
5 casi fatali o <i>life-threatening</i>	% dei casi riportati alle CA e congruità del CIOMS con i documenti fonte e <i>follow-up</i>	100%
2 casi gravi di letteratura indicizzata	% dei casi riportati alle CA e congruità del CIOMS con i documenti fonte	100%
1 gravidanza (se presente)	% dei casi gestiti in accordo ai tempi della procedura con verifica dei QC, della <i>Medical review</i> , dei <i>follow-up</i> , dell'adesione del CIOMS ai documenti fonte	100%

KPI: Key Performance Indicators

MAV: Minimum Acceptable Value

QC: Quality Control

CA: Competent Authority

Tabella 6 Esempio di contenuto di una *check list* per il *case processing*

Come è stato raccolto e processato il caso e come gli sia stata assegnata una tempistica di gestione e relative scadenze di invio (es grave/non grave; atteso/inatteso, da inviare alle CA, da inserire in EV)
Se il caso è stato validato
Se è stata fatta la ricerca dei duplicati
Se il <i>narrative</i> ed i campi principali sono stati tradotti ed inseriti correttamente
Se è stato correttamente utilizzato il MedDRA <i>code</i>
Se è stata fatta una revisione della <i>listedness</i> vs il CCSI o del <i>expectedness</i> vs il CCDS
Se il <i>day 0</i> è preso come riferimento della tempistica anche se proviene da un <i>Third Party</i>
Se vi sono due tentativi documentati di <i>follow-up</i>
Se è stato fatto un tentativo di follow-up con il medico curante nel caso si tratti di <i>consumer report</i>
Se vi è una rintracciabilità di tutti le codifiche tipiche del caso (ad es. il codice della RNFV o il codice di altre Agenzie come il codice BfArM, ecc.)

Listedness: presenza di una reazione o gruppo di reazioni nel CCSI

CCSI: Company Core Safety Information documento aziendale dove vengono riportate tutte le informazioni di sicurezza; non necessariamente tutte le informazioni saranno presenti anche nel SmPC del prodotto.

Expectedness: presenza di una reazione o gruppo di reazioni nel CCDS o nel SmPC di riferimento

CCDS: Company Core Data Sheet, documento di riferimento aziendale la cui struttura è equivalente allo SmPC/RCP

revisione critica del caso, la qualità e tempestività del follow-up. Nel *case processing* il QA dovrà verificare quanto riportato in **Tabella 6**.

Ovviamente la lista è incompleta ed ogni azienda ne svilupperà una dedicata e migliorativa del proprio peculiare processo di gestione delle segnalazioni.

Audit di Farmacovigilanza: *risk based approach*

Tempo e risorse richiedono di limitare i controlli. Si può scegliere in modo casuale cosa sottoporre ad audit da una lista di azioni, ma può non essere il modo migliore, anche se a mio avviso una quota minore dell'audit dovrebbe includere variabili scelte a caso. L'approccio corrente è quello *risk-based* ovvero auditare almeno una parte delle azioni sulla base di un semplice algoritmo che preveda di dare priorità secondo quanto descritto in **Tabella 7**.

Credo che siano facilmente intuibili le motivazioni di queste scelte *risk-based* anche se accade che in presenza di variazioni delle strutture ci si dimentica che modifiche strutturali (anche senza variazioni delle persone coinvolte) possono alterare meccanismi procedurali consolidati. Sempre restando nel tema degli audit *risk-based* un esempio interessante è quello del *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) che conduce i suoi audit alle aziende utilizzando questionari on-line che le aziende sono invitate a completare. Un approccio analogo potrebbe essere utilizzato dal QA aziendale per decidere cosa auditare proprio stimolando la collaborazione delle strutture coinvolte.

Tra gli indicatori *soft*, considerando *hard* quelli facilmente misurabili (casi, tempi, ecc) vi sono variazioni che impattano indirettamente sulla qualità come ad es. variazioni del personale senza adeguato periodo di formazione e di passaggio delle consegne, modifiche delle dimensioni dello staff di Farmacovigilanza, variazioni/*upgrade* del database, modifiche nella linea gerarchica, ecc.

Tabella 7 Punti oggetto del risk-based audit

a) Processi o azioni variate dopo l'audit precedente
b) Processi o azioni soggette a <i>finding</i> all'audit precedente
c) Aree mai o parzialmente auditate in precedenza
d) Aree per cui siano avvenuti cambiamenti normativi
e) Aree in cui si siano verificati avvicendamenti di personale
f) Nuovi <i>Service Providers</i> o <i>Third Parties</i>
g) Processi interfunzionali con modifica delle strutture

Tabella 8 Audit alla *Medical Information*

Attività	Verifica della Farmacovigilanza
Richiesta di letteratura su reazioni avverse	Da approfondire con il richiedente se vi sia un evento specifico da lui direttamente osservato
Richiesta di letteratura su di un uso <i>off-label</i>	Da approfondire se il farmaco sia o meno stato già effettivamente impiegato e se siano disponibili dati di rischio-beneficio
Cessione di un farmaco ad uso compassionevole	Raccolta e verifica a posteriori su dati di (efficacia) sicurezza

Audit alla *Medical Information*

È ancora piuttosto diffusa la convinzione che le responsabilità in Farmacovigilanza siano limitate alla gestione della segnalazione degli eventi mentre essa si estende alla ricerca degli eventi nascosti all'interno di altre attività. Alcuni esempi di controllo alla *Medical Information* sono riportati nella **Tabella 8**.

Questi approfondimenti/verifiche dovrebbero sistematicamente entrare in un processo di QA ed avere verifiche documentate sia a livello locale che regionale/centrale. Per brevità non sono elencati altri tipi di controllo che verranno ripresi nelle rassegne successive, ma la Farmacovigilanza deve estendere i propri controlli anche ai *Product Complaints* ed al sistema che li cataloga e come tali questi controlli devono essere descritti nella SOP della Farmacovigilanza.

Preparazione degli PSUR

Il Periodic Safety Update Report è uno degli outcome più importanti della Farmacovigilanza

In accordo sempre alle varie GVP la preparazione degli PSUR deve rispettare dei criteri di qualità. Essi sono riassunti in **Tabella 9**.

Il sistema di qualità dovrebbe anche descrivere come avviene l'integrazione dei dati da varie fonti ed i controlli effettuati sulle singole fonti. Buona norma procedurale sarebbe inserire nel sistema di qualità dell'azienda controlli come ad esempio la verifica da parte di funzioni di QA dei *line listing* utilizzati per la preparazione dello PSUR onde evitare grossolane dimenticanze di gruppi di eventi. Molti database hanno modalità informatiche nella selezione dei casi da inserire nei *line listing* dedicati agli PSUR rendendo meno onerosa la ricerca dei casi, ma proprio questa modalità può portare alla esclusione involontaria ad es. di prodotti con stesso principio attivo ma con salificazione diversa, oppure con non chiara definizione di *expectedness* e *listedness*.

Un discorso a parte meriterebbe anche il controllo della RNFV qualora essa sia la fonte primaria di uno PSUR. Prima della sua elaborazione sarebbe utile un controllo dei casi scaricati sia per SM (Specialità Medicinale) che per PA (Principio Attivo) in quanto, se nell'intervallo tra due PSUR, fossero intervenute variazioni di titolarità sarebbero visibili casi pregressi che potrebbero non essere ancora stati inseriti nel data base aziendale. Ma non è tutto; dalla GVP VII rev.1: "Se la preparazione dello PSUR è delegata ad una parte terza (consulente o altra azienda) il MAH deve assicurare che

Tabella 9 Controlli da effettuare sul contenuto dello PSUR

<i>Case management</i> degli eventi spontanei
Documentazione (report) degli studi clinici
<i>Screening</i> della letteratura
Ricerca e gestione dei segnali
Attività di ricerca <i>post-marketing</i>
Modalità di integrazione dei dati di beneficio/rischio

questa persona od organizzazione che fornisce lo PSUR sia soggetta ad un sistema di qualità in accordo alla legislazione presente. Procedure e accordi dettagliati devono documentare la relazione esistente tra il MAH e la parte terza. Gli accordi possono specificatamente descrivere le modalità di audit del processo di preparazione dello PSUR” [15]. Molte aziende infatti ricorrono per la preparazione degli PSUR a consulenti esterni che non sempre possono documentare una preparazione relativa alla qualità del loro operato per cui l'azienda si trova nella necessità di sopperire inserendoli in un sistema di qualità aziendale attraverso formazione e audit. Vi è poi un altro aspetto fondamentale, la presenza di un sistema di qualità che garantisca la tempestiva e corretta *submission* alle date richieste. Di frequente la pianificazione degli PSUR è sotto il controllo del Dipartimento Regolatorio dell'azienda per cui la pianificazione annuale, da farsi con un congruo anticipo onde evitare di arrivare in ritardo con PSUR che abbiano data di *submission* i primi giorni di gennaio, dovrebbe essere sottoposta a verifica del QA. Una modalità è quella di preparare la pianificazione annuale degli PSUR entro la prima settimana di ottobre e farla approvare (firme, *routine slip*, ecc.) dalle funzioni Regolatoria, Farmacovigilanza e QA. La pianificazione può essere fatta cartacea ma, nel caso di aziende con molti prodotti e molte scadenze, un sistema di gestione documentale provvisto di controlli e allarmi (ne esistono alcuni gratuiti sul web) può essere molto utile. Lo stesso QA dovrà con frequenza da definire in base alla numerosità degli PSUR, verificare l'avvenuta *submission* (ricevute del corriere o posta registrata), l'archiviazione degli PSUR e delle prove di consegna.

Ispezioni regolatorie

Le ispezioni regolatorie servono a valutare la conformità delle aziende alle norme e alla legislazione corrente

Non si può scindere la Qualità dalle Ispezioni Regolatorie. Citando il sito AIFA “Le ispezioni di Farmacovigilanza (*Good Pharmacovigilance Practices*, GVP) ottemperano a quanto previsto dal D.L.vo 24 aprile 2006 n° 219 all'art.134, assicurando l'osservanza delle disposizioni del titolo IX (*Farmacovigilanza*) attraverso l'ispezione dei locali, le registrazioni e i documenti dei titolari di AIC relativamente alle attività di *Farmacovigilanza*. La funzione principale degli ispettori di Farmacovigilanza è valutare la conformità delle aziende farmaceutiche con la normativa italiana e la legislazione comunitaria in materia di monitoraggio della sicurezza dei medicinali somministrati ai pazienti. Ciò è assicurato dall'effettuazione delle ispezioni alle aziende titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali. Un altro compito degli ispettori GVP è quello di condurre ispezioni su studi clinici con problematiche correlate alla Farmacovigilanza con particolare attenzione agli Studi PASS”. Le modalità

Tabella 10 Definizioni delle deviazioni (finding) per AIFA vs la GVP modulo IV

Dal sito AIFA	Dalla GVP
Critiche: deficienze nei sistemi, pratiche o processi di farmacovigilanza che influiscono negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che comportino un rischio potenziale per la salute pubblica. Grave inottemperanza a rilevanti requisiti normativi e alle linee guida.	Critical is a fundamental weakness in one or more pharmacovigilance processes or practices that adversely affects the whole pharmacovigilance system and/or the rights, safety or wellbeing of patients, or that poses a potential risk to public health and/or represents a serious violation of applicable regulatory requirements.
Maggiori: deficienze nei sistemi, pratiche o processi di farmacovigilanza che potrebbero influire negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che potrebbero comportare un rischio potenziale per la salute pubblica. Inottemperanza a rilevanti requisiti normativi e alle linee guida.	Major is a significant weakness in one or more pharmacovigilance processes or practices, or a fundamental weakness in part of one or more pharmacovigilance processes or practices that is detrimental to the whole process and/or could potentially adversely affect the rights, safety or well-being of patients and/or could potentially pose a risk to public health and/or represents a violation of applicable regulatory requirements which is however not considered serious
Minori: deficienze nei sistemi, pratiche o processi di farmacovigilanza che non dovrebbero influire negativamente sui diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei pazienti o che non dovrebbero comportare un rischio potenziale per la salute pubblica.	Minor is a weakness in the part of one or more pharmacovigilance processes or practices that is not expected to adversely affect the whole pharmacovigilance system or process and/or the rights, safety or well-being of patients

di conduzione dell'ispezione sono descritte nel sito AIFA e sono ben riassunte nella diapositiva alla quale si rimanda nel sito della nostra Agenzia [16].

Il processo ispettivo termina con la catalogazione dei *findings* di cui si riporta il *grading* in accordo ai criteri adottati da AIFA e dalla GVP (Tabella 10) [7, 16].

Aree più frequentemente toccate dalle Ispezioni Regolatorie

L'elenco di **Tabella 11** non è esaustivo ed ogni ispezione è diversa da un'altra se non altro perché sono diversi i percorsi formativi e le esperienze vissute degli ispettori dei vari Paesi. Gli argomenti trattati dagli Ispettori italiani sono in genere sovrapponibili a quelli riportati sempre in **Tabella 11**.

Come rispondere durante una ispezione regolatoria

L'aiuto viene da una presentazione del 2013 presente sul sito del MHRA. La raccomandazione è quella di rispondere con le modalità definite in **Tabella 12**.

Specifiche: significa che il responsabile di un processo dovrebbe valutare il vero significato del *finding* e verificarlo nel contesto della sua organizzazione. Il *finding* potrebbe essere solo la punta di un iceberg che richiede profonde variazioni della SOP o dell'organizzazione strutturale. Uno PSUR inviato in ritardo può essere una semplice dimenticanza, a cui si rimedia migliorando il controllo (doppio controllo sulla pianificazione della Farmacovigilanza e del Regolatorio) oppure essere legato a una parziale conoscenza della normativa (fatto che richiede uno sforzo formativo). Rispondere in modo specifico quindi vuol dire analizzare le radici profonde del *finding* e porvi adeguati rimedi.

Misurabili: la correzione al *finding* deve essere concreta (modifica della SOP, introduzione di un controllo ulteriore) e deve portare dei benefici che si riflettano su indicatori concreti (variazione dei KPI). Non sono da escludere interventi formativi e/o azioni di prevenzione dell'errore come ad esempio una più dettagliata WI da allegare alla SOP in vigore.

Fattibili e realistiche: dopo una ispezione regolatoria la tendenza è quella di lasciarsi prendere la mano da proposte di modelli di lavoro che non sono realizzabili in modo stabile e duraturo. Non si devono fare promesse che non si è in grado di mantenere anche perché gli Ispettori delle Agenzie europee e italiane hanno nel loro modello operativo la re-ispezione e quindi sono in grado di verificare quanto realistica e realizzabile sia stata la risposta (in una prossima rassegna parleremo anche delle modalità di stesura dei piani CAPA ovvero *Corrective Actions and Preventive Actions*).

Definibili nel tempo: parole come “faremo”, “modificheremo” devono essere accompagnate dalla scadenza entro cui realizzare gli aggiustamenti identificati. Un *critical finding* può richiedere una correzione immediata, prima ancora di modificare una SOP o una WI potrebbe essere necessario emanare una “*warning instruction*” accompa-

Tabella 11 Aree più frequentemente oggetto di Ispezione Regolatoria

Formazione del personale di farmacovigilanza e formazione del personale aziendale
Organizzazione aziendale, Sistema di Qualità, presenza del QA, Sistema Procedurale
Responsabile del Sistema di Farmacovigilanza o della QPPV e sua capacità di influenzare i processi
Gestione dei casi da segnalazione spontanea, di ricerca clinica, di gravidanza e di letteratura
SUSAR, <i>end-study reports</i>
Gestione degli studi istituzionali, osservazionale, dell'uso compassionevole e dell' <i>off-label</i>
Database, sistemi informatici e notifica dei casi a casa madre o invio in <i>Eudravigilance</i>
<i>Signal detection</i> e sue modalità
Pianificazione e preparazione degli PSUR
Gestione degli stampati e dei documenti di sicurezza e loro trasmissione alle persone interessate

Tabella 12 Qualità delle risposte a una ispezione regolatoria

Specifiche
Misurabili
Fattibili
Realistiche
Definibili nel tempo

gnata da una riunione formativa per mettere fine immediatamente ad un processo o comportamento deviante dalle norme o che propone rischi ai pazienti. Il *grading* del *finding* influenza comunque la velocità di risposta al *finding* stesso.

Front Office e Back Office

L'ispezione è sempre un momento di stress per chi la subisce e accade di frequente che le persone coinvolte nelle interviste talvolta non abbiano la tranquillità necessaria per mostrare agli ispettori azioni e controlli che realmente vengono eseguiti, ma dei quali non si ha la capacità immediata di trovare prove documentali.

Una strategia per affrontare al meglio l'eventuale ispezione regolatoria è quella di identificare due diversi livelli di partecipazione dividendole in *front-office* (la/le persone intervistate) e *back-office* (staff di Farmacovigilanza, Regolatorio, *Medical Information*, Ricerca Clinica, ecc., che stanno nelle retrovie ma vengono informate di tutte le richieste degli ispettori). Quindi organizzare un supporto in grado di agire in una sorta di *war room* dove tutta la documentazione possa essere raccolta (meglio se in fotocopia) potrebbe permettere un rapido supporto ed anche azioni correttive immediate al termine della singola intervista. È sempre raccomandabile essere presenti in due all'intervista (anche in tre, tra cui il QA se possibile) in modo che la persona non intervistata possa uscire per passare l'eventuale quesito al *back-office*. In genere l'atteggiamento degli Ispettori delle varie Agenzie europee non è inquisitorio per cui sono più interessati alla verifica della reale qualità piuttosto che a una cultura da quiz in cui vi sono 30 secondi per rispondere e la prima risposta è quella che conta. La mia esperienza di *back-office* conferma la validità di questo approccio. Anche a posteriori è possibile chiedere la modifica di un *finding* se vi sono prove certe di aver portato a termine un'azione che non si è stati in grado di far vedere all'ispettore.

Un fatto che si evidenzia osservando i risultati di ispezioni dell'AIFA, rispetto a quelle del MHRA, è che sembrerebbe esserci una più generale disattenzione al concetto di Qualità e di misurabilità della stessa, spalmato su tutti processi di farmacovigilanza nelle aziende italiane piuttosto che una carenza specifica in un particolare processo.

Document retention

Superare una ispezione significa anche avere accesso ai documenti in modo rapido e ordinato. Vi sono aziende che non sono state in grado di evitare *finding* solo perché nessuno aveva curato l'archiviazione degli PSUR e delle prove di invio all'Autorità, perché trial clinici conclusi non avevano a disposizione l'*end-study report*. Gli archivi delle aziende non sono uno stanzone polveroso in cui relegare scatoloni sfondati pieni di carta. L'archiviazione dei documenti relativi alla sicurezza di impiego di un farmaco nell'uomo è un punto, troppo spesso trascurato, da sottoporre ad audit. Un caso di reazione avversa può essere modificato in ogni momento anche a distanza di molti anni, ma non dovrebbe restare più di 24 mesi in un archivio vivo. Un responsabile di Farmacovigilanza o una QPPV dovrebbe avere un file excel o anche un semplice registro cartaceo che gli permetta di recuperare rapidamente la prova documentale richiesta dagli ispettori. Più in generale una azienda dovrebbe organizzare l'archiviazione in 2-3 livelli in funzione della situazione in cui si trova il documento come esemplificato in **Tabella 13**.

Queste date sono una proposta dettata più da necessità legali che dalle GVP che chiedono che, prendendolo come esempio, il *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF) venga conservato per almeno 5 anni dopo la fine della commercializzazione di un prodotto. Se il volume delle attività è ridotto (pochi casi/anno e pochi PSUR) l'archivio di medio termine può essere evitato. In ogni caso sia l'archivio di medio termine che quello di lungo termine devono prevedere armadi o luoghi provvisti di controllo degli accessi, di sistemi di spegnimento degli incendi che non danneggino la carta (gas estinguenti) oppure essere almeno resistenti al fuoco per 120 minuti (REI 120), anche se queste specifiche non sono menzionate nelle normative e nelle GVP, ma sono da far risalire a norme di conservazione dei documenti cartacei più generali. Gli archivi vivi possono non essere dotati di sistemi anti-incendio, ma essere coperti dalle norme di sicurezza generali dei luoghi di lavoro, né avere particolari restrizioni di accesso essendo oggetto di attività lavorative quotidiane. Se la Farmacovigilanza ha

Tabella 13 Tipologie di archivio e tempi di conservazione

Archivio vivo	Archivio medio-termine	Archivio di lungo termine
24 mesi	Ulteriori 5 anni dopo i primi 24 mesi	Almeno 10-20 anni dopo la expiry date dell'ultimo lotto prodotto

degli spazi dedicati questi archivi dovrebbero essere posti in uffici dotati di chiave o accesso elettronico (*badge*). Gli archivi di medio e lungo termine dovrebbero invece essere ad accesso ristretto e registrato anche se questo non è specificatamente descritto nelle normative o nelle GVP. L'auditor non dovrebbe inoltre scordare di verificare i sistemi di controllo dei sistemi di "pest control" ovvero di tutto ciò che attiene alla lotta ad animali, invertebrati e organismi vari in grado di danneggiare un archivio cartaceo come roditori, insetti xilofagi (la carta è un derivato del legno), muffe, ecc. Anche una semplice ispezione visiva che rilevi feci di ratto e presenza di insetti o muffe potrebbe essere sufficiente quando accuratamente certificata e registrata ad intervalli periodici. Se l'archivio contenesse anche supporti informatici (esempio dischi/nastri di *back-up*) una adeguata protezione degli stessi dovrebbe essere documentata. È difficile stabilire la giusta frequenza dei controlli per un audit di Farmacovigilanza ma è auspicabile almeno un controllo annuale sulle modalità di conduzione degli archivi mentre il *pest control* potrebbe essere fatto ogni 4-6 mesi.

Conclusioni

La Qualità in Farmacovigilanza è fortemente influenzata dalla valutazione effettuata dal *management aziendale*. Quando essa si trova correttamente inserita nelle mappe dei rischi aziendali (strumento che ogni amministratore di azienda dovrebbe avere) si può verificare che l'adesione alle norme relative alla Farmacovigilanza sia sostanzialmente differente e migliore rispetto alle aziende che vedono la Farmacovigilanza solo come un'area di mera ottemperanza e una spesa da contenere al minimo.

Un buon responsabile di FV o una QPPV hanno capacità limitata se il *management aziendale* non percepisce il loro valore e di riflesso aumenta anche il livello di rischio che corre il paziente per una attività non condotta secondo i migliori standard. I contesti europeo e italiano hanno tratto un grande beneficio dalle attività ispettive dell'Europa e del MHRA, prese come standard di riferimento, ma anche dall'attività ispettiva dell'AIFA che ha creato un ambiente positivamente orientato al miglioramento della Qualità in Farmacovigilanza.

La discussione sulla Qualità in Farmacovigilanza verrà ampliata nei prossimi numeri della rivista ("Quality Assurance e Farmacovigilanza. Parte II e Parte III") ai controlli di qualità sui dati di *safety* degli studi clinici, della gestione delle SUSAR e degli *end-study report*, ai *Development Safety Update Report* (DSUR), ai controlli sulle *Reference Safety Information* e sulla catena *Core Company Safety Information*, *Core Company Data Sheet* e i vari *SmPC*. Altre aree oggetto delle prossime rassegne saranno la stesura dei CAPA, le modalità di conduzione di una *due diligence* per stendere un *Third Party Agreement* ed il relativo *Safety Data Exchange Agreement* (SDEA), il *Risk Management Plan* (e in particolare le azioni di minimizzazione del rischio e la relativa efficacia) e il *PSMF* e il suo controllo e mantenimento. Verranno inoltre approfondite la ricerca di letteratura indicizzata e non, la ricerca sul web, la validazione dei sistemi informatici dedicati alla Farmacovigilanza, la *business continuity* e le modalità di attuazione del *disaster recovery*, che sono sicuramente oggetto di un'attenzione a livello più generale da parte dell'azienda.

Bibliografia

- [1] Jack A, Pv QA. Quality Assurance for Pharmacovigilance, GIQAR Annual Congress 25 – 26th May 2006. Disponibile al sito <http://www.ssfa.it/Page.asp?SiteID=1&PaginalD=1304>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [2] DIRECTIVE 2001/83/EC, 6 November 2001, on the Community code relating to medicinal products for human use disponibile al sito http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [3] REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, 31 March 2004. Disponibile al sito <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [4] COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 520/2012, 19 June 2012, on the performance of pharmacovigilance activities. Disponibile al sito <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.

- [5] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [6] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129132.pdf. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [7] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance systems and their quality systems. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136233.pdf. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [8] Ishikawa K. Wikipedia. Disponibile al sito http://en.wikipedia.org/wiki/Kaoru_Ishikawa. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [9] Rossi Tonon A. Le cinque regole Kaizen per aumentare la produttività in azienda. Disponibile al sito <http://corriereinnovazione.corriere.it/persona/2014/27-ottobre-2014/cinque-regole-kaizen-aumentare-produttivita-azienda-230424027630.shtml>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [10] Cos'è la Qualità. Disponibile al sito <http://www.cert.it/qualita/centro.html>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [11] ISO 9000, Quality Management. Disponibile al sito http://www.iso.org/iso/iso_9000. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [12] EMA Periodic Safety Update Report. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [13] Pharmacovigilance Audit Manual, GIQAR, published by SSFA April 2010.
- [14] Pharmacovigilance Auditing, The RQA 11/2013.
- [15] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142468.pdf. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [16] MHRA, How to respond to an Inspection. Disponibile al sito https://www.google.it/?gws_rd=ssl#q=inspection+smart+mhra. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [17] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/panoramica-del-processo-di-ispezione-di-farmacovigilanza>
- [18] Responding to the inspection findings. Disponibile al sito <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPharmacovigilancePractice/Theinspectionprocess/index.htm>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [19] Cos'è la Qualità. Disponibile al sito www.cert.it/qualita/centro.html. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.
- [20] Good Pharmacovigilance Practice: Risk-based inspection. Disponibile al sito <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPharmacovigilancePractice/Riskbasedinspections/>. Ultimo accesso il 24 novembre 2014.

PSICOLOGIA, NEUROBIOLOGIA, ETICA DELL'EFFETTO PLACEBO E DELLA RELAZIONE MEDICO-PAZIENTE

Psychology, neurobiology, ethics of the placebo effects and of the doctor-patient relationship

Elisa Frisaldi¹, Lucia Giudetti², Alan Pampallona², Fabrizio Benedetti¹

¹Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino e Istituto Nazionale di Neuroscienze

²Fondazione Giancarlo Quarta Onlus, Milano

Keywords

Placebo
Nocebo
Expectation
Conditioning
Reward

Abstract

Placebo and nocebo effects have recently emerged as an interesting model to understand some of the intricate underpinnings of the mind-body interaction. A variety of psychological mechanisms, such as expectation, conditioning, reward, anxiety modulation, have been identified and a number of neurochemical networks characterized across different conditions, such as pain and Parkinson's Disease.

What has emerged from the recent insights into the neurobiology of placebo and nocebo effects is that the psychosocial context around the patient and the therapy, which represents the ritual of the therapeutic act, may change the biochemistry and the neuronal circuitry of the patient's brain. Furthermore, the mechanisms activated by placebos and nocebos have been found to be the same as those activated by drugs, which suggests a cognitive/affective interference with drug action.

The doctor-patient relationship plays a crucial role within the ritual of the therapeutic act. Investigating the doctor-patient relationship by using a physiological and neuroscientific approach makes the doctors more aware about their influence on both patients' behaviors and patients' ability to react against the disease, with profound ethical, clinical and pharmacoeconomical implications.

Introduzione

L'effetto placebo è l'effetto psicobiologico dovuto al contesto psicosociale positivo che accompagna una terapia. Mentre un contesto positivo può produrre effetti positivi e quindi effetti placebo, un contesto negativo può produrre effetti negativi, vale a dire effetti nocebo.

Nel linguaggio corrente il termine *placebo* è usato per indicare una sostanza o, più in generale, un trattamento inerte che viene prescritto che viene prescritto per compiacere il paziente, in assenza di una reale terapia. Nonostante il placebo non contenga di per sé un principio attivo, è possibile che il paziente percepisca un reale miglioramento della propria patologia (per esempio una riduzione della percezione del dolore). Questo è ciò che viene definito *effetto placebo*. Il gruppo placebo, ovvero il gruppo di soggetti che ha ricevuto il trattamento placebo, è di solito utilizzato nei trial clinici per testare la superiorità del farmaco reale rispetto al trattamento placebo. Nell'ambito dei trial clinici, la domanda a cui tendenzialmente si risponde è "Il farmaco attivo è migliore del placebo?", senza rispondere direttamente alla domanda "Come può una sostanza senza proprietà attive produrre un effetto positivo?". Prima di rispondere a quest'ultimo interrogativo, è importante fare chiarezza sulla terminologia usata per definire l'effetto placebo, al fine di evitare confusioni e incomprensioni.

I placebo, infatti, sono tradizionalmente considerati "pillole di zucchero" quando, in realtà, somministrare un placebo a un paziente significa simulare una reale terapia. Durante un trattamento medico, per esempio durante la somministrazione di un antidolorifico, il paziente riceve il principio attivo del farmaco insieme a differenti stimoli. Questi stimoli rappresentano il contesto psicosociale della terapia, ovvero l'aspetto fisico del trattamento (come la forma e il colore del farmaco), la ritualità del trattamento, l'informazione verbale fornita dall'equipe medica e le aspettative del paziente

Corrispondenza: Elisa Frisaldi, Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino e Istituto Nazionale di Neuroscienze, Corso Raffaello, 30 - 10125 Torino. E-mail: elisa.frisaldi@unito.it.

riguardo all'esito della terapia. Quando il trattamento reale è sostituito da un placebo, il principio attivo del farmaco non è più presente, ma il contesto psicosociale rimane invariato. L'effetto placebo rappresenta, quindi, l'effetto del contesto psicosociale positivo che accompagna una terapia. Se un contesto positivo può produrre effetti positivi, un contesto negativo può produrre effetti negativi. In questo secondo caso, viene utilizzato il termine *nocebo*. Un effetto nocebo nasce da un'aspettativa negativa, ovvero dalla credenza che una determinata situazione possa condurre a un esito negativo. Un esempio comune di effetto nocebo è rappresentato dalle possibili conseguenze negative prodotte dalla lettura degli effetti collaterali descritti nel foglietto illustrativo (il cosiddetto bugiardino) di un medicinale [1].

Diversi lavori scientifici hanno studiato direttamente gli effetti placebo e nocebo attraverso specifici protocolli sperimentali, rispondendo a diverse domande:

- 1) quali sono i meccanismi psicologici che conducono a un effetto placebo o nocebo,
- 2) quali sono le basi fisiologiche di questi fenomeni,
- 3) come possiamo usare questa conoscenza in campo clinico e quali sono le implicazioni etiche.

L'approccio psicologico

L'effetto placebo può essere generato sia da processi di condizionamento classico che dalle aspettative e credenze che il paziente sviluppa durante la terapia.

Diversi modelli psicologici sono stati proposti per descrivere gli effetti placebo e nocebo. Il primo descrive questi effetti come la conseguenza di un processo di apprendimento (come nel modello di condizionamento classico), mentre il secondo modello considera l'importanza di processi cognitivi di alto livello (modello dell'aspettativa) [1].

Secondo il modello di condizionamento classico, dopo ripetute associazioni di uno stimolo neutro (il suono di un campanello) con uno stimolo sensoriale (il cibo all'interno della bocca) che produce di per sé una risposta (salivazione), la presentazione del solo stimolo neutro produrrà la risposta. È possibile indurre un effetto placebo utilizzando lo stesso principio di condizionamento. Per esempio, è stato dimostrato che specifici aspetti di un trattamento, come la forma e il colore di una compressa, possono indurre delle risposte placebo da condizionamento se precedentemente associati a ingredienti attivi presenti nella compressa. Allo stesso modo, è possibile indurre una risposta nocebo da condizionamento associando uno stimolo neutro a un effetto collaterale.

Secondo il modello dell'aspettativa, invece, gli effetti placebo e nocebo sono generati dalle aspettative e dalle credenze che il paziente sviluppa durante una terapia. Diversi fattori influenzano tali aspettative, come le interazioni verbali con i terapeuti e gli altri pazienti, le emozioni provate durante il trattamento e le precedenti esperienze di terapia. Per esempio, più convincenti sono le parole che si usano durante l'applicazione di una crema placebo che si suppone riduca il dolore, più alte saranno le aspettative di riduzione del dolore e, di conseguenza, più forte sarà l'analgesia da placebo prodotta dall'applicazione della crema placebo. Inoltre, le emozioni collegate all'esito atteso possono indurre effetti placebo e nocebo. Se l'apprendimento ha un ruolo più importante quando la terapia mira a produrre un esito positivo, l'ansia sembra giocare un ruolo maggiore nel favorire esiti negativi. Per esempio, l'ansia anticipatoria dovuta a un dolore imminente può trasformare uno stimolo tattile in uno stimolo dolorifico. Inoltre, le aspettative possono agire anche attraverso l'attivazione di meccanismi di ricompensa che, nel caso caso dell'effetto placebo, corrispondono all'aspettativa del miglioramento clinico.

L'approccio biologico

Oltre all'approccio psicologico, la ricerca sugli effetti placebo e nocebo si è recentemente focalizzata sullo studio dei meccanismi biologici/fisiologici. I principali approcci sperimentali utilizzati sono quello farmacologico, le neuroimmagini e la registrazione da singoli neuroni in pazienti svegli. In particolare, lo studio del dolore e della malattia di Parkinson (PD) ha prodotto i migliori risultati.

Da un lato, numerosi studi farmacologici sul dolore mostrano il coinvolgimento di sistemi differenti. Per esempio, dopo ripetute esposizioni a farmaci oppioidi (come la morfina), è stato osservato come la somministrazione di un placebo attivi il rilascio di oppioidi endogeni che, di conseguenza, producono una riduzione del dolore. Questa

Nel trattamento del dolore la somministrazione del placebo induce l'attivazione del sistema degli oppioidi e dei cannabinoidi, mentre la colecistochinina ha un effetto inibitorio sugli oppioidi ed è coinvolta nell'effetto nocebo. Nella malattia di Parkinson la somministrazione del placebo induce invece il rilascio di dopamina nello striato.

analgesia da placebo può essere bloccata somministrando il naloxone, un antagonista degli oppioidi [2]. Il coinvolgimento del sistema oppioide è stato studiato anche indirettamente grazie a due farmaci distinti, la proglumide e la pentagastrina. La proglumide blocca la colecistochinina (CCK), che ha un'azione anti-oppioide. In questo modo, la proglumide potenzia l'analgesia da placebo mediata dagli oppioidi. Al contrario, la pentagastrina facilita la trasmissione della CCK e dunque blocca l'analgesia da placebo mediata dagli oppioidi [3]. Inoltre, è stato osservato come la proglumide blocchi l'iperanalgesia da nocebo, dimostrando come l'effetto nocebo sia collegato all'attivazione del sistema CCK [4].

Un secondo sistema coinvolto nell'analgesia da placebo è il sistema dei cannabinoidi. In questo caso, è stato osservato che dopo la somministrazione di un farmaco non oppioide, come il ketorolac, la somministrazione di un placebo attivi i recettori cannabinoidi CB1, con conseguente effetto analgesico. Questo effetto non può essere bloccato dal naloxone, ma può essere bloccato dal rimonabant, un antagonista dei recettori CB1. Nel complesso, quindi, se un paziente ha ricevuto in precedenza un farmaco oppioide, la successiva analgesia da placebo verrà mediata dai recettori oppioidi, mentre una precedente esposizione a farmaci non oppioidi condurrà a un'analgesia da placebo mediata dai cannabinoidi [5].

Gli studi di neuroimmagine hanno esplorato le regioni cerebrali coinvolte nell'analgesia da placebo e nell'iperanalgesia da nocebo. È stato osservato come l'analgesia da placebo sia collegata a una riduzione di attività nelle aree cerebrali coinvolte nella percezione dolorifica, facenti parte della cosiddetta "matrice del dolore", come il talamo, l'insula, la parte rostrale della corteccia cingolata anteriore (rACC), la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), la corteccia somatosensoriale primaria, il giro sopramarginale e il lobulo parietale inferiore sinistro [6, 7]. È interessante notare come la ridotta attivazione in queste aree sia simile a quella osservata in seguito alla somministrazione di un vero farmaco analgesico. Al contrario, l'iperanalgesia da nocebo sembra essere collegata a un aumento dell'attività nelle stesse aree della matrice del dolore, come la corteccia cingolata anteriore bilaterale dorsale, l'opercolo parietale e frontale sinistro, la corteccia orbitofrontale e l'ippocampo [8].

Anche la malattia di Parkinson ha fornito importanti conoscenze sui meccanismi fisiologici della risposta placebo. È stato infatti osservato come il rilascio di dopamina sia cruciale per questi pazienti; l'attivazione dopaminergica avviene nello striato, ovvero nella stessa regione coinvolta nella fisiopatologia della malattia di Parkinson [9]. Inoltre, utilizzando le registrazioni da singoli neuroni, è stato osservato che nella regione motoria del talamo e nel nucleo subtalamico l'attività neuronale cambia in seguito alla somministrazione di un placebo [10, 11].

Il placebo nel contesto della relazione medico-paziente

Dal punto di vista neurobiologico, la relazione medico-paziente può essere suddivisa in almeno quattro fasi: sentirsi male, cercare sollievo, incontrare il terapeuta e ricevere la terapia. Dal punto di vista evolutivo, la funzione di tale relazione è garantire la soppressione della sofferenza al semplice contatto con il terapeuta.

L'effetto placebo è strettamente legato alla relazione fra medico e paziente. Infatti, poiché un placebo è rappresentato dal contesto psicosociale che circonda il paziente, è naturale che l'elemento fondamentale di tale contesto sia rappresentato dal medico e, più in generale, dal personale sanitario. La "relazione medico-paziente", chiamata anche "interazione paziente-terapeuta", è stata sempre affrontata nel corso dei secoli da prospettive differenti, incluse la psicologia, la sociologia, la filosofia, la pratica medica, così come l'economia e la politica sanitaria. Non c'è bisogno di sottolineare che tutte queste prospettive hanno contribuito a dare importanti informazioni a medici, psicologi, filosofi e amministratori della sanità. Ciò che fondamentalmente è emerso nel corso degli anni non riguarda solo la conoscenza e l'acquisizione delle diverse abilità tecniche da parte degli operatori sanitari, ma anche la migliore comprensione, acquisizione e potenziamento delle capacità di interazione e comunicazione con il paziente. Sebbene questo possa sembrare abbastanza ovvio, una grande quantità di studi scientifici sull'argomento ha dimostrato che una buona interazione fra medico e paziente non solo è auspicabile, perché gentilezza e cordialità sono meglio della maleducazione, ma può avere effetti benefici sulla salute e sulla risposta a una terapia. Viceversa, un'interazione negativa può portare al peggioramento della malattia.

Con i recenti progressi delle scienze biomediche, della fisiologia e delle neuroscienze, oggi siamo nella posizione di potere affrontare e discutere l'interazione medico-

paziente da una prospettiva biologica [12]. Nessun tentativo di questo tipo è stato fatto finora, e il compito non è facile. Molte delle nuove conoscenze e delle recenti scoperte devono essere inserite all'interno del contesto clinico, della pratica medica di routine, delle teorie psicologiche e sociologiche, al fine di fornire evidenza scientifica del fatto che la relazione medico-paziente può davvero essere affrontata in termini neurobiologici.

In particolare, le neuroscienze sembrano essere l'approccio più appropriato per affrontare questa sfida. Infatti, è oggi possibile esplorare e studiare il cervello del paziente durante questa speciale interazione sociale. Ovviamente le neuroscienze rappresentano una disciplina vasta, costituita da differenti sottodiscipline, come le neuroscienze molecolari e cellulari, oppure le neuroscienze cognitive. Le neuroscienze sociali e cognitive possono analizzare l'interazione paziente-terapeuta in termini biologici dal momento che oggi molti dei meccanismi cerebrali del comportamento sociale sono noti. Per esempio, conosciamo alcuni dei meccanismi fisiologici e biochimici di funzioni complesse quali fiducia, speranza, empatia e compassione, che rappresentano elementi essenziali nel rapporto fra medico e paziente. Se da una parte il paziente deve avere fiducia e speranza, dall'altra il terapeuta deve essere empatico e umano.

Le recenti acquisizioni nell'ambito della fisiologia e delle neuroscienze devono essere anche considerate in un contesto evoluzionistico; entrambe studiano diversi sistemi biologici, ed ogni sistema biologico, sia esso semplice o complesso, è un prodotto dell'evoluzione emerso per uno scopo preciso. Per esempio, i circuiti cerebrali implicati nella fiducia sono emersi nel corso dell'evoluzione al fine di rafforzare le interazioni sociali. La fiducia è infatti un comportamento che favorisce i contatti tra gli individui, ma se un paziente che cerca sollievo non ha fiducia nei terapeuti e nelle terapie l'interazione medico-paziente non ha alcun senso di esistere. Perciò, una corretta comprensione di come siano emersi i circuiti nervosi coinvolti nelle interazioni sociali è di fondamentale importanza poiché ci permette di acquisire quelle informazioni necessarie per comprendere le origini evolutive di funzioni complesse quali l'altruismo e le cure mediche [13].

Dunque la relazione medico-paziente può essere affrontata in termini evoluzionistici, fisiologici e neuroscientifici, alla luce delle recenti scoperte nell'ambito delle neuroscienze. Il concetto basilare consiste nel fatto che, da una prospettiva fisiologica e neurobiologica, l'interazione medico-paziente può essere suddivisa in almeno quattro fasi [12, 13]. La prima è la fase del "sentirsi male", che rappresenta un punto di partenza essenziale per il successivo repertorio comportamentale. Le neuroscienze hanno molto da dire su questa fase perché coinvolge diversi sistemi sensoriali e regioni cerebrali che insieme contribuiscono all'esperienza globale e cosciente del "sentirsi male". Per esempio, la percezione di un sintomo come il dolore è modulata sia da sistemi ascendenti che da sistemi discendenti di controllo. La seconda fase è rappresentata da ciò che spinge il paziente a "cercare sollievo", un tipo di comportamento finalizzato a sopprimere disagio e sofferenza. Questa fase non è diversa da ciò che accade quando si cerca di sopprimere fame e sete, e a questo riguardo i meccanismi di ricompensa giocano un ruolo chiave. La terza fase consiste nell' "incontrare il terapeuta", un'interazione sociale unica e speciale tra paziente e medico in cui quest'ultimo rappresenta il mezzo che permetterà di eliminare disagio e sofferenza, e per tale motivo rappresenta egli stesso una potentissima ricompensa. Durante questo tipo di interazione entrano in gioco molte funzioni complesse, come fiducia e speranza da una parte ed empatia e compassione dall'altra. Le neuroscienze cominciano a comprendere tali funzioni e, inoltre, consentono di studiare non solo il cervello del paziente, ma anche quello del terapeuta, con il suo comportamento empatico e umano. Infine, la quarta fase è corrisponde al momento di "ricevere la terapia", che è l'atto finale e sicuramente il più importante nel rapporto paziente-terapeuta. In questa fase, il semplice rituale dell'atto terapeutico genera risposte positive di miglioramento dovute alle aspettative di beneficio da parte del paziente (risposta placebo).

Così come descritte da questa prospettiva neurobiologica, le quattro fasi rappresentano nella loro globalità il contesto nel quale si inserisce l'effetto placebo. Si tratta di un sistema sociale-neuronale che si è sviluppato come meccanismo di difesa nel corso dell'evoluzione. Così come le risposte immunitarie cellulari si sono evolute per proteg-

gere l'organismo dai microinvasori esterni, e la reazione di lotta-fuga per affrontare un pericolo, così la relazione "guaritore-malato" si è evoluta per fornire supporto psicologico e sociale al debole, al sofferente, all'anziano, e per garantire la soppressione del disagio e della sofferenza al semplice contatto sociale, cioè l'incontro con il "guaritore". Un individuo con un cervello capace di bloccare il dolore ogni volta che rileva la presenza di un aiuto medico ha un vantaggio evolutivo rispetto a un altro individuo il cui cervello non possiede tale capacità. Questo sistema di difesa è sempre presente, indipendentemente dall'efficacia delle terapie fornite dalla medicina moderna; anche se una terapia è totalmente inefficace, le aspettative di beneficio del paziente (la risposta placebo) possono essere sufficienti a sopprimere la sofferenza e a influenzare il decorso della malattia. La vera differenza fra sciamani e medici moderni consiste nel fatto che, mentre è probabile che le procedure dei primi risultino inefficaci, le procedure terapeutiche dei secondi sono spesso efficaci e agiscono mediante meccanismi specifici. A ogni modo, questo sistema sociale-neuronale è sempre al lavoro, come un sistema ancestrale pronto a entrare in azione, che si tratti dello sciamano o del medico moderno.

Implicazioni etiche e cliniche

Potenziare la relazione medico-paziente e il ruolo delle aspettative positive significa avere una migliore coscienza di come il comportamento del terapeuta può influenzare quello del paziente e la sua capacità di reagire alla malattia, con implicazioni etiche, cliniche e farmacoeconomiche di notevole rilievo.

C'è un vantaggio nell'affrontare l'effetto placebo e l'interazione paziente-terapeuta da una prospettiva fisiologica e neuroscientifica? Le ragioni di una risposta affermativa sono diverse. La prima è ovvia. È inutile dire che le neuroscienze sono interessate a comprendere il funzionamento del cervello, e questo speciale rapporto sociale può rivelare alcuni dei complessi meccanismi alla base di funzioni cerebrali superiori quali fiducia, speranza, empatia, compassione. La seconda ragione è che, con questa conoscenza fisiologica e neurobiologica nelle loro mani, medici, psicologi e operatori sanitari hanno una "visione diretta" di come le proprie parole, atteggiamenti e comportamenti sono in grado di modulare e modificare il cervello dei pazienti, e questo può ulteriormente stimolare da parte loro la messa in atto di comportamenti empatici ed efficaci. La terza ragione è correlata alla seconda. Gli studenti di Medicina e Psicologia, così come gli infermieri, possono beneficiare di un corso di insegnamento del tipo *Le Neuroscienze della Relazione Medico-Paziente*. L'inclusione di questa nuova materia nell'educazione degli operatori sanitari condurrebbe a una migliore coscienza della potente influenza che il comportamento del terapeuta ha sul comportamento del paziente e sulla sua capacità di reagire positivamente alla malattia. Comprendere i meccanismi neurobiologici dell'interazione medico-paziente può condurre a una migliore pratica medica e professione clinica, così come a una migliore comunicazione, interazione sociale e politica sanitaria. Perciò, un argomento così complesso, un tempo dominio della Psicologia e della Sociologia, può essere oggi affrontato dalla Fisiologia e dalle Neuroscienze.

Le implicazioni cliniche, nell'ambito della farmacoeconomia, possono anch'esse rivestire un'importanza fondamentale. Per esempio, le recenti scoperte mettono in luce l'importante ruolo dell'aspettativa e di come questa possa essere modulata dalla relazione medico-paziente. In assenza di aspettativa, come nel caso della somministrazione di un farmaco all'insaputa del paziente, l'efficacia terapeutica totale è diminuita, al punto che è necessario aumentare la dose per ottenere lo stesso effetto [14, 15]. Di conseguenza, aumentare l'interazione medico-paziente e indurre aspettative positive significa ridurre le dosi farmacologiche. A questo proposito è interessante notare come una recente indagine abbia identificato i differenti tipi di bisogni relazionali dei pazienti, evidenziando come determinate argomentazioni da parte del medico siano in grado di soddisfare direttamente specifici bisogni dei pazienti [16]. Oltre a fattori complessi, come la fiducia, la speranza, l'empatia, è interessante notare come una priorità del paziente riguardi le informazioni che riceve sul trattamento, per esempio l'efficacia, l'utilità, la durata, i rischi. Per rassicurare, o comunque rendere consapevole un paziente della validità delle terapie, i comportamenti relazionali di massima efficacia sono quelli improntati alla razionalità, capaci quindi di evidenziarne i vantaggi e gli svantaggi. Perciò, risulta evidente che se specifiche parole determinano la qualità e l'efficacia della relazione, l'assenza di comunicazione medico-paziente può ridurre l'efficacia di una terapia, così come dimostrato farmacologicamente da Benedetti e

collaboratori [14, 15]. Dunque, il potenziamento della relazione medico-paziente può avere importanti ricadute in ambito di farmacoeconomia.

Bibliografia

- [1] Benedetti F. Second Edition. Oxford, UK: Oxford University Press. 2014.
- [2] Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. 1999; 19(1):484-494.
- [3] Benedetti F, Amanzio M, Thoen W. Disruption of opioid-induced placebo responses by activation of cholecystokinin type-2 receptors. *Psychopharmacology*. 2011; 213(4):791-797.
- [4] Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2006; 26(46):12014-12022.
- [5] Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2011; 17(10):1228-1230.
- [6] Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002; 295(5560):1737-1740.
- [7] Wager TD, Rilling JK, Smith EE, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*. 2004; 303(5661):1162-1167.
- [8] Keltner JR, Furst A, Fan C, et al. Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 2006; 26(16):4437-4443.
- [9] de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. 2001; 293(5532):1164-1166.
- [10] Benedetti F, Colloca L, Torre E, et al. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nature Neuroscience*. 2004; 7(6):587-588.
- [11] Frisaldi E, Carlino E, Lanotte M, et al. Characterization of the thalamic-subthalamic circuit involved in the placebo response through single-neuron recording in Parkinson patients. *Cortex*. 2014; 60, 3-9.
- [12] Benedetti F. *The Patient's Brain. The neuroscience behind the doctor-patient relationship*. Oxford, UK: Oxford University Press. Il cervello del paziente. Italian Edition, Roma, IT: Giovanni Fioriti Editore. 2012.
- [13] Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev*. 2013; 93(3):1207-1246.
- [14] Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2004; 3(11):679-684.
- [15] Benedetti F, Carlino E, Pollo A. Hidden administration of drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 90(5):651-661.
- [16] Giudetti L, Pampallona A. Progetto Ippocrates. Fondazione Quarta, Milano. 2014. Disponibile al sito: <http://ippocrates.eu/27-public/305-che-cose-il-progetto-ippocrates.html>. Ultimo accesso settembre 2014.

NUTRACEUTICA: DEFINIZIONE, REGOLAMENTAZIONE E APPLICAZIONI

Nutraceuticals: definitions, European regulations and clinical applications

Angela Pirillo^{1,2}, Alberico Luigi Catapano^{2,3}

¹Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale E. Bassini Hospital, Cinisello Balsamo (MI)

²IRCCS Multimedica, Milano

³Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Keywords

Nutraceuticals
Botanicals
Nutritional claims
Health claims

Abstract

Nutraceuticals are "food, or parts of food, that provide medical or health benefits, including the prevention and treatment of disease" and include dietary supplements, botanicals, functional foods and active principles. Nutraceuticals have elements of both foods and medicinal products, but do not completely satisfy the requirements of either regime. Contrarily to drugs, nutraceuticals are used with therapeutic value even in the absence of clinical trials that prove their efficacy; in addition, the natural origin of a nutraceutical does not necessarily correlate with safety. Due to the increasing number of food or nutraceuticals reporting nutritional and health claims, the European Union has adopted the Regulation (EU) N° 1924/2006 on the use of nutritional and health claims made on foods, which applies in all EU Member State to protect consumers for misleading or false claims. Nutritional claims are defined as any claim which states, suggests or implies that a food has particular beneficial nutritional properties due to the presence, absence, increased or reduced levels of a particular nutrient or other substance, while health claim is any claim that states, suggests or implies that a relationship exists between a food category, a food or one of its constituents and health. Botanicals products are to date not well defined by this Regulation, due to their peculiarity, and to the fact that, despite the use of botanical food supplements has increased significantly, evidence for their efficacy and safety has not been always well documented. A discussion is ongoing about the possibility to recognize the value of tradition of use for botanicals.

Nutraceutical use is applicable in several health areas. Many studies have demonstrated that some nutraceuticals have positive effects in the area of atherosclerosis and cardiovascular diseases; among them red yeast rice, long-chain omega-3 fatty acids and berberine.

Introduzione

Un nutraceutico è, nella sua definizione originale, un alimento, o parte di un alimento con comprovati effetti benefici e protettivi sulla salute sia fisica che psicologica dell'individuo. Esistono diverse categorie di nutraceutici, che includono:

- a) supplementi della dieta compresi i prodotti botanici (*botanicals*) (es. vitamine, minerali, coenzima Q, carnitina, ginseng, Gingko Biloba, erba di San Giovanni);
- b) alimenti funzionali, cioè quegli alimenti che, in aggiunta al loro valore nutrizionale, contengono sostanze (generalmente non nutrienti) che interagiscono con una più funzioni fisiologiche dell'organismo esercitando effetti benefici sulla salute o di prevenzione in grado di esercitare un effetto benefico;
- c) nutraceutici veri e propri, ovvero i principi attivi che presentano attività terapeutica o di prevenzione. Questi ultimi derivano da alimenti, da piante o da fonti microbiche, e vengono utilizzati ad esempio per la prevenzione o la cura di patologie o, per rallentare il processo di invecchiamento. Possono essere assunti o introducendo nella dieta gli alimenti funzionali che li contengono o sotto forma di integratori alimentari (formulazioni liquide, compresse, capsule).

Corrispondenza: Angela Pirillo, Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale E. Bassini, Via M. Gorki, 50 - 20092 Cinisello Balsamo (MI). E-mail: angela.pirillo@guest.unimi.it

Regolamentazione

L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare è incaricata della valutazione del rischio e di elaborare pareri sulla base dei più recenti dati scientifici, con lo scopo di tutelare il consumatore

A differenza dei farmaci, i nutraceutici vengono talora utilizzati in terapia anche in assenza di validi studi clinici che ne possano comprovare l'efficacia, e spesso le proprietà salutistiche vengono dedotte da studi di piccola entità o non controllati. La derivazione naturale di un nutraceutico non rappresenta una caratteristica di innocuità, oltre che di efficacia terapeutica, a cui si aggiunge anche l'assenza di monitoraggio post-marketing che non permette di valutare l'insorgenza di effetti avversi correlati all'utilizzo di questi prodotti. Proprio per ovviare a queste problematiche, nel 2002 è stata istituita l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*European Food Safety Agency*, EFSA), con lo scopo di migliorare la sicurezza alimentare nell'Unione Europea, assicurando così un alto grado di protezione dei consumatori. È un organismo incaricato della valutazione del rischio, dell'elaborazione di pareri scientifici e consulenza specialistica basata sui dati più aggiornati per fornire una solida base all'attività legislativa europea nel campo della sicurezza alimentare.

Considerato il numero crescente di prodotti alimentari recanti indicazioni nutrizionali e sulla salute, per tutelare il consumatore, è stato adottato un regolamento (Regolamento (CE) N. 1924/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006) che stabilisce a livello europeo regole per l'uso delle indicazioni nutrizionali (ovvero qualunque indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda che un alimento abbia particolari proprietà nutrizionali benefiche), sulla salute (indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda l'esistenza di un rapporto tra una categoria di alimenti, un alimento o un suo componente e la salute) e sulla riduzione di un rischio di malattia (indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda che il consumo di una categoria di alimenti, o di un alimento o di un suo componente riduce significativamente un fattore di rischio di sviluppo di una malattia) fornite sui prodotti alimentari (art. 2); tali indicazioni devono avere fondatezza scientifica (art. 6). L'applicazione di questo regolamento ha lo scopo di tutelare il consumatore, vietando ogni informazione falsa, ambigua o fuorviante, che generi un dubbio circa la sicurezza e/o l'adeguatezza nutrizionale di altri alimenti, che incoraggi o tolleri un consumo eccessivo di un determinato alimento, che affermi, suggerisca o sottintenda che una dieta varia ed equilibrata non possa fornire quantità adeguate di tutte le sostanze nutritive, o che faccia riferimento a variazioni delle funzioni corporee che potrebbero suscitare o sfruttare timori nel consumatore (art. 3). Il regolamento stabilisce inoltre (art. 5) che l'impiego di indicazioni nutrizionali e sulla salute è permesso solo se:

- a) è dimostrato che la presenza, l'assenza o il contenuto ridotto della sostanza in questione in un alimento o in una categoria di alimenti ha un effetto nutrizionale o fisiologico benefico, sulla base di dati scientifici;
- b) la sostanza è presente nel prodotto in quantità significativa tale da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato sulla base di dati scientifici, o al contrario, non è presente o è presente in quantità ridotta in modo da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato;
- c) la sostanza è presente in forma utilizzabile dall'organismo;
- d) la quantità di prodotto che può ragionevolmente essere consumato fornisce una quantità di sostanza tale da produrre l'effetto indicato.

Le indicazioni sulla salute sono consentite (art. 10) solo se viene riportata una dicitura relativa all'importanza di una dieta varia ed equilibrata, se viene indicata la quantità di alimento e la modalità di consumo necessarie per avere l'effetto benefico, se esiste un'eventuale indicazione rivolta a coloro che ne dovrebbero evitare il consumo e un'avvertenza per quei prodotti che, se consumati in eccesso, potrebbero costituire un rischio per la salute. Al contrario, non sono consentite indicazioni (art. 12) che suggeriscano che la salute potrebbe essere compromessa dal mancato consumo dell'alimento, o che facciano riferimento alla percentuale o all'entità della perdita di peso, o che si riferiscano al parere di un singolo medico od operatore sanitario, o di associazioni non contemplate dal Regolamento. Le indicazioni sulla riduzione dei rischi di malattia possono essere fornite solo in seguito ad autorizzazione secondo le procedure descritte nel Regolamento e comunque devono riportare una dicitura indicante che la malattia a cui si fa riferimento è dovuta a molteplici fattori di rischio e che intervenire su uno di questi può anche non determinare alcun effetto benefico (art. 14).

Le indicazioni nutrizionali e salutistiche devono essere veritiere, non ambigue o fuorvianti, e sono consentite solo se vengono rispettati i criteri stabiliti dall'attuale normativa

I botanicals sono sostanze o preparati vegetali che possono avere effetti benefici per la salute; è tuttora in corso una discussione relativa alla regolamentazione di tali prodotti

Un argomento a parte è rappresentato dai cosiddetti *botanicals*, ovvero sostanze e preparati vegetali che includono non solo piante, ma anche alghe, funghi, licheni e comprendono sia la pianta in toto o sue parti in forma non trattata (generalmente essiccati) sia preparati vegetali ottenuti sottoponendo l'ingrediente vegetale a vari tipi di trattamento, quali estrazione, distillazione, purificazione, fermentazione (Linee guida sulla documentazione a supporto dell'impiego di sostanze e preparati vegetali (*botanicals*) negli integratori alimentari di cui al DM 9 luglio 2012, Revisione maggio 2013). Si tratta di sostanze non nutritive ma con possibili valenze salutistiche che spesso vengono utilizzate in forma di integratori; tuttavia non esiste una lista di estratti vegetali armonizzata a livello europeo, mentre esistono liste di estratti vegetali ammessi e non ammessi nei singoli Stati Membri. Nel 2009 il comitato scientifico dell'EFSA ha sviluppato un approccio per la valutazione della sicurezza dei *botanicals* destinati ad essere impiegati negli integratori alimentari, fornendo criteri per stabilire l'ordine di valutazione della sicurezza di tali prodotti e compilando un compendio di prodotti botanici che contengono sostanze tossiche, psicotrope, che inducono dipendenza o che comunque possono destare dubbi circa la sicurezza del loro utilizzo [1]. Sono richieste una serie di informazioni per poter definire la sicurezza dei *botanicals*:

1. Dati tecnici: denominazione, parte della pianta utilizzata, origine geografica, condizioni di crescita e di raccolta; descrizione del processo di preparazione e trasformazione; composizione chimica; indicazioni degli effetti nutrizionali o biologici dei componenti attivi, e dell'assenza o presenza in quantità limitate di sostanze tossiche o indesiderate; concentrazione dei principali gruppi di costituenti presenti nella preparazione (aminoacidi, lipidi, polisaccaridi, oli volatili, polifenoli e altri); informazioni sulla quantità massima di possibili contaminanti; indicazione della stabilità del *botanical* ed eventuali informazioni circa le condizioni di conservazione ideali.
2. Informazioni sul prodotto finito: massima dose giornaliera consigliata, modalità di utilizzo, indicazione delle possibili interazioni con altri *botanicals*/alimenti/farmaci.
3. Dati tossicologici [1].

Rimane ad oggi in sospeso l'inquadramento delle indicazioni salutistiche per i *botanicals* da parte della Commissione Europea, che ha chiesto agli Stati Membri di pronunciarsi in merito al mantenimento del Regolamento (UE) 1924/2006, con creazione di un registro delle indicazioni ammesse per gli integratori a base vegetale sulla base del criterio dell'evidenza scientifica (come per il settore farmaceutico), oppure alla revisione di tale regolamento con riconoscimento della tradizione d'uso delle componenti vegetali contenute negli integratori. Questa situazione implica che i cosiddetti medicinali vegetali tradizionali, che hanno chiaramente attività farmacologica e che sono in commercio da molti anni (almeno 30, di cui almeno 15 all'interno dell'UE) possono continuare a riportare le indicazioni salutistiche basate sulla lunga tradizione d'uso, secondo la Direttiva 2004/24/CE, che indicava una procedura semplificata per la loro registrazione e autorizzazione entro il 30 aprile 2011; oltre tale data, non è stato più possibile registrare e immettere nel mercato UE medicinali vegetali, e i nuovi *botanicals*, se soddisfano la legislazione alimentare applicabile, possono essere classificati come integratori alimentari e rientrano nel Regolamento (UE) N. 1924/2006.

Esempi di nutraceutici e loro applicazioni

Nutraceutici ed alimenti funzionali nel trattamento delle dislipidemie

La dislipidemia è una condizione clinica in cui sono presenti alterazioni dei livelli plasmatici di lipidi, in particolare trigliceridi (TG), colesterolo-LDL (C-LDL) e colesterolo-HDL (C-HDL) e rappresenta un fattore di rischio importante per le malattie cardiovascolari [2-4]. Numerosi farmaci sono in grado di correggere queste alterazioni del profilo lipidico (statine, fibrati, niacina, ecc.); tuttavia, c'è un crescente interesse nell'utilizzo di prodotti naturali in grado di intervenire su questi parametri in modo significativamente rilevante.

Riso rosso fermentato

Questo prodotto è ottenuto dalla fermentazione del comune riso ad opera del lievito *Monascus purpureus* (o lievito rosso); l'interesse scientifico è correlato all'arricchimento

mento, in seguito a fermentazione, in sostanze chiamate monacoline a cui è stata riconosciuta attività ipocolesterolemizzante [5]; la principale (75-90% del contenuto in monacoline) è la monacolina K, nota anche come lovastatina che agisce inibendo l'attività dell'enzima HMG-CoA reduttasi e la biosintesi del colesterolo [6]. Un recente studio ha dimostrato che la biodisponibilità orale della lovastatina assunta in forma di prodotti di riso rosso fermentato è significativamente maggiore rispetto a quella assunta in forma di compresse [7]. Una metanalisi che ha analizzato 13 studi clinici randomizzati e controllati con placebo ha evidenziato che in pazienti dislipidemici il riso rosso fermentato induce una significativa riduzione del colesterolo totale (-0,97 mmol/L; -37,5 mg/mL), C-LDL (-0,87 mmol/L; -33,6 mg/dL) e TG (-0,23 mmol/L; -20,3 mg/dL) rispetto al trattamento con placebo [8]. Non sono state evidenziate alterazioni rilevanti nei livelli degli enzimi epatici, creatinina e creatina chinasi, indicando che non c'è stata variazione nella funzionalità epatica, renale o muscolare, così come non vi è stata alterazione dei livelli di glicemia [8]. Questi risultati suggeriscono il riso rosso fermentato come una possibile efficace e sicura alternativa nel trattamento dei pazienti dislipidemici, soprattutto per quei soggetti che presentano intolleranza alle statine: uno studio randomizzato ha infatti mostrato una significativa riduzione dei livelli di colesterolo totale (-21,4% a 12 settimane e -14,9% a 24 settimane) e C-LDL (-27,3% a 12 settimane e -21,3% a 24 settimane), con dei livelli significativamente più bassi rispetto a quelli riportati nel gruppo placebo e senza riportare eventi avversi comuni alle terapie con statine quali dolore muscolare e aumento dei livelli di creatina chinasi [9]. Risultati simili sono stati riportati anche in altri studi [10, 11]. Nonostante affermi che l'alimento in sé, cioè il riso rosso fermentato, non sia sufficientemente caratterizzato in relazione all'effetto ipocolesterolemizzante, nel 2011 l'EFSA ha dato parere favorevole sull'indicazione salutistica che l'uso della monacolina K da preparazione di riso rosso fermentato contribuisce al mantenimento dei normali livelli di C-LDL in soggetti adulti della popolazione generale, a condizione che vengano consumati 10 mg/die di monacolina K da riso rosso fermentato per poter ottenere l'effetto indicato ([Regolamento \(UE\) N. 212/2014 della Commissione del 6 marzo 2014](#)) [12]. Il parere positivo deriva dalla consistenza del materiale fornito che prova una relazione causa-effetto tra il consumo di monacolina K da riso rosso fermentato e il mantenimento dei normali livelli plasmatici di C-LDL [12]. Questo regolamento definisce anche la quantità massima di citrinina, metabolita prodotto durante la fermentazione con attività nefrotossica [13], che può essere presente in alcuni preparati di riso rosso fermentato per garantire che l'eventuale esposizione rimanga notevolmente inferiore al livello indicato per la nefrotossicità.

Acidi grassi polinsaturi Omega-3

Gli acidi grassi polinsaturi omega-3 a lunga catena, che includono acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA), di origine animale, e acido α -linolenico (ALA), di origine vegetale, sono acidi grassi introdotti con la dieta che vantano una serie di proprietà benefiche sulla salute; infatti sono componenti delle membrane cellulari, hanno un ruolo anti-infiammatorio e sono essenziali per il normale sviluppo del feto e nei processi di invecchiamento; inoltre sono precursori di molti mediatori lipidici che svolgono ruoli importanti nella prevenzione o nel trattamento di malattie [14]. Molti studi hanno evidenziato una correlazione positiva tra consumo di omega-3 e riduzione della mortalità e morbidità cardiovascolare così come di altre patologie, inclusi diabete, ipertensione, cancro. EPA e DHA sono assunti prevalentemente col consumo di pesce e olio di pesce; di conseguenza, individui che seguono diete particolari (vegani e vegetariani) possono presentare carenze importanti di omega-3 [15, 16]. Una meta-analisi condotta su 17 studi di coorte con 315.812 partecipanti e un follow-up medio di 15,9 anni ha rivelato che il consumo ridotto (1 porzione a settimana) o moderato (2-4 porzioni a settimana) ha effetti benefici significativi in termini di prevenzione della mortalità per malattia coronarica [17]; l'analisi dell'effetto dose-risposta ha indicato che ogni 15 g di pesce in più al giorno riduce il rischio di mortalità per malattia coronarica del 6% [17]. Gli omega-3 sembrano avere effetti positivi su diversi fattori di rischio cardiovascolare, tra cui i livelli di lipidi plasmatici, in particolare i livelli di TG, pressione arteriosa, mediatori di infiammazione, elasticità delle arterie

[18-20]. Sembrano esistere differenze tra gli omega-3 di origine animale e vegetale, dato che EPA e DHA riducono i livelli di TG in modo dose-dipendente, mentre ALA non ha questo effetto, neppure a concentrazioni elevate [18]; allo stesso modo EPA e DHA riducono la pressione arteriosa, mentre ALA non ha effetto [18]. Tuttavia, l'evidenza suggerisce un effetto cardiovascolare positivo anche per ALA, anche se sono necessari studi clinici randomizzati per confermare queste evidenze [21]. EPA e DHA, forniti sia come alimento sia come supplemento per almeno 6 mesi riducono gli eventi cardiovascolari del 10%, morte cardiaca del 9% ed eventi coronarici del 18%, con un trend di riduzione anche della mortalità totale [22]; alcuni studi hanno però riportato dati contrastanti [18, 23].

Considerando i risultati ottenuti in numerosi studi, l'EFSA ha approvato alcune indicazioni sulla salute consentite relative agli omega-3 (Regolamento (UE) n° 432/2012 della Commissione del 16 maggio 2012; Regolamento UE n° 536/2013 della Commissione dell'11 giugno 2013), in particolare:

- EPA/DHA: "EPA e DHA contribuiscono alla normale funzione cardiaca"; questa indicazione può essere utilizzata solo per alimenti che siano almeno una fonte di EPA e DHA, accompagnata dall'indicazione che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 250 mg di EPA e DHA [24].
- DHA: "DHA contribuisce al mantenimento di livelli normali di TG nel sangue": può essere usato solo per alimenti che forniscano un apporto giornaliero di 2 g di DHA e che contenga DHA ed EPA, con l'indicazione che tale effetto si ottiene con l'assunzione giornaliera di 2 g al giorno di DHA; in caso di integratori o alimenti arricchiti deve essere riportata l'indicazione di non superare la dose di 5g al giorno di combinazioni di EPA e DHA [25].
- DHA/EPA: "DHA e EPA contribuiscono al mantenimento di livelli normali di TG nel sangue. Questa indicazione può essere impiegata solo per un alimento che fornisca un apporto giornaliero di 2 g di EPA e di DHA. L'indicazione va accompagnata dall'informazione al consumatore che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 2 g di EPA e di DHA [24].
- DHA/EPA: "DHA ed EPA contribuiscono al mantenimento di una normale pressione sanguigna"; Questa indicazione può essere impiegata solo per alimenti che forniscano un apporto quotidiano di 3 g della combinazione EPA e DHA, riportando che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 3 g di EPA e di DHA. In caso di integratori o alimenti arricchiti deve essere riportata l'indicazione di non superare la dose giornaliera di 5 g della combinazione EPA/DHA [26].
- DHA: "DHA contribuisce al mantenimento della normale funzione cerebrale" e "DHA contribuisce al mantenimento della capacità visiva normale"; queste indicazioni possono essere usate solo per alimenti che contengano almeno 40 mg di DHA per 100 g e 100 Kcal e indicando che gli effetti benefici si ottengono con l'assunzione giornaliera di 250 mg di DHA [25].

Berberina

La berberina (BBR) è un alcaloide isochinolinico presente in molte piante della famiglia del genere *Berberis* e in altre specie [27], e possiede numerose proprietà farmacologiche, tra cui attività anti-microbica, anti-tumorale, immuno-modulatrice, ipocolesterolemizzante e ipoglicemizzante [27]; in aggiunta, BBR sembra avere effetti benefici sul sistema cardiovascolare, dovuti ad attività vaso-rilassante e ipotensiva, così come alla capacità di prevenire scompenso cardiaco congestizio, ipertrofia cardiaca e aritmia [27]. Elevati livelli di C-LDL rappresentano uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare e numerosi studi clinici hanno dimostrato che ridurre i livelli di colesterolo riduce significativamente il rischio cardiovascolare [28]. Le statine rappresentano la classe di farmaci più utilizzati per la modulazione dei livelli plasmatici di C-LDL e per la prevenzione primaria e secondaria di eventi cardiovascolari, sia in monoterapia che in combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti [28]. Tuttavia, una percentuale piuttosto elevata di soggetti in trattamento con statine, stimata tra il 10-15%, manifesta intolleranza a questa classe di farmaci, legata prevalentemente a problemi muscolari, che rende spesso necessaria la loro sospensione e la scelta di farmaci alternativi che possano efficacemente ridurre i livelli di C-LDL [Pirillo A, Catapano AL,

Curr Cardiol Rep, 2014, submitted].

Le statine agiscono bloccando la sintesi endogena del colesterolo, risultando così nell'aumento dell'espressione del recettore LDL (LDLR) nel fegato e riduzione della concentrazione plasmatica delle LDL. Anche la berberina è in grado di aumentare i livelli epatici del LDLR [29], tramite un meccanismo di stabilizzazione dell'RNA messaggero, e, in aggiunta, modula negativamente l'espressione di PCSK9 (*pro-protein-converterase-subtilisin-kexin-9*) [30, 31], un inibitore fisiologico del LDLR che agisce promuovendone la degradazione intracellulare [32]. Al contrario, le statine aumentano l'espressione di PCSK9 [33, 34], il che potrebbe ridurre l'effetto globale delle statine stesse. Quando dati in combinazione, berberina e statina inducono l'espressione di LDLR in modo maggiore rispetto ai singoli trattamenti [30], suggerendo che la berberina potrebbe essere un efficace supplemento alle statine.

Una recente meta-analisi ha mostrato che la somministrazione di berberina riduce significativamente i livelli plasmatici di colesterolo totale, C-LDL, TG, e aumenta i livelli di C-HDL [35]. Questa stessa meta-analisi ha confermato l'assenza di effetti collaterali rilevanti, suggerendo che la berberina potrebbe avere effetti benefici nel controllo dei livelli lipidici plasmatici [35].

Spesso la berberina viene usata in combinazione con altri prodotti naturali ad attività ipocolesterolemizzanti, quali riso rosso fermentato e policosanolo; queste combinazioni nutraceutiche riducono i livelli di colesterolo totale e C-LDL e aumentano la funzionalità endoteliale rispetto al trattamento con placebo [36]; inoltre, in soggetti con insulino-resistenza, la combinazione nutraceutica riduce l'indice di resistenza insulinica HOMA e aumenta la sensibilità all'insulina stessa [36, 37].

L'uso della berberina nel trattamento di pazienti diabetici ha dato risultati positivi: una meta-analisi ha confermato l'attività ipoglicemizzante, con riduzione della glicemia a digiuno e dei livelli di emoglobina glicata, oltre a un miglioramento del profilo lipidico [38]. L'effetto ipoglicemizzante è dovuto alla capacità della berberina di attivare la proteina chinasi AMP dipendente (AMPK) nel tessuto adiposo e muscolare (effetto analogo a quello della metformina), aumentando l'assorbimento e il consumo di glucosio [39, 40]. Quando paragonato all'effetto della metformina, berberina induce una riduzione della glicemia comparabile, associato però a un miglioramento del quadro lipidico, effetto che con la metformina non è apprezzabile [41].

Poiché la berberina ha una ridotta biodisponibilità (<5%), dovuta all'attività di trasportatori di membrana (tra cui la glicoproteina-P) che trasportano berberina fuori dalla cellula riducendone l'assorbimento [42-44], per aumentarne la biodisponibilità è stata messa a punto una formulazione contenente berberina in combinazione con silimarina, un inibitore della glicoproteina-P. Questa combinazione è stata aggiunta alla terapia ipoglicemizzante orale di pazienti con diabete di tipo 2 con controllo glicemico sub-ottimale, determinando una riduzione significativa dei parametri glicemici (emoglobina glicata, insulina basale, HOMA-IR) e lipidici (colesterolo totale, C-LDL, TG) [45]. Se comparata con il trattamento con sola berberina, entrambi i trattamenti hanno migliorato il profilo lipidico e i livelli di glucosio a digiuno, ma la combinazione con silimarina è risultata più efficiente nel ridurre l'emoglobina glicata [46]. In soggetti dislipidemici, questa combinazione riduce colesterolo totale, C-LDL, TG e aumenta C-HDL; quando la somministrazione della combinazione è stata sospesa, il profilo lipidico è risultato peggiorato, per migliorare nuovamente alla reintroduzione del nutraceutico [47]. Infine, in soggetti dislipidemici in sovrappeso, questa combinazione nutraceutica migliora il profilo lipidico, l'insulino-resistenza e i livelli di adipocitochine [48]. Queste evidenze sperimentali, associate all'assenza di particolari importanti effetti collaterali, suggeriscono l'utilizzo della berberina nel trattamento di ipercolesterolemia e diabete, soprattutto in quei pazienti che abbiano mostrato un'intolleranza alle statine.

Conclusioni

Molti studi hanno fornito evidenze sostanziali del beneficio indotto da alcuni nutraceutici in particolari aree della salute umana, a cominciare dall'area cardiovascolare, come descritto negli studi sopra riportati, a cui si possono aggiungere altri esempi di nutraceutici con attività positiva stabilita da studi clinici. Queste evidenze scientifiche

avvallano l'ipotesi che la nutrizione può effettivamente avere degli effetti positivi sulla salute dell'uomo e aprono il campo a futuri studi clinici per ampliare le conoscenze in questo settore.

Bibliografia

- [1] Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. EFSA Journal. 2009; 7:1249.
- [2] Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384:626-35.
- [3] Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384:618-25.
- [4] Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet*. 2014; 384:607-17.
- [5] Lin YL, Wang TH, Lee MH, et al. Biologically active components and nutraceuticals in the *Monascus*-fermented rice: a review. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2008; 77:965-73.
- [6] Endo A, Monacolin K. A new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot. (Tokyo)* 1979; 32:852-4.
- [7] Chen CH, Yang JC, Uang YS, et al. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm*. 2013; 444:18-24.
- [8] Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*. 2014; 9:e98611.
- [9] Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150:830-9, W147-9.
- [10] Venero CV, Venero JV, Wortham DC, et al. Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *Am J Cardiol*. 2010; 105:664-6.
- [11] Halbert SC, French B, Gordon RY, et al. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2010; 105:198-204.
- [12] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2011; 9:2304.
- [13] Ostry V, Malir F, Ruprich J. Producers and important dietary sources of ochratoxin A and citrinin. *Toxins. (Basel)* 2013; 5:1574-86.
- [14] Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr*. 2012; 3:1-7.
- [15] Rosell MS, Lloyd-Wright Z, Appleby PN, et al. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82:327-34.
- [16] Welch AA, Shakra-Shrestha S, Lentjes MA, et al. Dietary intake and status of n-3 polyunsaturated fatty acids in a population of fish-eating and non-fish-eating meat-eaters, vegetarians, and vegans and the product-precursor ratio [corrected] of alpha-linolenic acid to long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: results from the EPIC-Norfolk cohort. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92:1040-51.
- [17] Zheng J, Huang T, Yu Y, et al. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr*. 2011; 15:725-37.
- [18] Sanders TA. Plant compared with marine n-3 fatty acid effects on cardiovascular risk factors and outcomes: what is the verdict? *Am J Clin Nutr*. 2014; 100:453S-58S.
- [19] Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of atherogenic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl*. 2013; 14:237-42.
- [20] Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. *Int J Cardiol*. 2013; 170:S16-20.
- [21] Fleming JA, Kris-Etherton PM. The Evidence for alpha-Linolenic Acid and Cardiovascular Disease Benefits: Comparisons with Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid. *Adv Nutr*. 2014; 5:863S-76S.
- [22] Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, et al. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr*. 2012; 107 Suppl 2:S201-13.
- [23] Marchioli R, Levantini G. n-3 PUFAs in cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2013; 170:S33-8.
- [24] Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), docosapentaenoic acid (DPA) and maintenance of normal cardiac function (ID 504, 506, 516, 527, 538, 703, 1128, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 566), maintenance of normal blood pressure (ID 506, 516, 703, 1317, 1324), maintenance of normal blood HDL-cholesterol concentrations (ID 506), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 506, 527, 538, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 527, 538, 1317, 1325, 4689), protection of the skin from photo-oxidative (UV-induced) damage (ID 530), improved absorption of EPA and DHA (ID 522, 523), contribution to the normal function of the immune system by decreasing the levels of eicosanoids, arachidonic acid-derived mediators and pro-inflammatory cytokines (ID 520, 2914), and "immunomodulating agent" (4690) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2010; 8:1796.
- [25] Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to docosahexaenoic acid (DHA) and maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 533, 691, 3150), protection of blood lipids from oxidative damage (ID 630), contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 629), brain, eye and nerve development (ID 627, 689, 704, 742, 3148, 3151), maintenance of normal brain function (ID 565, 626, 631, 689, 690, 704, 742, 3148, 3151), maintenance of normal vision (ID 627, 632, 743, 3149) and maintenance of normal spermatozoa motility (ID 628) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2010; 8:1734.
- [26] Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to EPA, DHA, DPA and maintenance of normal blood pressure (ID 502), maintenance of normal HDL-cholesterol concentrations (ID 515), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 517), maintenance of normal LDL-cholesterol concentrations (ID 528, 698) and maintenance of joints (ID 503, 505, 507, 511, 518, 524, 526, 535, 537) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2009; 7:1263.
- [27] Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine. *Phytother Res*. 2008; 22:999-1012.
- [28] Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217:3-46.
- [29] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat*

- Med. 2004; 10:1344-51.
- [30] Cameron J, Ranheim T, Kulseth MA, et al. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. *Atherosclerosis*. 2008; 201:266-73.
 - [31] Li H, Dong B, Park SW, et al. Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. *J Biol Chem*. 2009; 284:28885-95.
 - [32] Lambert G, Charlton F, Rye KA, et al. Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis*. 2009; 203:1-7.
 - [33] Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:1454-9.
 - [34] Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res*. 2008; 49:394-8.
 - [35] Dong H, Zhao Y, Zhao L, et al. The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Planta Med* 2013; 79:437-46.
 - [36] Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, et al. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20:656-61.
 - [37] Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, et al. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanols) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther*. 2011; 28:1105-13.
 - [38] Dong H, Wang N, Zhao L, et al. Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012:591654.
 - [39] Yin J, Gao Z, Liu D, et al. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 294:E148-56.
 - [40] Chen C, Zhang Y, Huang C. Berberine inhibits PTP1B activity and mimics insulin action. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 397:543-7.
 - [41] Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008; 57:712-7.
 - [42] Maeng HJ, Yoo HJ, Kim IW, et al. P-glycoprotein-mediated transport of berberine across Caco-2 cell monolayers. *J Pharm Sci*. 2002; 91:2614-21.
 - [43] Shitan N, Tanaka M, Terai K, et al. Human MDR1 and MRP1 recognize berberine as their transport substrate. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007; 71:242-5.
 - [44] Pan GY, Wang GJ, Liu XD, et al. The involvement of P-glycoprotein in berberine absorption. *Pharmacol Toxicol*. 2002; 91:193-7.
 - [45] Di Pierro F, Villanova N, Agostini F, et al. Pilot study on the additive effects of berberine and oral type 2 diabetes agents for patients with suboptimal glycemic control. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012; 5:213-7.
 - [46] Di Pierro F, Putignano P, Villanova N, et al. Preliminary study about the possible glycemic clinical advantage in using a fixed combination of *Berberis aristata* and *Silybum marianum* standardized extracts versus only *Berberis aristata* in patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacol*. 2013; 5:167-74.
 - [47] Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, et al. *Berberis aristata*/*Silybum marianum* fixed combination on lipid profile and insulin secretion in dyslipidemic patients. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13: 1495-506.
 - [48] Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, et al. Effects of *Berberis aristata*/*Silybum marianum* association on metabolic parameters and adipocytokines in overweight dyslipidemic patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013; 27:717-28.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Rischio cardiovascolare dei FANS

Bello AE, Holt RJ

Cardiovascular Risk with Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Clinical Implications

Drug Safety 2014; 37:897-902

INTRODUZIONE

La prescrizione di terapie con antinfiammatori non steroidei (FANS) è molto diffusa negli Stati Uniti, riflettendo l'invecchiamento della popolazione e il contemporaneo e conseguente aumento delle malattie muscolo-scheletriche, in particolare osteoartrite (OA) e artrite reumatoide (AR). Nel periodo ottobre 2011 - settembre 2012, per i primi cinque FANS sono state vendute quasi 86 milioni di prescrizioni a 44 milioni di pazienti. I livelli di utilizzo e di accettazione riflettono le proprietà anti-infiammatorie ed analgesiche ben note di questi agenti. In passato la ricerca ha dimostrato che questi effetti positivi sono associati all'inibizione dell'infiammazione mediata dalla ciclossigenasi (COX)-2 in contrapposizione alla COX-1, che è l'enzima responsabile della sintesi costitutiva delle prostaglandine che, fra l'altro, protegge il tratto gastrointestinale (GI) e agisce sull'omeostasi delle piastrine. Poiché i FANS prototipici bloccano sia la COX-1 che la COX-2 a vari livelli, si possono prevedere sia effetti positivi (anti-infiammatori/analgesici) che negativi (sanguinamento/complicazioni GI). È apparso evidente proseguire la ricerca sull'ipotesi COX-2 (privilegiando l'inibizione della COX-2 rispetto a quella della COX-1) per individuare modi più efficaci e sicuri di bilanciare rischi-benefici dei FANS; in questa fase si è arrivati a formulare alcune molecole che inibiscono selettivamente la COX-2 (coxib), con la speranza di poter raggiungere dosaggi superiori per enfatizzare le proprietà anti-infiammatorie, riducendo contemporaneamente gli effetti collaterali GI e migliorando la tollerabilità.

EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI E "IPOTESI COX-2"

Nel 2001, uno studio pubblicato sul New England Journal of Medicine sulla sicurezza GI relativa a rofecoxib (il secondo coxib approvato negli USA) ha evidenziato una frequenza significativamente più elevata di infarto miocardico (IM) rispetto all'uso di naprossene (0,4 vs. 0,1%). È interessante ricordare che gli autori hanno dedotto che tale differenza fosse probabilmente dovuta ad un effetto protettivo cardiovascolare secondario di naprossene sulla funzionalità piastrinica, poiché questa azione sembrava verificarsi in coloro che erano a rischio di eventi cardiovascolari (CV). Ulteriori dati emersi da questo trial, comunicati in un secondo tempo, hanno suggerito che rofecoxib comportava effettivamente un

rischio trombotico indipendente, specialmente a dosi elevate, e che qualsiasi beneficio derivante dalla prevenzione di un evento complicato sul tratto GI superiore era controbilanciato dal rischio di un evento trombotico grave. Rofecoxib è stato ritirato dal mercato nel 2004, dopo che i risultati di uno studio controllato verso placebo hanno dimostrato quasi un raddoppio di eventi CV gravi e che il rischio rimaneva elevato fino ad un anno dopo la sospensione del farmaco. Sono stati rapidamente deliberati atti normativi sugli altri coxib; valdecoxib è stato ritirato dal mercato e il suo profarmaco, parecoxib, non è stato approvato dalla FDA nel 2005. Celecoxib è l'unico coxib disponibile sul mercato statunitense.

INCONTRI DEL COMITATO CONSULTIVO DELLA FDA E MODIFICAZIONI DEL LABELING PER I FANS

Nel 2005 la FDA ha indetto un meeting del Comitato Consultivo per discutere i dati emersi dagli studi sui coxib, compresi quelli sulle molecole in via di sviluppo.

Sulla base della discussione e delle relative raccomandazioni del Comitato che ha riconosciuto un potenziale rischio di eventi CV gravi (quali eventi trombotici, IM e ictus), la FDA ha adottato le seguenti azioni chiave su tutti i foglietti illustrativi/confezioni dei FANS da prescrizione, aggiungendo:

- 1) il *black-box* per evidenziare il pericolo di un potenziale aumento del rischio di eventi CV, grave emorragia GI con pericolo di vita, ulcerazione e perforazione;
- 2) una dichiarazione indicante che i pazienti con, o ad alto rischio per, malattia CV e gli anziani possono presentare un rischio maggiore, e che questi effetti avversi possono aumentare con il protrarsi dell'utilizzo;
- 3) una controindicazione all'uso dopo intervento di bypass aorto-coronarico, sulla base dei report relativi a valdecoxib/parecoxib;
- 4) il suggerimento di usare la dose più bassa per un periodo più breve possibile;
- 5) l'introduzione nelle "avvertenze" che non esistono evidenze che l'uso concomitante di aspirina e FANS riduca il rischio CV, ma che aumenti il rischio GI.

Inoltre la FDA ha stabilito che Pfizer, l'azienda che commercializza celecoxib, completasse uno studio post-marketing per esaminare queste problematiche in modo più approfondito; nel 2006 ha avuto inizio il *Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION) Trial*. Lo studio è stato progettato per valutare la non inferiorità di celecoxib, naprossene e ibuprofene sulla prima occorrenza di end-point primario composito CV (mortalità CV, IM non fatale, ictus non fatale) tra i pazienti randomizzati, con o ad alto rischio di osteoartrite o artrite reumatoide e malattia CV, che necessitavano

di terapie ad alti dosaggi di FANS. Se indispensabili, erano consentite aspirina e terapie gastroprotettive con esomeprazolo a bassi dosaggi, e gli esiti GI dovevano essere monitorati in modo prospettico. Nel febbraio 2014 l'arruolamento dei pazienti aveva raggiunto >95% (22.621) del target (23.750), ma il tasso di eventi è stato inferiore al previsto e la potenza dello studio è stata ridotta dal 90% all'80%, diminuendo così il numero degli eventi necessari da 762 a 580 e prolungando la scadenza dello studio a dicembre 2015, due anni più tardi rispetto a quella prevista all'inizio.

Nel mese di febbraio 2014 la FDA ha convocato un'altra riunione del Comitato Consultivo, che si basasse anche su studi osservazionali e metanalisi di recente pubblicazione, chiamando in causa alcune delle definizioni che avevano guidato i precedenti interventi americani sull'etichettatura dei FANS. La documentazione preparatoria alla riunione del Comitato comprendeva revisioni da parte dello staff FDA dei dati pubblicati, che avevano portato alle seguenti conclusioni:

- 1) il rischio CV trombotico è apparso minore con naprossene e più elevato con diclofenac, rispetto ad altri FANS non specifici;
- 2) il rischio CV si è osservato a partire dall'inizio della terapia con FANS;
- 3) il rischio relativo (RR) per eventi CV indotti da FANS è identico sia nei soggetti sani che in quelli a rischio di eventi CV, mentre il rischio assoluto è maggiore in questi ultimi;
- 4) i dati aggregati degli studi osservazionali hanno dimostrato che sia i FANS non specifici che i coxib sono associati a ictus, anche se in misura inferiore rispetto a IM, e non si può evidenziare un pattern particolare di RR all'interno della classe dei FANS;
- 5) qualche evidenza ha dimostrato che aspirina può diminuire il rischio CV associato ai FANS, ma naprossene e ibuprofene (i FANS più studiati) possono inibire la cardioprotezione di aspirina se la somministrazione avviene in tempi ravvicinati;
- 6) ci sono delle evidenze che hanno dimostrato come naprossene possa comportare un rischio più basso rispetto a ibuprofene, ma quest'ultimo ha un rischio GI inferiore rispetto a naprossene;
- 7) nel trial PRECISION l'equilibrio non sussiste più, quindi lo studio deve essere sospeso.

DISCUSSIONE DEL COMITATO CONSULTIVO FDA E PARERE SULLE QUESTIONI CARDIOVASCOLARI

Durante il meeting del febbraio 2014 si è cercato di rispondere ai seguenti quesiti:

1. I DATI RACCOLTI SUPPORTANO UNA DIFFERENZA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA DEL RISCHIO PER EVENTI TROMBOTICI CV DI QUALUNQUE FANS?
Un certo numero di relatori ha affermato che i dati sembrano supportare un rischio differente con i FANS, anche se le diverse caratteristiche degli studi (dosi differenti, utilizzo acuto/cronico, rischio CV basso/alto e uso o meno di aspirina) complicano l'in-

terpretazione della metanalisi CNT (*Coxib and traditional NSAID Trialists*). Il Comitato ha votato 16 a 9 che i dati non supportano il rischio trombotico CV inferiore di naprossene rispetto agli altri FANS. Diversi componenti del gruppo hanno votato "no" per la preoccupazione che l'attribuzione a naprossene di un'etichettatura preferenziale per l'aspetto CV potrebbe provocare danni dovuti a un aumento del suo utilizzo e del rischio GI associato. Alcuni hanno anche sottolineato che sussiste comunque la possibilità, da parte del medico, di sceglierlo in via preferenziale per pazienti idonei come decisione clinica personale.

2. IL PESO DELL'EVIDENZA SUPPORTA UNA REVISIONE DELLE AVVERTENZE CHE RIGUARDANO LA LATENZA DEL RISCHIO TROMBOTICO CV?

Il Comitato ha votato 14 a 11 che l'evidenza dimostra che non c'è un periodo di tempo nel quale i pazienti esposti a FANS possono essere considerati non a rischio CV. La maggioranza del Comitato ha affermato che il rischio permane per tutto il periodo e le informazioni nell'etichettatura dovrebbero evidenziarlo.

3. SULLA BASE DEI DATI DISPONIBILI, È APPROPRIATO PRENDERE IN CONSIDERAZIONE EVENTUALI RESTRIZIONI O AVVERTENZE SPECIFICHE NELL'USO DEI FANS PER QUELLE POPOLAZIONI CHE SONO A RISCHIO ASSOLUTO PIÙ ALTO PER EVENTI TROMBOTICI CV?

Sono state proposte come opzioni possibili l'estensione delle controindicazioni ad alcune sottopopolazioni (pazienti che hanno appena avuto un IM) o l'inclusione nel *boxed warning* di una dichiarazione riguardante il rischio trombotico assoluto maggiore nei pazienti post-infartuati o con insufficienza cardiaca.

La maggioranza degli esperti era concorde con l'idea di escludere i pazienti a rischio, ma molti di loro erano riluttanti ad indicare una popolazione specifica, eccetto i pazienti post-IM e con AR, che possono essere a rischio più elevato. Per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca, il Comitato ha sostenuto per lo più una indicazione specifica, ma molti erano restii a suggerire una controindicazione, dato il beneficio in particolari pazienti idonei.

4. SI POSSONO IDENTIFICARE CAMBIAMENTI DA APPORTARE AL TRIAL PRECISION PER DARE RISPOSTA AI PROBLEMI EMERSI?

La maggior parte degli esperti ha espresso sostegno per l'equilibrio tra i bracci di trattamento del trial, considerato molto importante, e ha ritenuto che esso non debba essere interrotto.

IMPLICAZIONI CLINICHE

Sebbene l'FDA debba ancora annunciare le eventuali variazioni sul *labeling* dei FANS da prescrizione, queste generalmente seguono le indicazioni del Comitato consultivo. Il 36% dei suoi membri era convinto che le evidenze disponibili giustificino la conclusione che naprossene ha un rischio trombotico CV inferiore; qualcuno di loro ha ammesso che cambierebbe la propria prescrizione

Tabella 1 Valutazione del rischio GI e CV e potenziali scelte di trattamento con FANS

Livello di rischio del paziente	Rischio GI assente	Rischio GI basso	Rischio GI moderato	Rischio GI alto
Rischio CV assente	Dose efficace più bassa del FANS più efficace	FANS con rischio minimo di GI (ibuprofene)	1. FANS con minimo rischio GI (ibuprofene) in associazione con PPI/H2RA [*] 2. Celecoxib	1. Celecoxib in associazione con PPI/H2RA 2. Ibuprofene in associazione con PPI/H2RA [*]
Rischio CV basso	FANS a basso rischio CV (naprossene)	FANS con rischio minimo GI/CV (ibuprofene)	1. FANS con rischio minimo GI/CV (ibuprofene/naprossene) in associazione con PPI/H2RA [*] 2. Celecoxib	1. Celecoxib in associazione con PPI/H2RA 2. FANS con rischio minimo GI (ibuprofene) in associazione con PPI/H2RA [*]
Rischio CV alto	FANS a basso rischio CV (naprossene in associazione con aspirina a basse dosi [**])	FANS a basso rischio CV (naprossene in associazione con aspirina a basse dosi [**])	FANS con rischio minimo CV/GI (naprossene in associazione con aspirina a basse dosi [**]) in associazione con PPI/H2RA	Se possibile evitare i FANS, somministrando aspirina a basse dosi [**] in associazione con PPI

[*] Quando sono necessari dosaggi più alti, è preferibile utilizzare combinazioni a dosi fisse di ibuprofene/famotidina o naprossene/esomeprazolo per migliorare l'aderenza alla terapia. [**] Aspirina dovrebbe essere somministrata almeno 2 ore prima del FANS, quando indicato.

abituale sulle basi di questi dati, ma la maggioranza non era convinta.

IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

È molto difficile applicare i dati su base di popolazione ai singoli pazienti e, come tali, tutti i dati pubblicati dovrebbero essere considerati in questa luce. I pazienti molto raramente corrispondono alla media dei soggetti arruolati nei trials randomizzati, quindi si dovrebbe usare la competenza acquisita dai dati clinici e dalle linee guida professionali per modellare le decisioni sul singolo individuo.

Un modo per affrontare il compromesso tra rischi CV e GI indotti dai FANS è di considerare i livelli di rischio per ciascun paziente, come esposto nella **Tabella 1**. Tutti i pazienti, indipendentemente dai propri fattori di rischio, presentano gli stessi rischi CV e GI derivanti dalla semplice assunzione di FANS; è pertanto indispensabile che venga prescritta a tutti la dose efficace più bassa per il periodo di tempo più breve.

Nei pazienti che mostrano eventi avversi GI è possibile contenere questo rischio prescrivendo i FANS noti per avere un profilo GI intrinseco migliore, come ibuprofene e celecoxib, e dando in concomitanza agenti gastroprotettori come gli inibitori della pompa protonica (IPP) o gli antagonisti dei recettori H_2 dell'istamina (H_2 RA) da soli o in prodotti di combinazione a dose fissa. Anche se i FANS sembrano mostrare caratteristiche intrinseche di danno GI differenti, queste possono scomparire a dosaggi più elevati. Al contrario, non sono attualmente ben documentate strategie per ridurre il rischio CV da FANS e anche il beneficio protettivo di aspirina negli utilizzatori di FANS è ancora in discussione.

CONCLUSIONI

I medici dovrebbero continuare ad utilizzare le informazioni vigenti nei loro Paesi sulle prescrizioni di FANS e sulla valutazione del singolo paziente al fine di prendere una decisione che tenga in considerazione il rapporto rischio GI/CV di questi farmaci. I FANS hanno chiaramente migliorato la qualità di vita dei pazienti,

come dimostrano l'elevato utilizzo e l'accettabilità di tali agenti, nonché la loro efficacia documentata negli studi clinici. Tuttavia questa efficacia è raggiunta con il prezzo potenziale di effetti collaterali GI e CV aumentati, specialmente ai dosaggi più elevati delle molecole più efficaci.

ADR riportate dai pazienti

Margraff F, Bertram D

Adverse Drug Reaction Reporting by Patients: An Overview of Fifty Countries

Drug Saf 2014; 37:409–419

INTRODUZIONE

La nuova legislazione europea di farmacovigilanza (direttiva 2010/84/UE)^[1, 2] ha introdotto una nuova cultura in questo ambito e ha proposto modifiche che miglioreranno la sicurezza dei farmaci in Europa.

La normativa prevede l'utilizzo di moduli elettronici standardizzati e strutturati per la segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaco (*adverse drug reaction*, ADR) da parte dei professionisti della salute, ma anche dei pazienti. È stato infatti ampiamente riconosciuto che il coinvolgimento dei pazienti nella segnalazione porta ad ampliare la base delle conoscenze sulla sicurezza dei farmaci e consente diagnosi precoci delle ADR. Un documento della *Health Action International Europe* del 2010 ha riportato che i pazienti forniscono una descrizione più chiara e dettagliata dei loro effetti negativi rispetto agli operatori sanitari. Nel Regno Unito, le segnalazioni dei pazienti hanno contribuito a evidenziare segnali di sicurezza come "vareniclina e rischio di aggressione", e "scopolamina e allucinazioni visive". Recentemente, sono stati studiati i sistemi di segnalazione spontanea in 11 Paesi ed è emerso che i report dei pazienti vengono utilizzati per il rilevamento del segnale in tutti i Paesi, confermando il valore aggiunto di questa azione. Il consorzio PROSPER (*Patient-Reported Outcome Safety Event Reporting*) ha recentemente approntato una linea guida per strutturare la raccolta dei dati di safety provenienti dai pazienti, e si propone di integrare la voce dei pazienti nel ciclo di vita dei farmaci. La segnalazione diretta del paziente può anche essere considerata come un sistema indipendente, poiché alcune ADR potrebbero essere filtrate dagli operatori sanitari. Inoltre il contributo dei pazienti offre più vantaggi che svantaggi (ad es. generare duplicati dei report comunque segnalati dagli operatori sanitari, sovraccaricando i database e creando un rumore di fondo aggiuntivo nel rilevamento di segnali).

Scopo del presente lavoro era di confrontare gli strumenti messi a disposizione dei pazienti dalle Autorità Sanitarie Nazionali Competenti (*National health Competent Authority*, NCA) di molti Paesi nel mondo nell'ambito del sistema di farmacovigilanza, mediante una revisione della letteratura e l'invio di un questionario alle NCA coinvolte.

METODI

È stata condotta una revisione della letteratura (da giugno 2013 al gennaio 2014; solo in inglese) usando le seguenti parole chiave: 'patients', 'consumer', 'pharmacovigilance', 'adverse drug reactions', and 'adverse drug reaction reporting systems' in MEDLINE ed EMBASE.

Sono stati selezionati e monitorati 50 Paesi nei 5 Continenti che fanno parte del *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Contemporaneamente alla revisione, è stato inviato via e-mail a tutte le NCA un questionario standardizzato (*Electronic Materials supplementare* [ESM]). Per ogni Paese coinvolto, sono state raccolte le seguenti informazioni, sia dal questionario che dalla revisione dei siti web specifici: recapiti della NCA; tipo e il contenuto del modulo di segnalazione delle sospette ADR; se la descrizione della reazione o del farmaco erano campi di testo libero o vincolato sia da un elenco a tendina o da un dizionario farmaco/medico; la possibilità di inserire altri farmaci e la storia medica pregressa; la facilità con cui il modulo di segnalazione è stato ritrovato nel sito NCA (come numero di click). Sono state anche ricavate le statistiche relative al 2012 sul numero di report ricevuti dalla NCA da parte degli operatori sanitari e dei pazienti.

RISULTATI

Tra i 50 Paesi inclusi in questo studio, 38 (76%) hanno risposto al questionario; per altri 6 Paesi, tra cui l'Italia, i dati sono stati ricavati dalla letteratura e dal sito web della NCA. In 44 esistono sistemi di segnalazione spontanea diretta dei pazienti. L'Australia è stato il primo, in ordine temporale, a dare la possibilità di segnalare anche ai cittadini (1964), mentre gli Stati Uniti sono il Paese con il maggiore coinvolgimento dei pazienti. Ventisette Paesi hanno un modulo di segnalazione specifico per il paziente più semplice di quello per gli operatori sanitari (ad es. in Germania, il form è di una pagina e la descrizione degli eventi avversi viene fatta mediante una rappresentazione schematica del corpo umano); 31 Paesi hanno reso disponibile la compilazione on-line del report. Al fine di aiutare i pazienti, in 4 Paesi è stata vincolata la descrizione della reazione mentre in 12 Paesi lo è la scelta del farmaco. La maggior parte dei Paesi esaminati richiede la storia del paziente medico (30 Paesi) e le terapie concomitanti (41 Paesi). Il numero totale di campi all'interno del modulo è compreso tra 6 e 59, con una media di 36 elementi.

Il numero mediano di segnalazioni per anno è stato 3678, con un minimo di 132 report/anno in Estonia e un massimo di 874.116 report/anno negli USA. Tra tutte le segnalazioni pervenute alle NCA, i report dei pazienti hanno rappresentato il 9%, con i valori più alti in Belgio e USA (46% e 48%, rispettivamente) e quelli più bassi in 5 Paesi, tra cui il Portogallo (1%).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Molti Paesi esaminati in questo studio stanno ancora avviando la segnalazione di sospette ADR anche da parte del cittadino (17 dei 50 Paesi hanno iniziato nel 2012 o 2013), il che potrebbe spiegare la bassa percentuale del contributo di queste segnalazioni osservato nelle NCA di alcuni Paesi (**Figura 1**). Per i Paesi che avevano hanno autorizzato da molti anni i pazienti a segnalare, la sotto-segnalazione potrebbe essere dovuta ad una mancanza

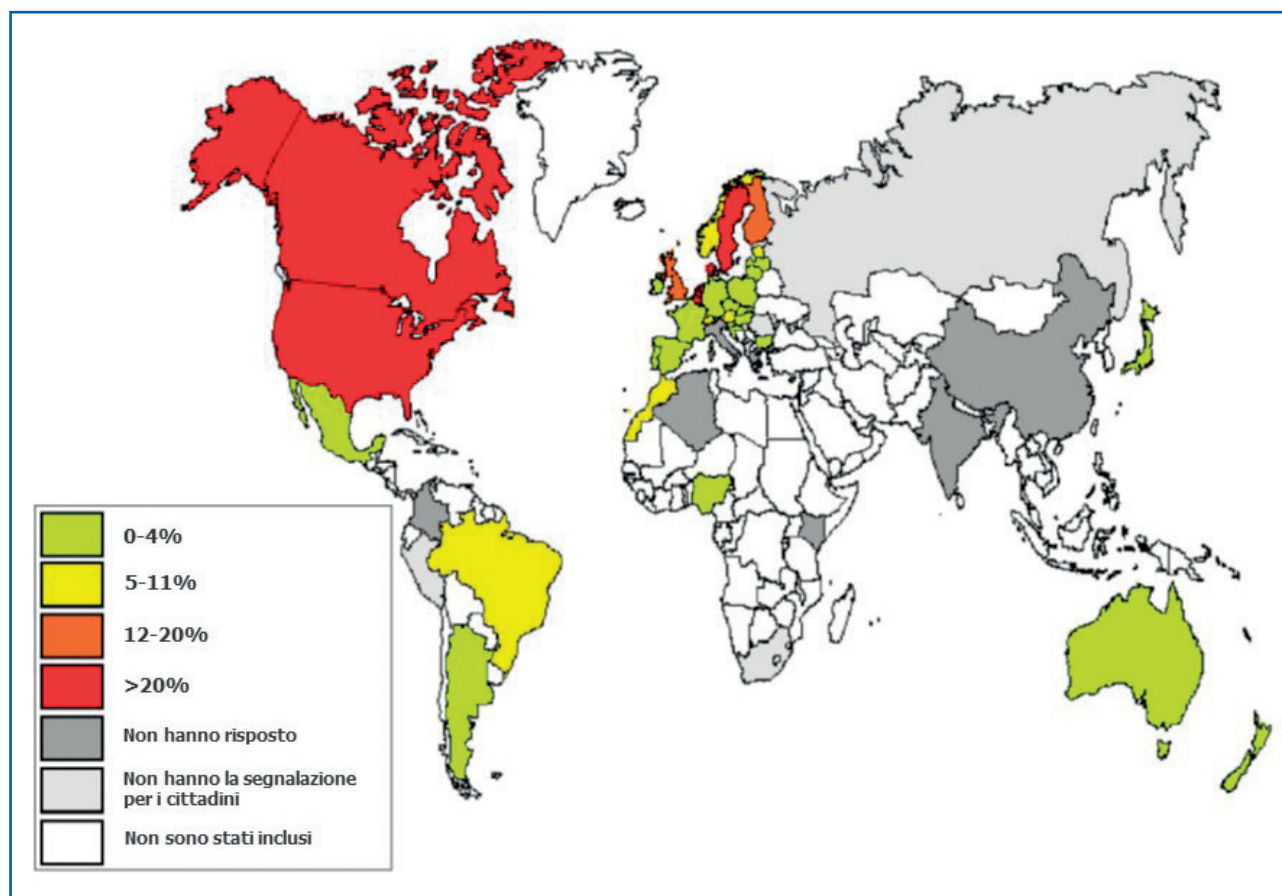


Figura 1 Mappa mondiale delle percentuali di report attribuibili ai pazienti sul totale delle segnalazioni pervenute nei 50 Paesi coinvolti

di conoscenza da parte della gente comune circa la possibilità di riportare le ADR proprie o dei familiari. Secondo uno studio nel Regno Unito, solo l'8,5% dei pazienti era a conoscenza del sistema 'Yellow card'.

I risultati ottenuti presentano alcune limitazioni in quanto lo studio è basato su l'esame di un questionario e della letteratura e rappresentano solo una fotografia istantanea che riflette la situazione attuale.

È evidente, comunque, che il tasso di segnalazione aumenta notevolmente quando i pazienti possono compilare il report on-line. Tuttavia, i moduli attualmente forniti dalle NCA sono tutti diversi fra loro e vi è quindi la necessità di una loro armonizzazione concertata tra i diversi sistemi nazionali di farmacovigilanza, almeno a livello europeo; questo obiettivo potrà essere raggiunto con il progetto europeo sull'e-farmacovigilanza. Il modulo di segnalazione armonizzato e standardizzato dovrebbe essere semplice e veloce da compilare e dovrebbe essere disponibile anche in forma di applicazione per *smartphone/tablet*. Inoltre, le informazioni pertinenti, quali i farmaci concomitanti, la storia medica o il concetto di *dechallenge/rechallenge* non dovrebbero essere rimossi. La possibilità per i pazienti di segnalare gli effetti collaterali dei farmaci permette di ottimizzare il monitoraggio dei rischi collegati ai medicinali, il rilevamento di segna-

li di sicurezza complementari a quelli riportati dagli operatori sanitari e, soprattutto, il coinvolgimento di tutte le parti interessate del sistema sanitario. Ma più di tutto, ciascun Paese dovrebbe promuovere il sistema della segnalazione spontanea attraverso azioni mediate dalle NCA, al fine di aumentare il numero di segnalazioni.

Aspetti economici dell'ottimizzazione dei farmaci

Faria R, Barbieri M, Light K et al.

The economics of Medicines optimization: policy developments, remaining challenges and research priorities

British Medical Bulletin 2014; 111:45–61

INTRODUZIONE

L'ottimizzazione dei farmaci ha lo scopo di garantire che i pazienti ottengano il massimo beneficio; questo processo è difficile da realizzare nella pratica clinica in cui sono molteplici le azioni che riguardano il farmaco (prescrizione, dispensazione, somministrazione, monitoraggio e conservazione dei dati) e vi sono interazioni complesse tra i diversi soggetti coinvolti (medici, farmacisti, pazienti, ecc.). L'uso subottimale dei farmaci si traduce inoltre in costi supplementari per i sistemi sanitari, come ad esempio i costi per ricoveri legati a errori di prescrizione o monitoraggio, o per morbidità conseguente a una scarsa aderenza del paziente alla terapia. Il *National Prescribing Center*, parte del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dal 2011, è stato istituito alla fine degli anni '90 proprio per sostenere il *National Health Service* (NHS) nel compito di migliorare la prescrizione e l'uso dei farmaci.

La vera sfida è quella di individuare il modo migliore di intervenire, considerando le differenze di efficacia e di costo-efficacia dei potenziali interventi che potrebbero essere attuati dal NHS. Tuttavia, confrontare l'efficacia e la costo-efficacia di tutti i possibili interventi legati all'uso non ottimale dei farmaci sarebbe impossibile; questa recensione esamina quindi le evidenze disponibili circa l'efficacia e la costo-efficacia degli interventi atti a mi-

gliorare l'uso dei farmaci, per rilevare le eventuali lacune e per aiutare a stabilire delle priorità per la ricerca futura. *Tipologia di problematiche*: la 'vita' di un farmaco può essere vista come un ciclo che inizia dalla prescrizione; si tratta di un atto complesso che richiede di prendere in considerazione la diagnosi, la risposta ai farmaci precedentemente prescritti per trattare il problema, le linee guida specifiche, le caratteristiche e le preferenze del paziente (**Figura 1**).

Pertanto, l'atto prescrittivo può essere influenzato da una serie di problematiche, quali la mancanza di compliance alle linee-guida, l'inappropriata valutazione delle caratteristiche del paziente, errori nella prescrizione o prescrizione insufficiente di farmaci generici a basso costo. Vi è poi la dispensazione in farmacia. Gli errori di dosaggio possono verificarsi al momento della fornitura, con diversi gradi di gravità; ma, contemporaneamente possono essere individuati e affrontati gli errori di prescrizione del medico. La somministrazione può avvenire da parte del paziente stesso o da un chi si occupa della sua cura. In questa fase possono verificarsi due problemi: errori di dosaggio e non-aderenza. La mancata osservanza può essere non intenzionale (per esempio a causa di una mancata comprensione delle istruzioni sulla somministrazione o di deficit cognitivi) o intenzionale. Spesso è necessario il monitoraggio dei pazienti, sia per gli eventi avversi che per l'efficacia, a volte coinvolgendo la misurazione in laboratorio di questi effetti. I dati riguardanti prescrizione, dispensazione, monitoraggio e, in alcuni settori, somministrazione (ad esempio per le case di cura o gli ospedali) devono essere opportunamente registrati in modo da fornire informazioni alle fasi successive del ciclo in quello che viene definito come *'record keeping'*.

Studiando le varie azioni relative alla vita del farmaco, emergono quindi differenti questioni e problematiche:

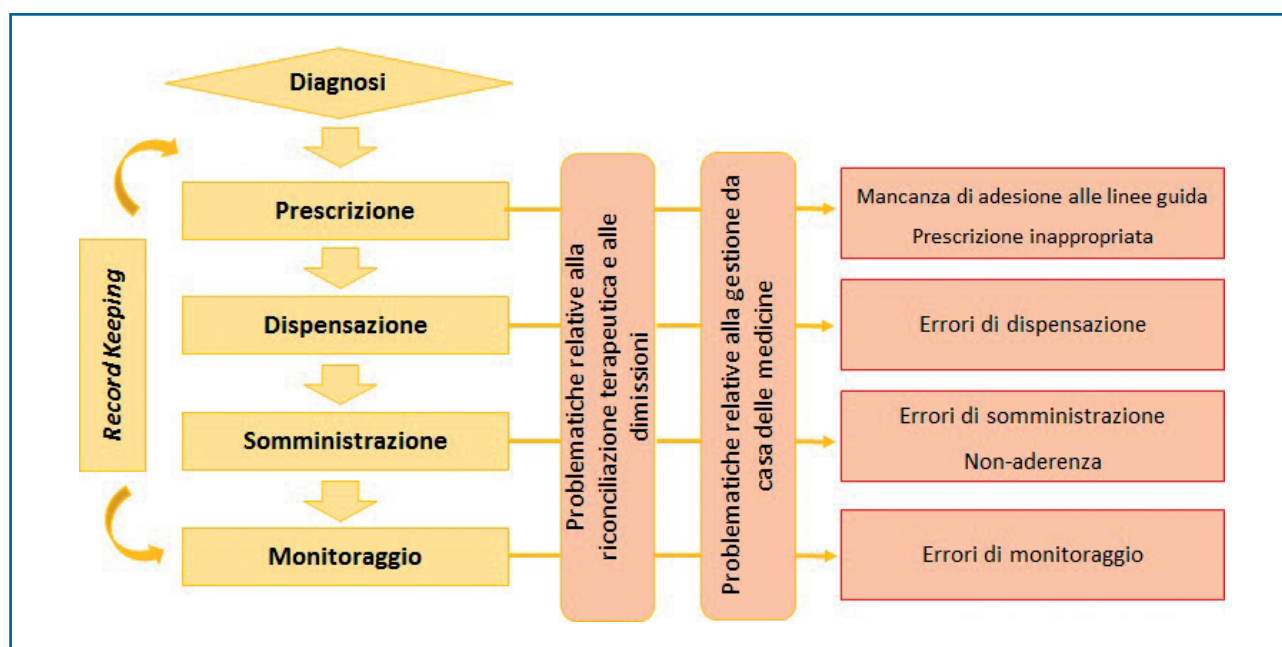


Figura 1 Rappresentazione schematica delle problematiche inerenti l'uso sub-ottimale dei farmaci

manca di rispetto delle linee guida *evidence-based*, prescrizione inappropriata (comprese la sovra o la sotto-prescrizione), errori di prescrizione, prescrizione insufficiente di farmaci generici, errori di dispensazione, scarse aderenza e persistenza alla terapia, errori nel monitoraggio, problemi specifici nell'interfaccia tra i vari contesti di cura per quanto riguarda la riconciliazione terapeutica e la continuità ospedale-territorio; gestione non appropriata dei farmaci nelle case di cura.

METODI

Sono state condotte ricerche su tre database: il database NHS *Economic Evaluation* (NHS EED) per gli studi di costo-efficacia e il *Cochrane Database of Systematic Reviews* e il *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) per le revisioni sistematiche. Le revisioni dovevano soddisfare almeno quattro dei seguenti cinque criteri (dall'1 al 3 obbligatori):

- 1) presenza dei criteri di inclusione/esclusione;
- 2) ricerca adeguata;
- 3) sintesi degli studi inclusi;
- 4) valutazione della qualità degli studi;
- 5) dettagli sufficienti circa gli studi inclusi.

Le strategie di ricerca bibliografica sono state progettate per fornire una panoramica della letteratura ed individuare eventuali lacune nelle evidenze disponibili. Gli studi sono stati classificati in base all'ambito di uso subottimale considerato, se l'evidenza fosse generica o riferita a una particolare condizione, al tipo di intervento e al tipo di esiti misurati.

RISULTATI

Sono stati trovati 646 studi: per 157 sono stati valutati gli *abstract* per l'idoneità. Nella revisione sono stati inclusi 107 studi (29 di costo-efficacia e 78 revisioni sistematiche).

PROBLEMI E INTERVENTI

La maggior parte degli studi di efficacia (51; 65%) si è focalizzata sugli interventi volti a migliorare l'aderenza sia in qualunque area patologica (20; 39%) che per condizioni specifiche (31; 69%). Gli interventi erano per lo più di tipo educativo (35; 69%), mediante volantini o opuscoli, di tipo comportamentale o di consulenza (24; 47%), mediante psicoterapia di gruppo, terapia cognitivo-comportamentale o consulenza familiare oppure sostegno pratico all'aderenza (19; 37%), come confezioni con singole unità di utilizzo, promemoria con solleciti telefonici oppure semplificazione delle dosi. Gli errori di prescrizione (10; 13%) rappresentavano invece il secondo problema più frequente riscontrato. Come per le revisioni sistematiche sull'efficacia, la maggior parte degli studi (16; 55%) era focalizzata sulla aderenza. Gli errori di prescrizione sono stati al centro di 8 studi (28%). Sei studi (21%) erano indirizzati a più di una problematica di utilizzo subottimale mentre nessuno studio aveva valutato l'insufficiente prescrizione di farmaci generici a basso costo. Sono stati esaminati vari tipi di interventi,

ma quelli condotti dal farmacista erano i più frequenti (17,59%) soprattutto per ridurre gli errori di prescrizione.

TIPI DI STUDIO

Le evidenze relative agli interventi mirati a migliorare l'uso subottimale dei farmaci sono molto differenti, ma tutte le tipologie sono state valutate mediante studi randomizzati e controllati (RCT). Il numero di RCT inclusi nelle revisioni sistematiche variava da 1 a 81 (mediana 10). Cinque revisioni sistematiche (6%) non includevano RCT. La maggior parte degli studi costo-efficacia (19; 66%) avevano condotto un'analisi all'interno di uno studio costo-efficacia utilizzando i dati di un singolo RCT o di uno studio non-randomizzato.

Esiti: la maggior parte degli studi hanno valutato gli esiti degli interventi mediante esiti intermedi (ad esempio aderenza, pressione sanguigna, numero di pillole prese, tassi di errore) che precedono e possono condurre agli end point finali, come l'uso di risorse, la mortalità o la sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita. La maggior parte delle revisioni sistematiche riportavano misure di aderenza (52; 67%), come il conteggio delle compresse, la velocità di rifornimento in farmacia e la valutazione di indicatori clinici di aderenza (conta delle cellule CD4+). Erano frequenti anche le misure di esiti clinici (24; 31%) e le misure di eventi avversi da farmaco (16; 21%). Per gli studi di costo-efficacia, sono state usate più frequentemente misure di esiti clinici (8; 28%) - pressione arteriosa, frequenza di eventi trombotici o emorragici. Il parametro *Quality Adjusted Life years* (QALY) è stato utilizzato in 5 studi (17%).

CONCLUSIONI

Ci sono molti studi relativi all'efficacia di interventi finalizzati a migliorare l'uso ottimale dei farmaci, mentre le evidenze sul rapporto costo-efficacia di questi interventi sono in numero decisamente inferiore. Le evidenze si basano per lo più sui interventi relativi a una particolare fase della gestione del farmaco in termini del suo effetto sugli esiti intermedi. Tali esiti intermedi possono essere traslati in benefici sanitari e in costi differentemente, a seconda di quanto lontano si trovino dagli esiti finali e della forza di questo legame. Pertanto, è difficile confrontare interventi che interessano esiti intermedi diversi. Le evidenze sugli *outcome* finali, quali mortalità o QALY, sono limitate e in genere relative a studi di costo-efficacia. Inoltre, una significativa percentuale degli studi è specifica per determinate malattie e la sua generalizzabilità è poco chiara. Per queste ragioni, non è stato possibile trarre conclusioni su quali problematiche dell'uso subottimale dei farmaci dovrebbero essere prioritarie per la ricerca futura. Tuttavia, sono emerse alcune aree di ricerca potenzialmente utili per il futuro, anche a livello di decisioni politiche. Queste includono i metodi di ricerca su adeguate misure di *outcome* (ad esempio per l'aderenza), il rapporto tra outcome intermedio e finale e il modo migliore per confrontare interventi che interessano le diverse fasi della gestione del farmaco.

Sicurezza dei farmaci nell'era digitale

Hwang TJ, Bourgeois FT, Seeger JD
Drug safety in the digital age
N Engl J Med 2014; 370:2460-2462

INTRODUZIONE

Internet sta sempre più ridefinendo il modo in cui le persone interagiscono con le informazioni relative alla loro salute. Il *Pew Internet Project* stima che nel 2013 più della metà della popolazione americana ha cercato informazioni sanitarie on-line, soprattutto attraverso i motori di ricerca come Google e siti web come Wikipedia e WebMD. In questa era digitale, l'utilizzo dei nuovi media offre un'opportunità senza precedenti agli operatori sanitari pubblici e ai medici per trovare le informazioni di cui hanno bisogno e per raggiungere in modo interattivo i pazienti e i loro network di supporto.

Un'area in cui queste potenzialità possono avere effetti di vasta portata che sono attualmente ancora indefiniti è la sicurezza dei farmaci. Dato che è cresciuto il volume delle informazioni relative alla salute disponibili su Internet, sono emerse questioni importanti:

- COME VENGONO DIFFUSI IN DIGITALE I MESSAGGI DEGLI ENTI REGOLATORI, PER ESEMPIO, ALERT RELATIVI ALL'USO DI UN FARMACO IN UNA POPOLAZIONE SPECIFICA DI PAZIENTI?
- QUANDO QUESTI MESSAGGI RAGGIUNGONO LA POPOLAZIONE GENERALE SONO ANCORA ACCURATI?

METODI

Per studiare queste questioni, sono state selezionate le nuove comunicazioni di safety per farmaci da prescrizione che sono state emanate dall'FDA nell'arco di 2 anni tra gennaio 2011 e dicembre 2012.

Nonostante i dibattiti sulla sua credibilità, Wikipedia è risultata la risorsa on-line per informazioni sanitarie più frequentemente consultata a livello mondiale. Sono state quindi valutate le ricerche su Google e le pagine visitate su Wikipedia per ogni farmaco considerato nel campione. L'esame del contenuto delle pagine di Wikipedia, era finalizzato alla ricerca specifica di riferimenti alle avvertenze sulla safety, emesse dall'FDA. I dati sono stati esaminati all'interno di una finestra di 60 giorni prima e 60 giorni dopo la data della pubblicazione ed è stato costruito un periodo basale per il confronto che correva da 60 giorni a 10 giorni prima che il periodo di interesse fosse iniziato, al fine di aggiustare per le tendenze secolari.

RISULTATI

Sono state identificate avvertenze di sicurezza per 22 farmaci da prescrizione indicati per una serie di condizioni cliniche, tra cui ipertensione primaria, leucemia mieloide cronica ed epatite C. Considerati globalmente, questi farmaci hanno sollecitato 13 milioni di ricerche su Google e la visita di 5 milioni di pagine di Wikipedia

in un anno durante il periodo di studio. Gli avvisi di sicurezza della FDA erano associati ad un aumento medio dell'82% nelle ricerche in Google per i farmaci interessati nella settimana dopo l'annuncio e ad un aumento del 175% nella visita di pagine di Wikipedia relative ai farmaci il giorno dell'annuncio, rispetto al trend basale (Figura 1).

GLI UTENTI HANNO TROVATO INFORMAZIONI ACCURATE SULLA SICUREZZA DEI FARMACI?

È stato osservato che il 41% delle pagine di Wikipedia relative ai farmaci con nuove avvertenze di sicurezza erano state aggiornate entro 2 settimane dall'avvertimento emesso dalla FDA. Le pagine di Wikipedia per i farmaci destinati al trattamento di malattie altamente prevalenti (che interessano più di 1 milione di persone negli Stati Uniti) avevano più probabilità di essere aggiornate rapidamente (per il 58% le pagine sono state aggiornate entro 2 settimane) rispetto ai farmaci destinati a trattare condizioni meno prevalenti (per il 20% dei farmaci le pagine sono state aggiornate entro 2 settimane; $p=0,03$). In alcuni casi non sono state apportate modifiche ai contenuti internet. Ad esempio, la FDA ha emesso una comunicazione di sicurezza il 13 gennaio 2012, che riguardava il farmaco brentuximab vedotin (Adcetris), usato per trattare il linfoma di Hodgkin e il linfoma sistemico anaplastico a grandi cellule, e due casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva ad esso associati. L'FDA ha imposto un *black-box* relativo a questo rischio sull'etichettatura del farmaco, azione che è stata seguita da un aumento del 50% nelle ricerche su Google per il farmaco durante la settimana successiva e da un aumento del 141% nelle visite della pagina di Wikipedia sul farmaco. Tuttavia, 2 anni dopo non era ancora presente in Wikipedia alcuna menzione al *black-box*, una discrepanza che sostanzia le preoccupazioni sollevate da studi

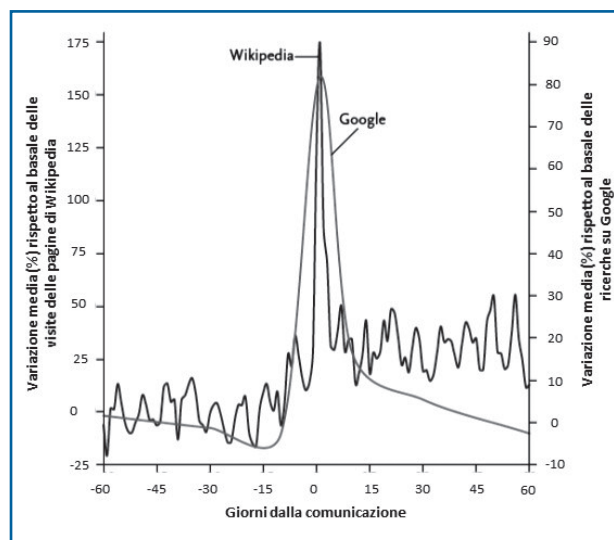


Figura 1 Effetti dei warning della FDA sugli accessi a Google e Wikipedia. Le variazioni a 2 giorni in Wikipedia e a 1 giorno in Google erano statisticamente significative ($p<0,001$)

precedenti sulla affidabilità delle informazioni on-line sui farmaci.

DISCUSSIONE

Questi risultati hanno implicazioni pratiche. Dato che i medici cercano di promuovere una cura *patient-centered* e un processo decisionale condiviso, con un'attenzione crescente per la conoscenza e le preferenze dei pazienti, questi ultimi possono essere meglio preparati a esprimere le loro preferenze per quanto riguarda le opzioni di trattamento dopo aver soppesato le informazioni pertinenti, comprese quelle sui rischi potenziali. Essi possono anche essere più informati su quando richiedere cure mediche per i sintomi che potrebbero derivare da una reazione avversa da farmaco. I medici possono fornire alcune delle informazioni critiche quando prescrivono un farmaco, ma il *Pew Internet Project* dimostra che ancora molti pazienti consultano autonomamente risorse aggiuntive.

I funzionari della sanità pubblica si sono storicamente concentrati sui foglietti illustrativi per il paziente e sulle "*Dear Health Care Provider*" letter della FDA, ma le nuove tecnologie offrono la possibilità di raggiungere pazienti e medici in modo più efficiente ed efficace. Il primo passo dovrebbe essere quello di migliorare l'accessibilità delle informazioni disponibili sui farmaci attraverso il sito web della FDA. Attualmente, le comunicazioni di sicurezza sono presenti nel portale MedWatch, mentre le schede elettroniche dei farmaci contenenti informazioni su efficacia, dosaggio e controindicazioni sono presenti nel *Drugs@FDA database* - e non vi è alcun link evidente tra queste due risorse. Oltre a centralizzare queste fonti di dati, l'agenzia potrebbe costruire il suo sito web in modo più *consumer-friendly* integrandosi meglio con i social media. Anche se la FDA pubblica comunicazioni di sicurezza su Twitter dal 2010 e il suo account principale Twitter correlato ai farmaci (@FDA_Drug_Info) ha attualmente circa 140.000 *follower*, l'account Twitter specifico per la sicurezza (@FDAMedWatch) ne ha solo 20.000. L'abilitazione dei visitatori del sito FDA per condividere rapidamente le comunicazioni di sicurezza sulle piattaforme dei social media più comuni come Twitter e Facebook amplierebbe la portata virtuale dei messaggi dell'agenzia.

Un altro approccio per promuovere la diffusione di informazioni accurate sulla sicurezza dei farmaci è la partecipazione attiva nella predisposizione e valorizzazione delle informazioni mediche on-line. Nel 2008, la FDA ha collaborato con WebMD per rendere pubblici gli annunci di sanità pubblica a tutti gli utenti registrati. Una strategia digitale per la sicurezza dei farmaci potrebbe espandere questo modello ad altri siti che sono molto frequentati dal pubblico, inclusi i siti web per le organizzazioni a sostegno e a difesa dei pazienti. I risultati dello studio suggeriscono che si potrebbero ottenere importanti ricadute in termini di una più ampia divulgazione delle informazioni medico-sanitarie se FDA contribuisse direttamente all'aggiornamento delle pagine di Wikipe-

dia, come fa con WebMD. Anche i medici e i ricercatori potrebbero contribuire a questo sforzo. Nel settembre 2013, l'Università della California è diventata la prima scuola medica statunitense a offrire crediti accademici per l'editing di contenuti medici su Wikipedia, un progetto che potrebbe essere esteso a livello nazionale ad altre scuole di medicina e università. Tale partecipazione potrebbe essere ulteriormente motivato con la concessione di crediti ECM.

I nuovi media offrono opportunità per la FDA, le organizzazioni di pazienti e il singolo consumatore per comunicare messaggi di salute pubblica.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2012-2013

COSMETOVIGILANZA: OBBLIGHI E ADEMPIMENTI DI UN'AZIENDA FARMACEUTICA CON L'ENTRATA IN VIGORE DEL REGOLAMENTO (CE) N. 1223/2009

Cosmetovigilance: commitment and compliance in a pharmaceutical Company with the entry into force of the Regulation (EC) n. 1223/2009

Paola Pirrotta, Mauro Lepore

Sanofi-Aventis SpA

Parole chiave

Cosmetic product
Cosmetovigilance
Serious undesirable effect (SUE)
Regulation 1223/2009
Pharmaceutical company
SOP

Abstract

Background: On 11th of July 2013 entered into force the Regulation n. 1223/2009 of the European Parliament and the Council of 30 November 2009.

This Regulation provides a method for the implementation of a cosmetovigilance system with the aim to harmonize European normative of all Member States about cosmetic products. In order to increase the safety of these products, the regulation is addressed to Health Authorities, industries, health care professionals and for the first time to consumers too.

Objectives: This paper has the aim to describe the steps required and performed by a pharmaceutical company, which also markets cosmetic products, to comply with the new Regulation, for the management of safety issues.

Methods: The process started with the collection of the documents related both to old and new legislation and effective SOPs, proceeded with the analysis of the documents retrieved, going through the sharing of this information with the company functions involved in the management of cosmetic products (Regulatory Affairs, Pharmacovigilance, Quality Assurance Units and Sales Force).

Afterwards an official document was created for managing the safety of cosmetic products: an updated Standard Operative Procedure. Before the implementation of Reg. 1223/2009, HA had the central role in the notification of undesirable effects, while the HCP and the consumer have only a marginal role.

The regulation introduces the concepts of reporting serious undesirable effects to local Health Authorities (HA). It gives a central role to the consumer who has, for the first time, an easily access to the information regarding undesirable effects, composition, labeling and packaging, and the possibility to report the undesirable effects experienced directly to Health Authorities. This paper describes the advantages obtained by Consumers, Health Care Professionals, Member States and Companies, with the entry into force of this regulation.

Conclusions: The paper shows how a pharmaceutical company becomes compliant with the Regulation n.1223/2009 in the managing of cosmetic products.

Introduzione

Negli ultimi anni la Comunità Europea ha adottato un sistema di sorveglianza dei prodotti per la cura della persona utilizzati dai consumatori, attraverso l'aggiornamento delle normative vigenti. In considerazione dei risultati ottenuti con l'implementazione della vigilanza sui farmaci e sui dispositivi medici, le autorità sanitarie hanno sviluppato un sistema di gestione dei prodotti cosmetici avente l'obiettivo di garantirne un utilizzo sempre più sicuro.

Tale nuovo sistema è stato introdotto con il Regolamento n. 1223/2009 del Parlamento e del Consiglio Europeo del 30 novembre 2009 (di seguito: "Regolamento"), pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea il 22 dicembre 2009 e entrato in vigore l'11 luglio 2013. Il Regolamento fornisce un metodo per la realizzazione di un sistema di cosmetovigilanza con l'obiettivo di armonizzare la normativa europea sui prodotti cosmetici, in tutti gli Stati membri.

Al fine di aumentare la sicurezza dei prodotti cosmetici, il Regolamento coinvolge le Autorità Sanitarie, le industrie, gli operatori sanitari e per la prima volta anche gli stessi consumatori.

Il Regolamento ha sostituito la direttiva 76/768/CEE e i relativi emendamenti, che hanno regolamentato la composizione, l'etichettatura e l'imballaggio dei prodotti cosmetici nell'Unione europea dal 1976 al 2013.

Il presente lavoro ha lo scopo di mostrare quali siano i requisiti e gli obblighi di un'azienda farmaceutica, che commercializza anche prodotti cosmetici, per essere conforme alle normative e, pertanto, gestire la sicurezza di tali prodotti.

Verrà di seguito illustrato un esempio di come l'azienda ha adempiuto al Regolamento: dall'analisi della normativa, alla collaborazione tra le diverse funzioni aziendali, fino alla pubblicazione di una nuova versione di procedura operativa standard (*Standard Operative Procedure*, SOP) sulla gestione degli effetti indesiderati dei prodotti cosmetici.

Box 1 - Definizioni utili

Regolamento: strumento giuridico che impone norme chiare e dettagliate che non lasciano spazio a divergenze nel recepimento da parte degli Stati membri. Viene attuato nello stesso momento all'interno della Comunità Europea.

Prodotto cosmetico: qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere applicata a contatto con le parti esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose della bocca, allo scopo esclusivamente o prevalentemente di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli, mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei (Regolamento 1223/2009).

Cosmetovigilanza: raccolta, valutazione e monitoraggio delle segnalazioni spontanee di eventi indesiderati osservati durante o dopo l'uso, normale o ragionevolmente prevedibile, di un prodotto cosmetico. Cosmetovigilanza contribuisce alla sorveglianza dei prodotti immessi in commercio. (*SUE Reporting Guidelines*, Commissione UE)

Metodi

Raccolta [1]

Il processo è iniziato con la raccolta dei documenti riguardanti la normativa (**Figura 1**) e le SOP aziendali attive.

Analisi

Tutti i documenti raccolti sono stati analizzati per definire come procedere. Sono state poi assegnate diverse responsabilità all'interno delle funzioni dell'azienda, per adempiere al Regolamento.

Condivisione delle informazioni

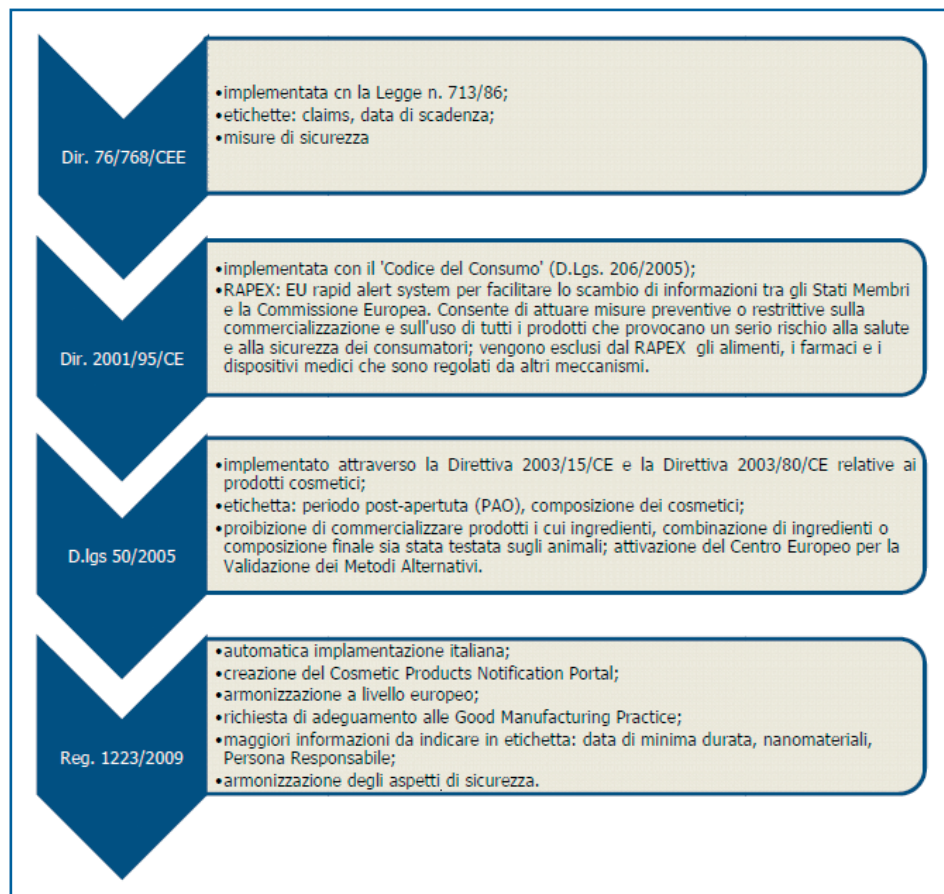
Sono stati coinvolti i diversi dipartimenti interessati a livello aziendale (Farmacovigilanza, Affari Regolatori e *Quality Assurance*) e organizzati incontri formativi. Le infor-

mazioni raccolte ed analizzate sono state condivise con lo scopo di creare un sistema di gestione degli effetti indesiderati dei prodotti cosmetici.

Finalizzazione

Successivamente, il dipartimento di Farmacovigilanza ha aggiornato e pubblicato la SOP che è stata quindi condivisa con le altre funzioni aziendali ed utilizzata per gestire la vigilanza sui prodotti cosmetici.

Figura 1
Schema normativo



Risultati

Di seguito viene mostrato il quadro normativo relativo alla gestione della sicurezza dei prodotti cosmetici previsto dalla direttiva 76/768/CEE e dal Regolamento n. 1223/2009.

Gestione della sicurezza prima di Reg. 1223/2009: Direttiva 76/768/CEE e sue modifiche

In Italia, la direttiva 76/768/CEE è stata attuata con la Legge 713/86.

L'articolo 7 della legge 713/86 afferma che ogni prodotto cosmetico deve essere fabbricato, manipolato, confezionato e venduto in modo tale da non causare danni alla salute umana se applicato in condizioni d'uso normale o ragionevolmente prevedibile, tenendo conto in particolare della presentazione del prodotto, dell'etichettatura, delle istruzioni d'uso e dell'imballaggio.

Secondo la Legge 713/86, l'Autorità Sanitaria deve svolgere un'attività di vigilanza ed ha il potere di svolgere indagini in modo autonomo, anche imponendo sanzioni in caso di eventuali irregolarità rilevate nel territorio di competenza.

La normativa prevede che, qualora i consumatori dovessero osservare effetti indesiderati connessi all'uso di un prodotto cosmetico, vi sia la possibilità di notificare l'effetto indesiderato in diversi modi.

Il consumatore può informare, ad esempio, il medico o il farmacista i quali forniranno all'assistito trattamenti correttivi opportuni. Tuttavia, questi professionisti sanitari

non hanno nessun obbligo di riportare gli effetti indesiderati da cosmetici all'Autorità Sanitaria. Ne consegue che, se un operatore sanitario non segnala a sua volta l'effetto indesiderato, questo verrà accantonato e non vi sarà alcuna possibilità di valutare correttamente la sicurezza del prodotto cosmetico.

Il consumatore ha in ogni caso la possibilità di effettuare la segnalazione direttamente al responsabile dell'immissione in commercio del prodotto, ruolo che può essere svolto dal fabbricante, dal suo mandatario, dal soggetto per conto della quale un prodotto cosmetico viene fabbricato o dall'importatore. Ad ogni modo, chi gestisce la segnalazione processerà le informazioni ed archiverà il rapporto. Ogni informazione gestita sarà a disposizione dell'Autorità Sanitaria, in qualsiasi momento, su richiesta.

Infine, un'altra opzione per il consumatore è quella di informare direttamente l'Autorità Sanitaria competente, che in Italia è rappresentata dal Ministero della Salute.

Come si evince dalla Direttiva l'unico modo per dare seguito con certezza alle segnalazioni di effetti indesiderati da prodotti cosmetici è proprio attraverso la notifica all'Autorità Sanitaria competente.

Quando il Ministero della Salute riceve, dal consumatore o da un professionista sanitario, una segnalazione di un effetto indesiderato probabilmente correlato all'uso di un prodotto cosmetico regolarmente notificato, valuta la relazione causale tra l'effetto indesiderato e il prodotto cosmetico. Successivamente ricerca la presenza di altre segnalazioni relative allo stesso prodotto.

È possibile che il Ministero della Salute richieda ai Nuclei Antisofisticazione e Sanità (NAS) dei Carabinieri di raccogliere informazioni o un campione di prodotto per analizzarlo. L'intervento da parte dei NAS non deve essere preannunciato e la raccolta può avvenire dal distributore, dal fabbricante o anche dal consumatore o professionista sanitario.

Nel caso in cui l'evento non sia legato ad un'anomalia del prodotto, ma ad un uso errato, non indicato in etichetta o ad una particolare sensibilità degli utenti, l'Autorità Sanitaria processa le informazioni e archivia il report. Questo sarà a disposizione per ulteriori indagini sul caso e verrà aggiornato in caso di nuove informazioni relative al prodotto oggetto di segnalazione.

Al contrario, se l'evento avverso è imputabile alle caratteristiche del prodotto cosmetico o ad un suo difetto, l'Autorità Sanitaria richiede all'azienda di rivalutare la sicurezza del prodotto, analizzare i lotti di produzione o, qualora si rendesse necessario, di ritirare il prodotto dal mercato.

Come indicato nella direttiva, il primo passo per l'Autorità Sanitaria, al fine di valutare la sicurezza dei prodotti cosmetici, è stabilire un contatto con il responsabile dell'immissione sul mercato del prodotto cosmetico per ulteriori informazioni e chiarimenti. Il Ministero della Salute può anche richiedere un dossier con informazioni generiche e tutte le segnalazioni di effetti indesiderati raccolti su un determinato prodotto cosmetico.

Quindi, prima dell'attuazione del Reg. 1223/2009, il Ministero della Salute svolgeva il ruolo centrale nella notifica di effetti indesiderati, mentre i professionisti sanitari ed il consumatore hanno ricoperto un ruolo marginale nella gestione della sicurezza dei prodotti cosmetici. Tale procedura, pertanto, non garantiva la totale protezione dei consumatori.

Gestione della sicurezza con il Reg. 1223/2009

Come accennato in precedenza il Regolamento è stato introdotto con l'obiettivo di armonizzare la gestione della sicurezza dei prodotti cosmetici all'interno della Comunità Europea. Questa nuova normativa definisce una procedura più dettagliata e introduce definizioni più specifiche.

Il Regolamento fornisce una nuova classificazione degli effetti indesiderati, classificandoli in effetti indesiderabili (*Undesirable Effect*, UE) e effetti indesiderabili gravi (*Serious Undesirable Effect*, SUE).

Gli effetti indesiderabili includono gli effetti indesiderabili per la salute umana derivante dall'uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico; mentre gli effetti indesiderabili gravi includono gli effetti indesiderati che soddisfano i seguenti criteri di gravità:

- incapacità funzionale temporanea o permanente
- disabilità
- ricovero
- anomalie congenite
- pericolo di vita
- morte.

In aggiunta a queste definizioni vengono specificate:

- le responsabilità di ciascun soggetto operante nell'industria cosmetica (persona responsabile/produttore/distributore/importatore);
- la corretta procedura operativa per la segnalazione di Autorità Sanitaria.

In particolare, il produttore è qualsiasi persona fisica o giuridica che produce e commercializza un prodotto cosmetico sotto il proprio nome o marchio; il distributore è qualsiasi persona fisica o giuridica nella catena di distribuzione, diversa dal fabbricante e dall'importatore, che rende un prodotto cosmetico disponibile sul mercato; l'importatore è una persona fisica o giuridica stabilita all'interno della Comunità Europea, che immette un prodotto cosmetico sul mercato europeo da un paese terzo.

PERSONA RESPONSABILE

Il Regolamento introduce il concetto ed il ruolo della “persona responsabile” (PR): un soggetto che garantisce la sicurezza del prodotto cosmetico. La PR deve essere una persona fisica o giuridica designata dalla azienda cosmetica risiedente nella Comunità Europea. Ciascun prodotto cosmetico deve avere necessariamente identificata una PR. La PR ha la responsabilità di garantire che ogni prodotto cosmetico immesso all'interno della Comunità Europea sia conforme al Regolamento; è garante della realizzazione e della gestione di tutta la documentazione relativa alla sicurezza del prodotto cosmetico. A seconda che il prodotto sia fabbricato o importato nella Comunità Europea, la PR può essere il fabbricante, l'importatore o una terza persona autorizzata (come il distributore).

Il Regolamento impone che il contatto (nome e indirizzo) della PR sia stampato sul confezionamento primario e secondario di ciascun prodotto di cui è responsabile. Nel caso in cui vengano indicati più indirizzi, quello in cui è prontamente accessibile la documentazione sulla sicurezza del prodotto (*Product Information File*, PIF) deve essere evidenziato.

SUE e UE

Il Regolamento impone una differenza tra gli UE e i SUE: in particolare l'articolo 23 prevede che ogni SUE venga notificato all'Autorità competente del paese in cui avviene l'evento avverso senza ritardo; in tal senso, le linee guida europee indicano un periodo massimo di 20 giorni (calendario) per la segnalazione [3].

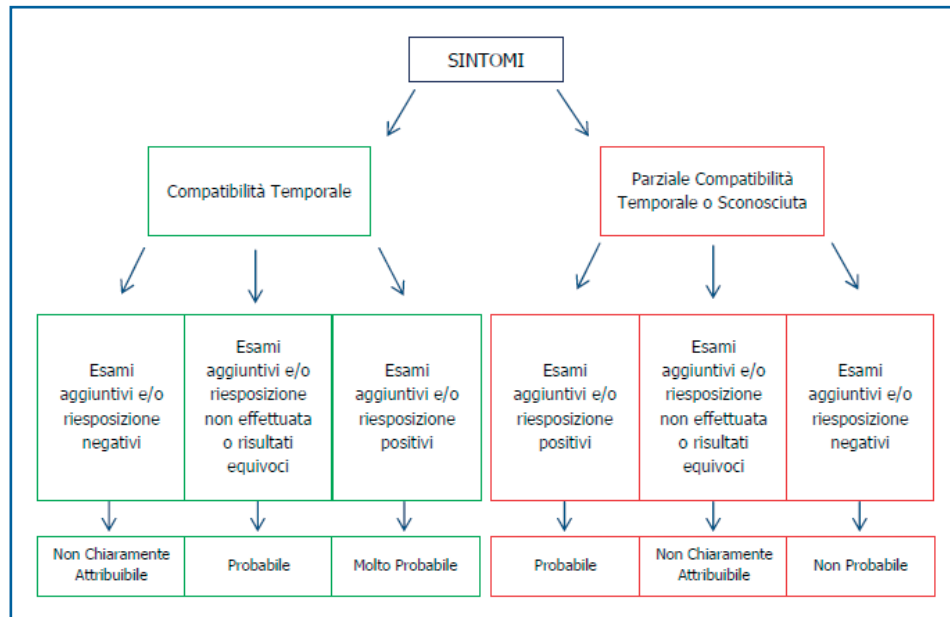
Le linee guida sono state redatte dalla Comunità Europea, in collaborazione con gli Stati membri e le aziende, in modo da facilitare l'implementazione dell'articolo 23 del Regolamento garantendo un'armonizzazione della segnalazione dei SUE.

Dal momento che solo gli effetti indesiderabili gravi devono essere notificati all'Autorità nazionale competente, la persona responsabile deve valutare se l'effetto indesiderabile possa essere considerato grave e se possa essere imputato ad un prodotto identificabile usato dal consumatore. Per questa ragione è necessaria una **valutazione del nesso di causalità**.

Le linee guida proposte dalla Comunità Europea forniscono un metodo per effettuare tale valutazione (**Figura 2**). In particolare vengono stabiliti dei criteri che analizzino solo i dati raccolti sul singolo caso. Vengono considerati sia fattori temporali (sequenza temporale) che semiologici (sintomi, esami addizionali e riesposizione al prodotto cosmetico). Questi due fattori vengono poi combinati insieme in un albero decisionale – come mostrato di seguito – in modo da valutare la relazione causale, classificandola in: molto probabile, probabile, non chiaramente attribuibile, non probabile.

Se la persona responsabile dovesse ricevere informazioni aggiuntive relative all'effetto indesiderabile grave (follow-up), deve processarle allo stesso modo di quelle iniziali. Inoltre la persona responsabile deve mantenere costantemente aggiornato il dossier del prodotto (PIF) con tutte le informazioni relative agli effetti indesiderabili (gravi

Figura 2
Albero decisionale
per la valutazione del nesso
di causalità [modificato
da 'SUE reporting guidelines;
(3)']

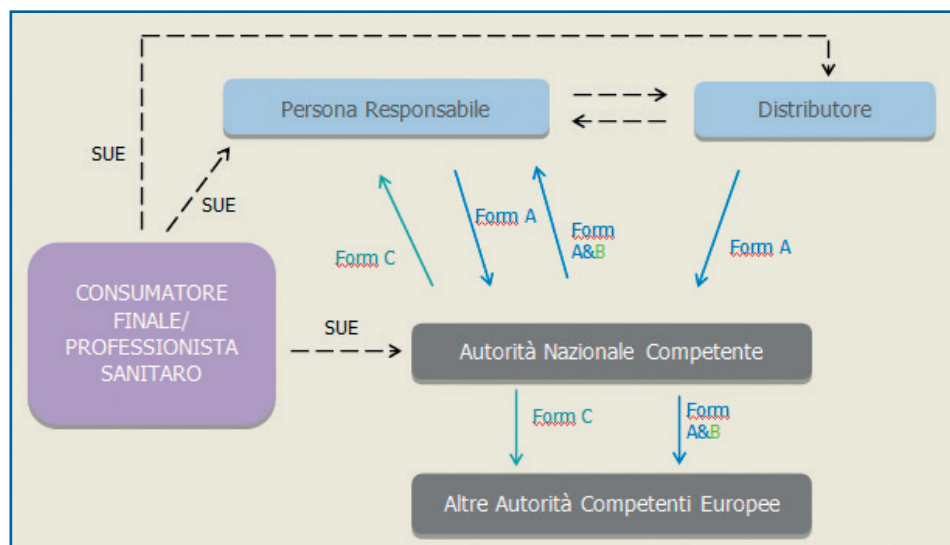


e non gravi). Il PIF deve essere a disposizione dell'Autorità Competente dello Stato Membro in cui si trova la persona responsabile o delle altre Autorità competenti che eventualmente lo richiedano. Ogni segnalazione di effetti indesiderabili gravi ricevuta da un'Autorità Competente deve essere notificata a tutti gli altri Stati Membri in cui il prodotto cosmetico è commercializzato.

Le linee guida comunitarie propongono tre moduli differenti per notificare i SUE (**Figura 3 e Appendice 1**).

- "SUE Form A": modulo usato dalla PR o dal distributore per notificare all'Autorità Competente della nazione in cui è avvenuto l'evento;
- "SUE Form B": modulo usato dall'Autorità Competente della Nazione in cui è avvenuto l'evento (allegato al SUE Form A) per informare le altre Autorità Competenti e/o la PR (se il modulo è inviato dal distributore);
- "SUE Form C": quando un SUE viene notificato all'Autorità Competente direttamente dal consumatore o dal professionista sanitario, l'Autorità Competente compila questo modulo per notificare l'evento alla persona responsabile e alle altre Autorità Competenti.

Figura 3
Diagramma per la
notificazione di SUE
attraverso i moduli forniti
dall'Autorità Competente



PRODUCT INFORMATION FILE

Il Regolamento introduce il concetto di 'Product Information File', un dossier che, a differenza del passato, dove veniva considerato solamente come un insieme di informazioni relative al prodotto cosmetico, ora include diverse informazioni aggiuntive relative alla sicurezza.

L'Articolo 11 definisce cosa deve essere indicato nel PIF ed in particolare esplicita maggiormente i contenuti e la struttura:

1. Una descrizione del prodotto cosmetico che permetta di associare il PIF al singolo e specifico prodotto cosmetico.
2. Tutte le informazioni relative alla sicurezza del prodotto cosmetico (inclusa una valutazione sulla sicurezza) devono essere riportate in una sezione dedicata definita "*Cosmetic Product Safety Report*".

Questa sezione è divisa in due parti:

- a - Cosmetic Product Safety Information:* questa include formulazione, caratteristiche fisico-chimiche, stabilità del prodotto cosmetico, caratteristiche microbiologiche, impurità, tracce, materiali di confezionamento, normali condizioni di utilizzo o quelle ragionevolmente prevedibili, esposizione al prodotto cosmetico, esposizione alle sostanze contenute, profilo tossicologico delle sostanze, effetti indesiderabili e effetti indesiderabili gravi.
- b - Cosmetic Product Safety Assessment:* questa include le conclusioni sulla valutazione della sicurezza del prodotto cosmetico, avvertenze presenti sul confezionamento e istruzioni d'uso, rationale della valutazione, profilo professionale del valutatore della sicurezza e approvazione della parte B.
3. Una descrizione dei metodi di produzione e una dichiarazione di adeguamento alle *Good Manufacturing Practice*.
4. Prove degli effetti dichiarati per ogni prodotto cosmetico.

Il PIF deve essere redatto prima che il prodotto cosmetico venga commercializzato e va aggiornato ogni volta ci siano nuove informazioni sul prodotto. Il PIF deve essere tenuto dalla Persona Responsabile e accessibile da parte dell'Autorità competente per dieci anni dall'ultimo lotto prodotto.

Cosmetovigilanza: implementazione in un'azienda farmaceutica

In un'azienda farmaceutica che commercializza anche prodotti cosmetici, l'importanza della sicurezza di tali prodotti deve essere considerata allo stesso livello di quella dei farmaci, anche se i primi rappresentano solamente una piccola parte degli introiti dell'azienda.

PROCEDURA OPERATIVA CON IL REG. 1223/2009

Con l'imminente entrata in vigore del Regolamento, i differenti dipartimenti coinvolti all'interno dell'azienda, hanno iniziato l'implementazione di una nuova procedura per la gestione dei prodotti cosmetici.

Il primo passo pianificato è stato acquisire informazioni dettagliate, analizzando in profondità il nuovo Regolamento. Queste attività sono state effettuate dalle unità di Farmacovigilanza, Assicurazione della Qualità (QA) e Affari Regolatori (RA). In particolare hanno analizzato il Regolamento e partecipato a corsi formativi tra cui un corso sponsorizzato dal Ministero della Salute.

Sono state organizzate riunioni interne con lo scopo di condividere le informazioni raccolte; successivamente sono stati assegnati differenti compiti alle varie unità coinvolte.

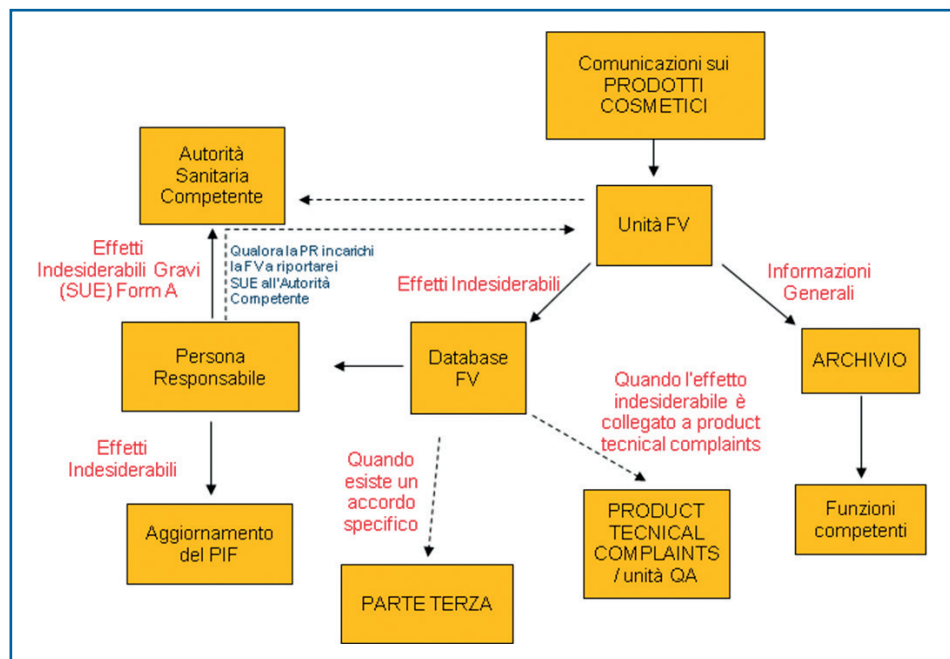
UNITÀ DI FARMACOVIGILANZA

Un componente dell'unità di Farmacovigilanza (FV) aveva il compito di redigere una nuova versione della SOP che descrivesse un metodo univoco per la gestione degli eventi indesiderabili da prodotti cosmetici.

Così come per le altre SOP anche questa ha coinvolto ed è stata approvata dalle figure responsabili delle unità prima citate.

La nuova versione della SOP è stata quindi presentata a tutti i componenti dell'unità di FV in modo da garantire una gestione omogenea delle segnalazioni di effetti indesiderabili da prodotti cosmetici.

Figura 4
Gestione delle segnalazioni



Questa procedura si attiene strettamente al Regolamento fornendo un ruolo chiave alla Persona Responsabile. In accordo a questa SOP ogni informazione relativa agli effetti indesiderabili viene inviata alla Persona Responsabile incaricata al singolo prodotto. La PR (o un componente dell'unità di Farmacovigilanza) aggiorna il PIF con tutte le informazioni aggiuntive, relative agli effetti indesiderabili (gravi e non), notificandone i gravi all'Autorità Competente.

Il flusso per la gestione delle informazioni raccolte è mostrata nella **Figura 4**.

L'unità di FV aveva anche il compito di portare a conoscenza gli agenti di vendita circa gli obblighi e le responsabilità dell'azienda, indicati nel Regolamento.

È stato spiegato loro come operare in caso di segnalazioni di effetti indesiderabili, definendo la differenza tra gravi e non gravi. Infine, sono stati sollecitati ad avvisare tempestivamente l'unità di Farmacovigilanza in caso di problemi di sicurezza relativi ai prodotti cosmetici.

UNITÀ DEGLI AFFARI REGOLATORI

L'unità degli Affari Regolatori ha fornito una lista dei prodotti cosmetici commercializzati o distribuiti in Italia e una lista delle PR per ogni prodotto.

Un componente dell'unità RA, per adempiere al Regolamento (Art. 13), ha notificato attraverso il *Cosmetic Products Notification Portal* (CPNP) i prodotti commercializzati per cui l'azienda funge da PR.

Le seguenti informazioni sono state notificate sul CPNP:

- categoria del prodotto cosmetico, nome commerciale del prodotto all'interno della Comunità Europea per garantirne l'identificazione, etichetta (*artwork*);
- Stati Membri in cui il prodotto è commercializzato;
- nome e indirizzo della PR, sede in cui il PIF è accessibile.

UNITÀ DI ASSICURAZIONE DELLA QUALITÀ

L'unità di assicurazione della qualità aveva il compito di creare una e-room per condividere le informazioni e renderle accessibili ai diversi dipartimenti coinvolti. Nella e-room è presente la lista dei prodotti cosmetici venduti in Italia. Per ogni prodotto viene definito:

- la Persona Responsabile;
- la data di inizio commercializzazione;
- lo stato di commercializzazione;
- la data di fine commercializzazione;
- il sito produttivo.

Questa piattaforma deve essere mantenuta aggiornata in modo da permettere a tutte le Unità di avere a disposizione sempre informazioni corrette su tutti i prodotti.

Il ruolo del QA non è cambiato con il Regolamento, considerando che questa unità ha lo scopo di gestire le segnalazioni di *product technical complaints* e di informare il sito produttivo che investiga sul caso, come già intrinseco nelle proprie funzioni aziendali. Una volta ricevuto il report investigativo, il QA informa il consumatore di eventuali problemi riscontrati.

Discussione

Come si vedrà di seguito, il Regolamento favorisce i consumatori, i professionisti sanitari, gli Stati Membri e le aziende.

Consumatori

Grazie al Regolamento, i consumatori hanno per la prima volta la possibilità di conoscere le caratteristiche dei prodotti cosmetici che usano o acquistano, sia per quanto riguarda la composizione che la sicurezza. Infatti il Regolamento prevede che la PR renda facilmente accessibili ai consumatori, attraverso mezzi appropriati, le informazioni relative agli effetti indesiderabili (gravi e non gravi), alla composizione, all'etichettatura ed al confezionamento.

Il consumatore viene inoltre coinvolto nelle questioni di sicurezza dei prodotti cosmetici attraverso la segnalazione diretta degli effetti indesiderabili.

Con l'implementazione del Regolamento i consumatori hanno la certezza di usare un prodotto la cui sicurezza viene costantemente monitorata, con le risultanze di tale attività rese disponibili in piena trasparenza.

Inoltre quando un consumatore acquista un prodotto cosmetico, ha la ragionevole certezza che questo sia sicuro e che l'azienda e/o le autorità competenti gestiranno, senza indugio, eventuali problemi riscontrati.

La creazione di una rete di informazioni chiara e adeguata consentirà ai consumatori di sentirsi più sicuri e consapevoli del valore dei prodotti cosmetici, con maggior soddisfazione nell'acquisto degli stessi.

L'aumento della trasparenza sulla sicurezza dei prodotti cosmetici e la futura disponibilità di informazioni miglioreranno la consapevolezza e la fiducia dei consumatori e dei professionisti sanitari.

Professionisti sanitari

Per i professionisti sanitari costituisce una sicurezza prescrivere, consigliare, usare o vendere, prodotti conosciuti, di aziende in linea con la normativa vigente. La conoscenza dettagliata delle caratteristiche di un prodotto cosmetico (incluse le informazioni sulla sicurezza) supporta la loro attività professionale e/o commerciale.

Il Regolamento permette loro di essere maggiormente coinvolti nella gestione della sicurezza dei prodotti (raccolta e comunicazione degli effetti indesiderabili gravi e non gravi) e di avere accesso ad alcune delle informazioni raccolte nel PIF, così da poter operare con massima professionalità e trasparenza.

Stati Membri

Il Regolamento incoraggia una stretta cooperazione tra gli Stati Membri. Ad esempio, su richiesta e con le opportune motivazioni, le Autorità Sanitarie degli Stati Membri possono richiedere ad un'altra Autorità Sanitaria Europea di trasmettere il PIF con la possibilità di verificarne le informazioni contenute.

Inoltre, poiché in caso di effetti indesiderabili gravi, l'Autorità Competente in cui si è verificato l'evento deve immediatamente comunicarlo alle altre Autorità Sanitarie degli Stati Membri, tutte quante saranno informate e potranno effettuare le opportune verifiche sulla sicurezza del prodotto, apportando eventuali misure correttive.

Di conseguenza, il medesimo livello di sicurezza dei prodotti cosmetici è garantito a tutti i consumatori in tutte le nazioni dell'Europa.

È però importante che le Autorità Sanitarie incoraggino i consumatori, i professionisti sanitari e i centri antiveneno a segnalare gli effetti indesiderabili all'Autorità Competente o alla Persona Responsabile.

Aziende

Il rispetto del Regolamento permette al produttore o al distributore di gestire in modo professionale tutti i problemi di sicurezza che si verificano durante il ciclo di vita del prodotto.

Vengono poi fornite informazioni chiare sulle figure che devono essere coinvolte dando specifiche istruzioni sui ruoli e su come agire in caso di problemi di sicurezza, in modo da facilitare la gestione delle segnalazioni.

Sicuramente aumenterà la sicurezza dei prodotti cosmetici o, qualora questa sia già ai massimi livelli, ne aumenterà la percezione da parte dei consumatori, dei professionisti sanitari e delle Autorità Sanitarie. La presenza di una legge chiara e precisa permette all'azienda di operare in modo definito e trasparente e di risultare pertanto adempiente, anche in caso di *audit* o ispezioni.

Nel momento in cui un'azienda dispone di una buona gestione interna, inevitabilmente, i propri prodotti avranno un migliore impatto sui consumatori: se un prodotto viene gestito in maggior sicurezza i vantaggi competitivi dell'azienda aumenteranno così come, si è visto poc'anzi, i benefici per i consumatori.

La finalizzazione della nuova SOP rappresenta l'indicatore dell'implementazione del Regolamento. La nuova SOP è stata pubblicata e attuata con successo all'interno dell'azienda.

Un esempio pratico di gestione di una segnalazione viene qui di seguito riportato, per evidenziare la *compliance* dell'azienda, a seguito dell'attuazione del Regolamento.

Un farmacista ha segnalato alla filiale italiana dell'azienda un effetto indesiderabile (non grave) avvenuto in Italia; l'unità di Farmacovigilanza ha seguito le istruzioni indicate nella SOP per quanto riguarda gli UE. Le informazioni raccolte sono state processate, analizzate e archiviate; la persona responsabile in carica è stata informata con il conseguente aggiornamento del PIF.

Pertanto l'applicazione della SOP non ha creato problemi ma ha invece permesso all'azienda di agire in modo idoneo e tempestivo in caso di problemi relativi alla sicurezza dei prodotti cosmetici.

Ciò è stato possibile per diverse ragioni ed in particolare perché:

- l'azienda possiede una struttura salda e vasta che le ha permesso di adeguarsi facilmente al nuovo Regolamento rendendo l'implementazione accurata e idonea;
- l'azienda aveva già a disposizione un sistema di gestione degli effetti indesiderabili da cosmetici poiché, come mostrato nella **Tabella 1**, l'unità di Farmacovigilanza processa anche le informazioni relative ad altri prodotti (farmaci, dispositivi medici, integratori alimentari);
- il quadro regolatorio è strutturato e completo, permettendo di creare facilmente un sistema di segnalazione definito.

Tabella 1 Segnalazione di eventi avversi in Italia e armonizzazione a livello Europeo

SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI	FARMACI	DISPOSITIVI MEDICI	INTEGRATORI ALIMENTARI	PRODOTTI COSMETICI
A CHI	AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)	MINISTERO DELLA SALUTE	ISTITUTO SUPERIORE di SANITÀ	MINISTERO DELLA SALUTE
QUANDO Calendardays (cd)	casi gravi in 15 cd casi non gravi in 90 cd	• report iniziale: immediatamente o entro 10 cd • report finale: entro 30 cd o in 60 cd se viene inviato un report intermedio nei primi 30cd	Non ci sono tempistiche definite, è su base volontaria	Immediatamente o entro 20 cd
COSA	Tutte le ADR	Incidenti	Tutte le sospette reazioni avverse	Gli effetti indesiderabili gravi (SUE)
EUROPA	Armonizzato	Armonizzato	Non Armonizzato	Armonizzato

È chiaro quindi come l'azienda fosse già parzialmente adempiente al Regolamento prima che lo stesso entrasse in vigore; la riorganizzazione del lavoro non ha richiesto molti cambiamenti.

Conclusioni

In conclusione è stato possibile constatare che l'azienda operava già in modo definito, sebbene la gestione delle informazioni avvenisse solo all'interno dell'azienda, archiviando le informazioni senza informare le Autorità Competenti.

Il Regolamento e il conseguente aggiornamento delle procedure ha permesso all'azienda di operare con maggiore trasparenza e più attivamente nella gestione della sicurezza dei prodotti cosmetici, andando verso un livello superiore di gestione (approccio 2.0). L'armonizzazione riguarda non solo le Autorità Sanitarie, ma le aziende stesse. Infatti un sistema di gestione adatto è garantito dalla collaborazione tra le diverse unità aziendali che condividono le informazioni e le attività senza sottovalutare l'importanza della sicurezza di questi prodotti.

Si ringrazia per la collaborazione Roberto Monteverdi, PhV Safety Officer, Sanofi-Aventis SpA

Bibliografia

- [1] Normativa sui prodotti cosmetici:
http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/directive/index_en.htm. Ultimo accesso luglio 2013.
http://europa.eu/legislation_summaries/consumers/product_labelling_and_packaging/l21191_en.htm. Ultimo accesso luglio 2013.
http://europa.eu/legislation_summaries/institutional_affairs/decisionmaking_process/l14522_it.htm. Ultimo accesso luglio 2013.
<http://www.european-cosmetics.info/en/>. Ultimo accesso luglio 2013.
http://ec.europa.eu/enterprise/policies/european-standards/harmonisedstandards/cosmeticproducts/index_en.htm. Ultimo accesso luglio 2013.
http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/regulatory-framework/index_en.htm. Ultimo accesso luglio 2013.
- [2] Ministero della Salute:
[http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&tema=Dispositivi medici e altri prodotti&area=cosmetici](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&tema=Dispositivi+medici+e+altri+prodotti&area=cosmetici). Ultimo accesso luglio 2013.
http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=148&area=cosmetici&menu=vigilanza. Ultimo accesso luglio 2013.
http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_5_2_3.jsp?lingua=italiano&label=dedN&id=866&dir=dirDisN&dirp=dippoN&menu=organizzazione. Ultimo accesso luglio 2013
- [3] SUE reporting guidelines:
http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/sue_reporting_guidelines_en.pdf. Ultimo accesso luglio 2013.

Siti internet consultati:

- FDA:
<http://www.fda.gov/Cosmetics/default.htm>. Ultimo accesso luglio 2013.
- RAPEX:
<http://ec.europa.eu/consumers/safety/rapex/alerts/main/index.cfm?event=main.listNotifications&CFID=2524486&CFTOKEN=69552022&jsessionid=0900b9c2c89b24ce1460777439147e5c5125>. Ultimo accesso luglio 2013.
- Differenza tra CE tra UE:
<http://www.consilium.europa.eu/contacts/faq?lang=it&faqid=79264>. Ultimo accesso ottobre 2013.
- Linee guida:
<https://www.cosmeticseurope.eu/>. Ultimo accesso luglio 2013.
<https://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europeassociation/guidelines.html>. Ultimo accesso luglio 2013.
<http://www.abc-cosmetici.it/>. Ultimo accesso luglio 2013.
- Altro:
<http://www.european-cosmetics.info>. Ultimo accesso luglio 2013.
<http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/images/cosmetics-infographic.jpg>. Ultimo accesso luglio 2013.
<http://www.farmacovigilanza.org/>. Ultimo accesso luglio 2013.

Appendice 1

**SUE FORM A: NOTIFICATION OF SUE BY RESPONSIBLE PERSON OR DISTRIBUTOR
TO COMPETENT AUTHORITY**

(according to Article 23 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products)

1) Case report	2) Company
Company report number: Type of the report: ☐ Initial ☐ Follow-up ☐ Final Date received by company: dd/mm/yyyy Sending date to Competent Authority: dd/mm/yyyy	☐ Distributor ☐ Responsible person Company name: Address and local contact details:
3) Seriousness criteria	
☐ Temporary or permanent functional incapacity ☐ Disability ☐ Hospitalization	☐ Congenital anomalies ☐ Immediate vital risk ☐ Death
4) Primary reporter	5) End user
☐ Consumer ☐ Health professional ☐ Other (specify): Has the reported information been confirmed by a medical professional : ☐ Yes ☐ No	Code: Age (at time of SUE): Date of birth: yyyy Sex: ☐ Female ☐ Male ☐ Unknown Country of residence:
6) Suspected product	7) Description of serious undesirable effect (SUE)
a) Full name of suspected product Company: Category of product: Batch number: Notification number: b) Use of product Date of first ever use: dd/mm/yyyy Frequency of use: times per (day/week/month/year) Professional use: ☐ Yes ☐ No Application site(s): Product use stopped : ☐ Yes ☐ No ☐ N/A ☐ Unknown Date of stopping the product use: dd/mm/yyyy c) Re-exposure to the suspected product ☐ Positive ☐ Negative ☐ Not performed ☐ Unknown d) Other suspected cosmetic products used concomitantly: Complementary information can be attached to the document /related in the narrative	a) Type of effect -Country of occurrence: -Date of onset: dd/mm/yyyy -Time from the beginning of use to onset of first symptoms: (minutes/ hours/days/months) -Time from last use to onset of first symptoms: (minutes/ hours/days/months) -Reported signs/ symptoms: -Reported diagnosis (if any): b) Location of SUE ☐ Skin, area(s) concerned : ☐ Scalp ☐ Hair ☐ Eyes ☐ Teeth ☐ Nails ☐ Lips ☐ Mucosae, specify: ☐ Others, specify: ☐ SUE in area of product application ☐ SUE out of area of product application
8) Outcome of SUE(s)	
☐ Recovered <i>If recovered, specify the time for recovering:</i> ☐ Improving ☐ Aftereffects (sequelae) ☐ Ongoing ☐ Unknown ☐ Other:	

9) Relevant underlying conditions		
☐ Yes ☐ No <i>If yes, specify :</i> ☐ Relevant treatment(s): ☐ Additional concurrent use of other products (drugs, food supplements, ...):		
10) Relevant medical information / history		
☐ Allergic diseases, specify: <i>If tests previously performed, specify the type and results:</i> ☐ Cutaneous diseases, specify: ☐ Other relevant underlying disease(s): ☐ Skin specificities including phototype: ☐ Others (example: specific climatic conditions or specific exposure):		
11) Case management		
a) <u>Treatment(s) of SUE</u>		
Drug prescription: Name of product (INN)	Dose	Duration
b) <u>Other measure(s)</u>:		
Duration / complementary details:		
c) <u>Seriousness of undesirable effect</u>		
c-1) <u>Functional incapacity</u> (if applicable)		
Description:		
☐ If temporary, specify the duration: ☐ Expert evaluation available ☐ Corrective treatment of the functional incapacity:	☐ Medical certificate available	
c-2) <u>Disability</u> (if applicable), specify the %:		
Description:		
☐ Expert evaluation available	☐ Medical certificate available	
c-3) <u>Hospitalization</u> (if applicable):		
Duration of hospitalization:	Hospital address:	
Corrective treatment received during the hospitalization:		
Drug prescription: Name of product (INN)	Dose	Duration
Treatment /measure taken after hospitalization:		
c-4) <u>Congenital anomalies</u> (if applicable) :		
☐ Detected during pregnancy ☐ Detected after delivery	☐ Expert evaluation available	
c-5) <u>Immediate vital risk</u> (if applicable):		
Treatment and specific measures:		
c-6) <u>Death</u> (if applicable):		
Date: dd/mm/yyyy	Diagnosis:	☐ Medical certificate available

12) Complementary investigations

☐ Yes ☐ No *If yes, specify :*

☐ Allergic testing :

☐ Skin test(s) performed with the suspected cosmetic product(s) :

Product(s) tested	Method(s) used	Readings on	Results

☐ Skin test(s) performed with the substances (*if available, attach the complete results to this form*)

☐ Other results of allergic testing:

☐ Other additional investigation(s) (*specify, including results*):

13) Summary from Responsible Person or Distributor

a) Narrative

b) Follow-up

Specify Competent Authority case identification number (if available):

c) Causality assessment

☐ Very likely ☐ Likely ☐ Not clearly attributable ☐ Unlikely ☐ Excluded ☐ Unassessable

d) Management

Has this SUE already been submitted to a Competent Authority?: ☐ Yes ☐ No ☐ Unknown

If yes, to which Competent Authority was it reported? :

e) Corrective actions

☐ Yes ☐ No *If yes, specify :*

f) Comments (please state number of attachments, if any):

**SUE FORM B: TRANSMISSION OF SUE BY COMPETENT AUTHORITY
TO OTHER COMPETENT AUTHORITIES AND RESPONSIBLE PERSON**
(according to Article 23 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products)

1) Case report

Competent Authority case identification number:

Report type: Initial ☐ Follow-up ☐ Final ☐

Date received by Competent Authority: / /

Sending date to the other Competent Authorities/Responsible Person: / /

2) Competent Authority

Member State:

Competent Authority name:

Address and local contact details:

3) Suspected product

Full name:

Company:

Notification number:

4) Competent Authority summary

a) Narrative

b) Follow-up

c) Responsible Person causality assessment

☐ Very likely ☐ Likely ☐ Not clearly attributable ☐ Unlikely ☐ Excluded ☐ Unassessable

d) Competent Authority causality assessment (if appropriate)

☐ Very likely ☐ Likely ☐ Not clearly attributable ☐ Unlikely ☐ Excluded ☐ Unassessable

e) Corrective actions

☐ Yes ☐ No *If yes , specify :*

f) Comments

5) Annexes

☐ form A

☐ other: _____

**SUE FORM C: TRANSMISSION BY A COMPETENT AUTHORITY OF SUE
REPORTED BY HEALTH PROFESSIONALS OR END USERS
TO OTHER COMPETENT AUTHORITIES AND RESPONSIBLE PERSON**
(according to Article 23 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products)

1) Case report	2) Competent Authority
Competent Authority Case Identification Number: Type of the report: ☐ Initial ☐ Follow-up ☐ Final Date received by Competent Authority: dd/mm/yyyy Sending date to responsible person and other Competent Authorities: dd/mm/yyyy	Member State: Competent Authority name: Address and local contact details:
3) Seriousness criteria	
☐ Temporary or permanent functional incapacity ☐ Disability ☐ Hospitalization	☐ Congenital anomalies ☐ Immediate vital risk ☐ Death
4) Primary reporter	5) End user
☐ Consumer ☐ Health professional ☐ Other (specify): Has the reported information been confirmed by a medical professional: ☐ Ye ☐ No	Code: Age (at time of SUE): Date of birth: yyyy Sex: ☐ Female ☐ Male ☐ Unknown Country of residence:
6) Suspected product	7) Description of serious undesirable effect (SUE)
a) Full name of suspected product Company: Category of Product: Batch number: Notification number: b) Use of product Date of first ever use: dd/mm/yyyy Frequency of use: times per (day/week/month/year) Professional use: ☐ Yes ☐ No Application site(s): Product use stopped : ☐ Yes ☐ No ☐ Unknown ☐ N/A Date of stopping the product use: dd/mm/yyyy c) Re-exposure to the suspected product ☐ Positive ☐ Negative ☐ Unknown ☐ Not performed d) Other suspected cosmetic products used concomitantly: Complementary information can be attached to the document /related in the narrative	a) Type of effect -Country of occurrence: -Date of onset: dd/mm/yyyy -Time from the beginning of use to onset of first symptoms: (minutes/ hours/days/months) -Time from last use to onset of first symptoms: (minutes/ hours/days/months) -Reported signs/ symptoms: -Reported diagnosis (if any): b) Location of the (SUE) ☐ Skin, area(s) concerned : ☐ Scalp ☐ Hair ☐ Eyes ☐ Teeth ☐ Nails ☐ Lips ☐ Mucosae, specify: ☐ Others, specify: ☐ SUE in area of product application ☐ SUE out of area of product application
8) Outcome of SUE(s)	
☐ Recovered <i>If recovered, specify the time for recovering:</i> ☐ Improving ☐ Aftereffects (sequalae) ☐ Ongoing ☐ Unknown	

☐ Other:

9) Relevant underlying conditions															
☐ Yes ☐ No <i>If yes, specify :</i> ☐ Relevant treatment(s): ☐ Additional concurrent use of other products (drugs, food supplements, ...):															
10) Relevant medical information / history															
☐ Allergic diseases, specify: <i>If tests previously performed, specify the type and results:</i> ☐ Cutaneous diseases, specify: ☐ Other relevant underlying disease(s): ☐ Skin specificities including phototype: ☐ Others (example: specific climatic conditions or specific exposure):															
11) Case management															
a) <u>Treatment(s) of the SUE</u> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">Drug prescription: Name of product (INN)</th> <th style="width: 20%;">Dose</th> <th style="width: 20%;">Duration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Drug prescription: Name of product (INN)	Dose	Duration												
Drug prescription: Name of product (INN)	Dose	Duration													
b) <u>Other measure(s)</u>: Duration / complementary details:															
c) <u>Seriousness of undesirable effect</u> c-1) <u>Functional incapacity</u> (if applicable) Description: ☐ If temporary, specify the duration: ☐ Expert evaluation available ☐ Corrective treatment of the functional incapacity: ☐ Medical certificate available															
c-2) <u>Disability</u> (if applicable), specify the %: Description: ☐ Expert evaluation available ☐ Medical certificate available															
c-3) <u>Hospitalization</u> (if applicable): Duration of hospitalization: Corrective treatment received during the hospitalization: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">Drug prescription: Name of product (INN)</th> <th style="width: 20%;">Dose</th> <th style="width: 20%;">Duration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Drug prescription: Name of product (INN)	Dose	Duration												
Drug prescription: Name of product (INN)	Dose	Duration													
Treatment /measure taken after hospitalization:															
c-4) <u>Congenital anomalies</u> (if applicable) : ☐ Detected during pregnancy ☐ Detected after delivery ☐ Expert evaluation available															
c-5) <u>Immediate vital risk</u> (if applicable): Treatment and specific measures:															
c-6) <u>Death</u> (if applicable):															

Date: dd/mm/yyyy	Diagnosis:	☐ Medical certificate available
12) Complementary investigations		
☐ Yes ☐ No <i>If yes, specify :</i>		
☐ Allergic testing :		
☐ Skin test(s) performed with the suspected cosmetic product(s) :		
Product(s) tested	Method(s) used	Readings on
☐ Skin test(s) performed with the substances <i>(if available, attach the complete results to this form)</i>		
☐ Other results of allergic testing:		
☐ Other additional investigation(s) <i>(specify, including results):</i>		
13) Competent Authority summary		
a) Narrative		
b) Follow-up		
c) Responsible Person causality assessment:		
☐ Very likely ☐ Likely ☐ Not clearly attributable ☐ Unlikely ☐ Excluded ☐ Unassessable		
d) Competent Authority causality assessment		
☐ Very likely ☐ Likely ☐ Not clearly attributable ☐ Unlikely ☐ Excluded ☐ Unassessable		
e) Management		
Has this case already been sent by the Responsible Person?: ☐ Yes ☐ No ☐ Unknown		
Sending date:		
f) Corrective actions		
☐ Yes ☐ No <i>If yes, specify :</i>		
g) Comments (please state number of attachments, if any):		



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2012-2013

STIMA DELL'IMPATTO SU PAZIENTI PSICHIATRICI DELLO SWITCH VERSO UNA NUOVA TERAPIA: UN APPROCCIO MCMC (MARKOV CHAIN MONTE CARLO)

Estimating the impact of switching psychiatric patients to a new therapy: a MCMC (Markov Chain Monte Carlo) based approach

Rita Maria Puglisi, Marco Anelli

Keypharma Srl, Milano

Parole chiave

Schizophrenia
Treatment Outcomes
Switch
Antipsychotics
Monte Carlo
Markov Chains
Simulations

Abstract

Background: The low reimbursed price of some typical antipsychotics can lead pharmaceutical industries to withdraw these drugs from the market as a consequence of the difficulty in balancing their production costs with revenues.

The aim of this work was to evaluate the clinical implications in terms of efficacy and tolerability for the patients that, in such an occurrence, would have to be switched from first generation to second-generation antipsychotics.

Methods: A Markov model was developed to identify all the possible scenarios related to the transition process from chlorpromazine and haloperidol (as possible examples) to quetiapine. To replicate the "prognosis" of a large number of hypothetical individual patients, a Monte Carlo simulation was performed.

The outcomes of the switching and their impact were assessed using the mean frequency values of the "lost in follow-up", "died", "stable condition" states, plus the overall number of visits and of ADRs.

Results: The "work" simulations were performed with 500 cohorts of 2000 subjects because in the "test run" it was observed that the minimum cohort size to obtain significant outcomes (visit, ADRs, lost in follow-up- stable conditions) was 500 and that the simulations went to convergence at 26 cycles.

Inference analysis allowed us to assess that 91% of the patients in treatment with chlorpromazine and haloperidol were in stable conditions after one year from changing to quetiapine and that the incidence of ADRs" in were 24 for 100 patients. During one year of treatment with quetiapine each patient returned to the prescribing physician between 2-3 times before finding or not finding a benefit in the new treatment.

Conclusions: The present study confirms that for patients treated with chlorpromazine and haloperidol "staying" with their present therapy proves to be a better solution than changing to another one.

Introduzione

La schizofrenia è un disordine mentale caratterizzato da una progressiva disintegrazione della personalità dell'individuo e della sua capacità di relazionarsi con il mondo esterno. Questa malattia, altamente disabilitante, con un rischio di morbosità di circa l'1% e una prevalenza nelle società industrializzate di circa lo 0,7% [1], è annoverata tra le prime 20 cause di disabilità nel mondo ed ha mostrato fra il 1990 ed il 2010 un incremento dell'indice di *Global Years Lived With Disability* del 47,5% [2]. La gestione clinica dei pazienti affetti da schizofrenia, comunemente trattati con antipsicotici *tipici* (antipsicotici di prima generazione) ed *atipici* (antipsicotici di *seconda generazione*) [3], rappresenta senza dubbio una delle sfide più impegnative per il medico che deve cercare, per ottenere un aumento nel tempo dell'aderenza del paziente, di sviluppare una terapia efficace e ben tollerata. Dati di letteratura rivelano, infatti, che i soggetti affetti da schizofrenia o da disturbi schizoaffettivi, che di norma tendono ad assumere meno del 70% della dose prescritta, presentano una bassa aderenza ed un'alta frequenza di discontinuità durante il trattamento con antipsicotici.

Occorre inoltre sottolineare che dal momento che l'*effectiveness* di un trattamento è strettamente legata all'*efficacy* ed alla tollerabilità del medicamento, una discontinuità nella terapia determina una diminuzione dell'*effectiveness* stessa [4]. Per contro, la parziale o totale non aderenza al trattamento è causa di un incremento del rischio di riacutizzazione della malattia, ospedalizzazione, suicidio e ad un peggioramento dello stato clinico e funzionale [5].

Nella pratica clinica comune, i medici scelgono pertanto di cambiare farmaco esclusivamente quando il vecchio medicinale risulta essere poco efficace (43,8%) e/o poco tollerato (65,0%) [5] allo scopo di incrementare l'aderenza del paziente e di migliorare l'*effectiveness* del trattamento stesso. Bisogna infine focalizzare l'attenzione sull'incremento dei costi diretti ed indiretti associati allo *switch* di trattamento (un aumento delle risorse adoperate dal medico e dalla famiglia/caregiver durante l'*ongoing switch*). Il periodo di transizione costituisce, infatti, una fase molto delicata per il paziente che, a causa di possibili effetti collaterali e/o di crisi di astinenza può essere tentato di interrompere il nuovo trattamento [6].

Il quadro appena delineato pone l'accento sulla necessità di un cambiamento dell'approccio al *decision-making* che dovrebbe affiancare all'analisi dei rischi e dei benefici di uno *switch* di trattamento per il paziente, un'accurata personalizzazione della strategia di *switch* al fine di integrare la valutazione delle caratteristiche individuali del soggetto con l'analisi dei fattori legati alle specificità del contesto socio-economico.

La maggior parte degli studi pubblicati valuta la variazione del quadro clinico di soggetti schizofrenici in seguito al cambiamento di farmaco per sopperire alla mancanza o diminuzione di efficacia e/o tollerabilità del vecchio medicinale [7-13]. Nel nostro studio, si è deciso invece di valutare i rischi e gli effetti sia in termini di efficacia che di tollerabilità che potrebbero verificarsi in pazienti in trattamento stabile con un antipsicotico di prima generazione se questi fossero costretti a passare a un antipsicotico atipico.

Lo "scenario" clinico, ipotetico ma non impossibile, su cui si basa il presente lavoro è stato delineato immaginando un possibile ritiro dal mercato di uno degli antipsicotici di prima generazione. Le industrie produttrici potrebbero, infatti, decidere di interrompere la distribuzione degli antipsicotici di prima generazione perché i ricavi derivanti dalla vendita di questi medicinali non sarebbero in grado di bilanciare le spese per la loro produzione e distribuzione a causa dei bassissimi prezzi di vendita al pubblico (**Tabella 1**).

Sebbene gli antipsicotici di seconda generazione per il loro ampio spettro di efficacia rappresentino al momento il trattamento di prima scelta per la cura della schizofrenia, i dati riportati dall'Istituto Misurazioni Statistiche (IMS) mostrano che l'aloiperidolo e la clorpromazina occupano ancora il terzo e il quarto posto fra i farmaci più venduti in Italia nel 2012 (**Tabella 1**).

La possibilità di un'interruzione nella produzione o distribuzione di alcuni antipsicotici tipici ipotizzata nel nostro "scenario" potrebbe causare serie conseguenze per quei pazienti che si troverebbero obbligati a cambiare farmaco.

Al fine di descrivere e quantificare in termini stocastici l'occorrenza e l'efficacia/

Tabella 1 Dati dell'IMS stimati per il 2012 e dose giornaliera media per gli antipsicotici in Italia

Farmaco	Consumo annuo (mg)	mg/pacco	Confezioni/anno	Costo/confezione	Costo annuo
Quetiapina	109.500	1800	6,1	€ 60,00	€ 365,00
Olanzepina	3.650	140	26,1	€ 24,50	€ 638,75
Aloperidolo	10.950	150	73,0	€ 3,45	€ 251,85
Clorpromazina	18.250	400	45,6	€ 1,19	€ 54,29
Trifluoperazina	9.125	60	152,1	€ 2,17	€ 330,02
Clozapina	109.500	2800	39,1	€ 24,37	€ 953,04

Farmaco	Vendite (unità)	Vendite a valori 2012 (prezzo ex factory) (€)	Dosaggio medio giornaliero (mg)	Numero complessivo giorni di terapia	Market share a giorni di terapia
Quetiapina	2.061.523	97.598.140	300	25.396.091	35,78%
Olanzepina	1.271.422	90.020.309	10	24.303.181	34,24%
Aloperidolo	1.939.458	6.105.424	30	3.708.170	5,22%
Clorpromazina	720.453	837.811	50	13.004.268	18,32%
Trifluoperazina	110.892	118.801	25	171.730	0,24%
Clozapina	567.382	14.425.836	300	4.403.352	6,20%

tollerabilità degli eventi associati allo *switch* da un antipsicotico di prima generazione come l'aloiperidolo e la clorpromazina a uno di seconda generazione come la quetiapina, è stata applicata una simulazione Monte Carlo su un modello di Markov. L'analisi dei dati di vendita ha evidenziato che in Italia nel 2012 circa 26.000 pazienti erano in trattamento con l'aloiperidolo e 15.000 con la clorpromazina.

Metodi

Per modellizzare gli *outcome* che si possono verificare in seguito al cambiamento dell'antipsicotico, si è deciso, in un primo momento, di sviluppare un modello di Markov e successivamente di applicare ad esso una simulazione Monte Carlo che ha consentito di rappresentare "l'esperienza di n-ipotetici individui che entrano nella catena". La scelta di utilizzare l'approccio Monte Carlo-Markov (MCMC) è stata dettata dal fatto che questa tipologia di analisi, già ampiamente utilizzata in farmacoeconomia per eseguire valutazioni di *cost-effectiveness* [14-16], si è rivelata estremamente funzionale in una grande varietà di aree terapeutiche. Studi dimostrano infatti che il MCMC può essere utilizzato in maniera efficace sia per stimare l'incidenza di patologie sia per pianificare il pattern di uno studio clinico attraverso la simulazione degli eventi che si possono verificare nel corso del trial, al fine di valutare gli eventuali rischi a cui possono essere esposti i soggetti in studio [17, 18].

Sviluppo del modello

L'uso della catena di Markov risulta essere particolarmente appropriato per descrivere *outcome* non statici e spesso ricorsivi come nel caso del cambiamento di una terapia farmacologica. Dal momento che nel trattamento della schizofrenia il profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza varia nel corso del tempo, il modello ci ha consentito di definire il "progresso" della nuova terapia in termini di *clinical healthstate* ai quali è stato assegnato – come possibile outcome stocastico- sia un risultato positivo che un evento avverso.

Nel nostro modello, è stato deciso di valutare gli effetti che si potrebbero verificare nei pazienti in seguito al passaggio alla quetiapina da uno dei due antipsicotici "tipici" (clorpromazina, aloperidolo) più venduti in Italia nel 2012 per il trattamento delle psicosi. La lunghezza del ciclo costituisce una componente importante del modello di Markov e il suo valore dipende sia dalla "storia naturale" della malattia sia dall'influenza del trattamento farmacologico. I pazienti, infatti, muovendosi tra gli *healthstate*, possono presentare sia un evento avverso sia ricavare un beneficio dalla terapia nel corso di un periodo di tempo stabilito. La lunghezza del ciclo scelta, dovrebbe perciò rappresentare un *time frame* della malattia durante il quale possono potenzialmente verificarsi dei cambiamenti nello stato clinico del paziente.

Nella modellizzazione degli *outcome* che possono verificarsi nel cambiamento del trattamento farmacologico di un paziente schizofrenico, si è deciso di considerare una

lunghezza del ciclo di 2 settimane perché tale è il tempo minimo necessario per ottenere un beneficio dal farmaco oscilla fra diversi giorni ad alcune settimane.

Nel nostro studio, sono stati ipotizzati per i pazienti, in *switch* alla quetiapina dalla clorpromazina o dall'alooperidolo, 6 stati (**Figura 1**):

1. *Success* nel quale si è ipotizzato per il paziente il raggiungimento di un accettabile rapporto tollerabilità/efficacia.
2. *Inefficacy* nel quale il paziente continua a presentare un deficit cognitivo, i sintomi positivi e negativi della malattia o tende ad non essere aderente al medicamento.
3. *AdverseDrugReaction (ADR)* nel quale vengono incluse le ragioni avverse di gravità tale da indurre il soggetto a discontinuare il trattamento con il farmaco.
4. *Inefficacy e ADR*.
5. *Died* nel quale vengono incluse tutte le morti associate al trattamento, alla malattia ed il suicidio.
6. *Lost at follow-up* nel quale il paziente abbandona lo studio o il trattamento.

Questi sei stati, tra loro mutuamente esclusivi, sono stati scelti perché rappresentano degli eventi clinicamente importanti nel processo terapeutico del paziente schizofrenico e tre di questi (*died*, *lost at follow-up* e *success*) sono stati considerati stati "assorbenti" (cioè con probabilità di transizione a un altro stato pari a zero).

Dopo aver individuato gli *healthstate* in cui un paziente può trovarsi durante il passaggio alla quetiapina, sono state calcolate le probabilità di transizione che definiscono la probabilità con cui un soggetto può muoversi tra gli *healthstate* e sono dei parametri continui che possono assumere valori compresi tra 0 e 1. Per gli stati assorbenti, le probabilità di transizione per rimanere nello stato occupato sono state invece settate uguali ad 1 (e di conseguenza la probabilità di cambiare stato è stata fissata uguale ad 0) perché i pazienti non possono "muoversi" in un altro stato.

Al fine di definire le probabilità di transizione, è stata eseguita una ricerca sui *clinical trial* condotti sulla schizofrenia che ha utilizzato come database MEDLINE e come parole chiave "*clinical trial* randomizzato", "quetiapina", "suicidio" e "schizofrenia". Vista la mole di dati pubblicati, per raccogliere il maggior numero di dati pubblicati sull'efficacia, tollerabilità/sicurezza ed ottenere la più ampia panoramica possibile sul trattamento con l'antipsicotico atipico oggetto del nostro studio, è stato deciso di prendere in esame esclusivamente le *review* sui *clinical trial* della quetiapina. Bisogna inoltre sottolineare che per valutare il profilo reale, sia dell'efficacia sia del rapporto sicurezza/tollerabilità del trattamento, è stato deciso di utilizzare solamente dati ottenuti dagli studi randomizzati controllati verso placebo.

Dall'analisi dei dati sui *trial* pubblicati, è stato osservato che circa il 50% dei pazienti trattati con quetiapina con un dosaggio maggiore o uguale a 150 mg/giorno presentavano una risposta ottimale al farmaco con un incremento minimo del 30% dall'inizio del *trial* [19].

Figura 1
Health state nel modello
di Markov

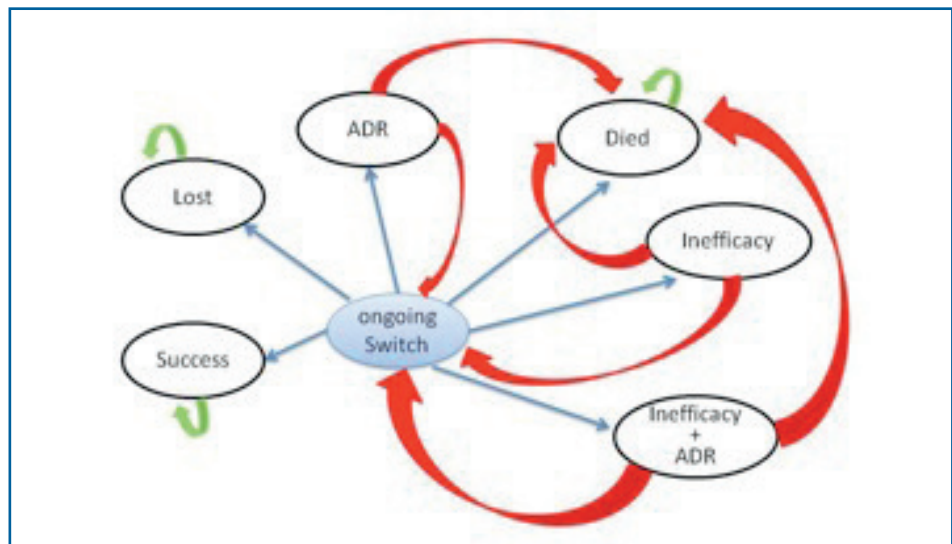


Tabella 2 Matrice di transizione per la simulazione Markov-Monte Carlo

	Ongoing	Success	ADR	Inefficacy	Inefficacy+ADR	Lost	Died
Ongoing	0	0,344	0,06	0,54	0,032	0,01	0,014
Success	0	1	0	0	0	0	0
ADR	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy+ADR	0,972	0	0	0	0	0	0,028
Lost	0	0	0	0	0	1	0,014
Died	0	0	0	0	0	0	1

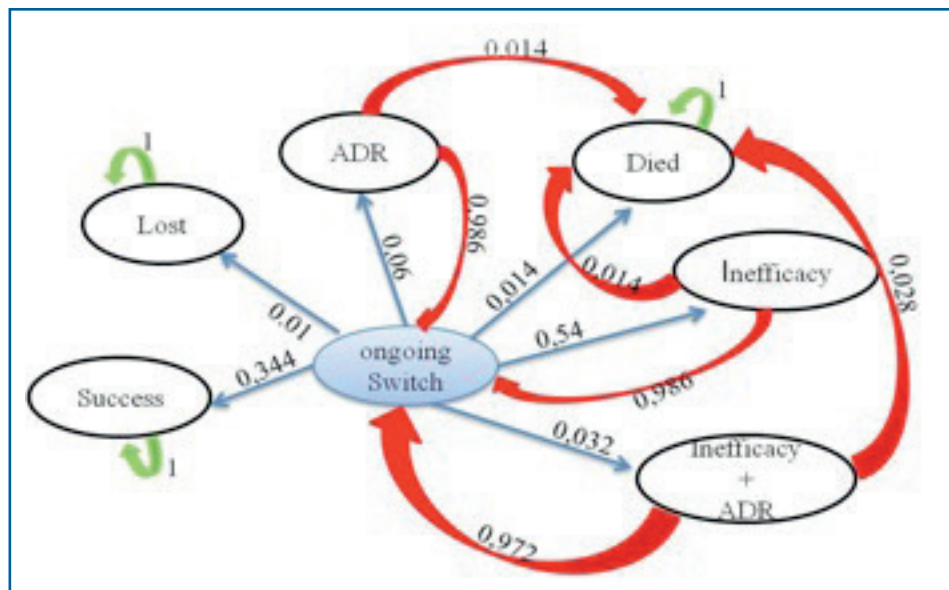
I dati riportati rilevavano, inoltre, un'incidenza per gli effetti collaterali lievi e moderati rispettivamente del 23,3-26,0% e del 2,3% per i pazienti in trattamento con l'antipsicotico di seconda generazione [19, 20]. Le reazioni avverse più frequentemente registrate per gli adulti nei *clinical trial* di fase II e III sulla quetiapina erano sonnolenza (21,0%), cefalea (13,4%), vertigini (9,9%), secchezza delle fauci (8,0%), costipazione (7,2%) e aumento di peso (23,0%). Le reazioni avverse meno frequenti riportate includevano, invece, dispepsia (4,2%), nausea (4,6%), vomito (4,3%), prolungamento dell'intervallo QT (0,5%) e aumento dei livelli di prolattina (0,1%). Nella fase iniziale della somministrazione del nuovo farmaco, sono stati inoltre osservati anche ipotensione ortostatica (7,0%) e aumento delle transaminasi (6,0%) [19-21].

Al fine di analizzare gli effetti dello *switch* in una "popolazione debole", è stato deciso di introdurre nel modello i dati riportati da Deve et al. [20] ed ottenuti dagli studi clinici di fase II e III condotti su pazienti di età superiore o uguale a 65 anni. In questi studi le percentuali di eventi avversi riportati erano del 31% per la sonnolenza, del 15% per l'ipotensione ortostatica, del 17% per le vertigini e del 6% per gli effetti extrapiramidali (EPS). Per calcolare la probabilità di transizione per lo stato *died*, sono state considerate da una parte sia le morti improvvise (1,0%) sia quelle non improvvise (0,4%) verificatesi in soggetti in trattamento con la quetiapina e dall'altra l'incidenza dei suicidi nei pazienti affetti da schizofrenia (4,9%) [20, 22]. Per stimare la frequenza dei suicidi nei soggetti schizofrenici per la lunghezza del ciclo fissata nel nostro modello, è stata considerata una vita media di 55 anni con una probabilità di incidenza dell'evento di 0,006.

Occorre, infine, aggiungere che dal momento che l'efficacia di un trattamento può anche dipendere dall'aderenza del soggetto alla terapia farmacologica e che i pazienti schizofrenici mostrano un'alta percentuale di discontinuità [19], è stata tenuta in considerazione una percentuale di discontinuità del 4% per calcolare le probabilità di transizione per gli stati di *inefficacy* e *inefficacy/ADR*.

Nel calcolo delle probabilità di transizione per valutare l'impatto che le ADR avrebbero

Figura 2
Modello di Markov con le
probabilità di transizione



potuto avere nella terapia sia a lungo che a breve termine, è stato preso in considerazione il valore medio di tutti gli eventi occorsi nei soggetti trattati con la quetiapina durante i *clinical trial*. Dal momento che la media dei valori così ricavati non mostrava differenze tra la frequenza degli eventi negli adulti (23%) e negli anziani (24%), si è scelto di calcolare una sola matrice di transizione che risultasse valida per entrambe le popolazioni (**Tabella 2, Figura 2**).

La percentuale del 26%, corrispondente alla frequenza con cui venivano riportati gli eventi avversi nel corso dei *clinical trial*, è stata considerata come sufficientemente rilevante da originare una transizione allo stato *ADR*. Per la probabilità di transizione allo stato di *lost at follow-up* è stata assunta, infine, una percentuale dell'1%.

Simulazione Monte Carlo

L'applicazione delle simulazioni di Monte Carlo al modello di Markov ci ha consentito di ricavare l'occorrenza delle ADR, dei successi terapeutici, delle morti, del numero delle visite e dei persi al follow-up che si potrebbero verificare in una ipotetica popolazione

Tabella 3 Matrici di transizione per l'analisi di sensibilità

	Ongoing	Success	ADR	Inefficacy	Inefficacy + ADR	Lost	Died
Ongoing	0	0,493	0,03	0,44	0,013	0,01	0,014
Success	0	1	0	0	0	0	0
ADR	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy + ADR	0,972	0	0	0	0	0	0,028
Lost	0	0	0	0	0	1	0
Died	0	0	0	0	0	0	1

Nota: Inefficacy 44%; ADR 3%

	Ongoing	Success	ADR	Inefficacy	Inefficacy + ADR	Lost	Died
Ongoing	0	0,406	0,09	0,44	0,04	0,01	0,014
Success	0	1	0	0	0	0	0
ADR	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy + ADR	0,972	0	0	0	0	0	0,028
Lost	0	0	0	0	0	1	0
Died	0	0	0	0	0	0	1

Nota: Inefficacy 44%; ADR 9%

	Ongoing	Success	ADR	Inefficacy	Inefficacy + ADR	Lost	Died
Ongoing	0	0,287	0,03	0,64	0,019	0,01	0,014
success	0	1	0	0	0	0	0
ADR	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy + ADR	0,972	0	0	0	0	0	0,028
Lost	0	0	0	0	0	1	0
Died	0	0	0	0	0	0	1

Nota: Inefficacy 64%; ADR 3%

	Ongoing	Success	ADR	Inefficacy	Inefficacy + ADR	Lost	Died
Ongoing	0	0,188	0,09	0,64	0,058	0,01	0,014
Success	0	1	0	0	0	0	0
ADR	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy + ADR	0,972	0	0	0	0	0	0,028
Lost	0	0	0	0	0	1	0
Died	0	0	0	0	0	0	1

Nota: Inefficacy 64%; ADR 3%

costretta a passare da un antipsicotico di prima generazione come l'aloiperidolo o la clorpromazina alla quetiapina.

Nella fase iniziale dello studio, per stabilire la dimensione campionaria migliore e le condizioni operative ottimali da adoperare nel corso della simulazione, sono state eseguite due simulazioni di 100 soggetti con numero di coorti 1000 e 5000. Sebbene entrambe le simulazioni siano state condotte con un numero di cicli pari a 13, 20 e 26 che riproducevano rispettivamente 6 mesi ed un anno di trattamento con la quetiapina, solo le simulazioni con un numero di cicli di 26 raggiungevano la convergenza, cioè il raggiungimento da parte di tutti i pazienti di uno stato assorbente.

Le analisi di prova (vedere Risultati) hanno permesso di individuare come condizioni operative migliori: 2000 coorti di 100 soggetti ed un numero di cicli di 26. Per cambiare il "punto di partenza delle simulazioni, sono state eseguite tre analisi con le stesse condizioni operative ma con *seed number* diverso (1805, 1702 e 2901).

Le simulazioni sono state eseguite adoperando uno script di R che è stato fatto girare su PC con sistema operativo Windows 7 o 8 con una durata per simulazione di circa 45 minuti per un computer di 4 Gigabyte di RAM.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità, eseguita per testare la robustezza dei risultati al basale rispetto alla variazione dei valori dei parametri chiave assunti nel modello, è stata condotta variando esclusivamente i valori delle probabilità di transizione per gli stati *ADR* ed *inefficacy* perché l'efficacia e la tollerabilità dei medicinali risultano essere fortemente associate a tali variabili.

I valori minimi e massimi di queste due variabili, ottenuti dalla variazione arbitraria delle percentuali medie dell' $ADR \pm 3\%$ e dell'inefficacia $\pm 10\%$ sono stati sostituiti nel modello decisionale.

In una prima fase, pertanto, per valutare le probabilità di transizione tra gli *healthstate*, sono state calcolate quattro matrici di transizione derivanti dalla combinazione dei valori limite del 3%-9% per l'ADR e del 44%-64% per l'inefficacia (**Tabella 3**). In un secondo momento, sono state eseguite quattro simulazioni Monte Carlo con (550 coorti di 2000 soggetti) per stimare le percentuali degli eventi a seguito dello *switch* nel trattamento.

Risultati

Simulazione Monte Carlo

La prognosi di una coorte ipotetica di pazienti che si muovono tra i sei *healthstate* (vedere Metodi) con una probabilità definita dalla matrice di transizione ha prodotto cinque indicatori di *outcome*: ADR, visite, numero di morti, pazienti in condizioni stabili e persi al follow-up.

Test Run

La scelta di condurre le analisi settando il numero di cicli a 26, (corrispondenti circa ad un anno di follow-up), è stata dettata dal fatto che tutte le simulazioni (1000 e 5000 coorti di 100 soggetti) con un numero di cicli di 13 non raggiungevano la convergenza. La percentuale dei soggetti che occupavano al termine di ogni ciclo uno stato assorbente era pertanto inferiore all'1% (dati disponibili se richiesti).

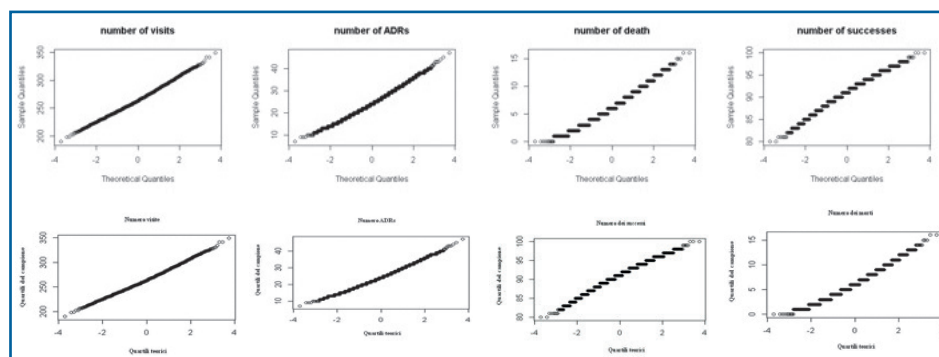
Alla fine di ogni simulazione, allo scopo di verificare la normalità delle distribuzioni delle frequenze delle variabili in studio sono inoltre stati calcolati i Q-Q plot.

Dai risultati di queste analisi pilota, si è osservato che i valori medi degli *outcome* ottenuti con le simulazioni di 1000 e 5000 coorti ognuna di 100 soggetti erano simili fra loro (**Tabella 4**). Nelle successive simulazioni, è stato pertanto, ridotto il numero di coorti e incrementato il numero di pazienti ipotetici, nei limiti delle capacità operative del software/hardware adoperato, al fine di studiare le "sorti" di una grandezza campionaria più ampia.

Bisogna infine notare che i dati ricavati da queste analisi risultavano essere sempre normalmente distribuiti e che "la normalità di distribuzione" è stata confermata dai valori della mediana e dei quartili (vedere allegato). Gli "step" osservati nei Q-Q plot associati agli eventi di bassa frequenza sembravano infatti essere legati al numero

Tabella 4 Outcome ottenuti per 1000 e 5000 coorti di 100 soggetti

Valori medi	Coorte (n. 1000)	IC 95%	Coorte (n. 5000)	IC 95%
Visite	264	259,96-268,04	264	259,96-268,04
ADR	24,4	23,14-25,26	24,2	23,30-25,50
Morti	6,31	5,68-6,64	6,16	5,86-6,76
Condizioni stabili	91	90,50-91,64	91,07	90,46-91,54
Persi al follow-up	2,55	2,32-2,96	2,64	2,24-2,86

**Figura 3** Q-Q plot ottenuti per le 5000 coorti di 100 soggetti ognuna

inferiore di soggetti occupanti gli *healthstate*. Questa ipotesi trovava le sue basi sulle osservazioni scaturite dall'analisi dei grafici (**Figura 3**) ottenuti per eventi che presentavano una frequenza maggiore come ad esempio per le visite (264, IC 95% 259-268).

Work Run

La similarità dei dati ottenuti dalle tre simulazioni con diverso *seed number*, 500 coorti ed una dimensione campionaria degli ipotetici soggetti in *switch* fissata a 2000 per coorte (**Tabella 5**), potrebbe infatti ad un primo esame indicare che i dati ottenuti possono essere considerati robusti, come successivamente confermato dall'analisi di sensibilità (vedere sotto).

La linearità dei Q-Q plot ricavati per le ADR, i persi al follow-up, i successi e le morti con un *sample size* di 2000 pazienti ha confermato la nostra ipotesi che associava la "non linearità" dei grafici ottenuti nelle *run* di prova al numero basso di soggetti presenti negli *healthstate* considerati.

Le incidenze assolute degli *outcome* presi in considerazione nel modello per i pazienti in trattamento per 1 anno con la quetiapina erano 5293 (visite), 487 (ADR), 122 (morti), 1822 (condizioni stabili) e 53 (persi al follow-up) (**Tabella 5**).

Tabella 5 Dati ottenuti con i diversi *seed number* dalle simulazioni "work" con 500 coorti di 2000 soggetti ognuna

Valore medio	Frequenza per paziente	Valore assoluto Run 1	IC 95%	Frequenza per paziente	Valore assoluto Run 2	IC 95%	Frequenza per paziente	Valore assoluto Run 3	IC 95%
Visite	2,64	5293	5288-5297	2,64	5291	5287-5295	2,64	5294	5289-5298
ADR	0,24	487	486-489	0,24	486	485-487	0,24	486	485-487
Morti	0,06	122	121-122	0,06	123	122-123	0,6	122	122-123
Condizioni Stabili	0,91	1822	1821-1822	0,91	1822	1821-1822	0,91	1821	1820-1821
Persi al follow-up	0,03	52,8	52-53	0,03	52	52-53	0,3	53	53-54

Nota: Run1 = *seed number* 1702; Run2 = *seed number* 1805; Run3 = *seed number* 2901

Analisi inferenziale

Al termine delle simulazioni *Work run* è stata eseguita un'analisi inferenziale per valutare l'incidenza degli eventi in esame nella popolazione reale in trattamento con l'aloperidolo (26.000 pazienti nel 2012) e con la clorpromazina (15.000 pazienti nel 2012).

Tabella 6 Outcome stimati per ipazienti in trattamento con gli antipsicotici di prima generazione (inferenza sull'intera popolazione dei pazienti)

Valore medio	Aloperidolo	IC 95%	Clorpromazina	IC 95%
Visite	70.311	70.256-70.365	41.813	41.773-41.845
ADR	6469	6462-6491	3851	3843-3859
Morti	1620	1607-1620	966	955-963
Condizioni stabili	24.203	24.190-24.203	14.393	14.385-14.393
Persi al follow-up	690	690-704	417	410-418

Il numero medio delle visite stimato per i pazienti passati alla quetiapina dall'aloiperidolo e clorpromazina era rispettivamente 70.000 e 41.000.

Da questa elaborazione si ricavava, inoltre, che il numero medio delle ADR e dei soggetti in condizioni stabili con il nuovo trattamento era 3000 (clorpromazina) e 14.000 (aloiperidolo) e che i numeri stimati dei morti e dei pazienti in persi al follow-up era approssimativamente 966 e 417 per la clorpromazina e 1600 e 690 per l'aloiperidolo (**Tabella 6**).

Analisi di sensibilità

Se il sistema fosse risultato robusto la variazione delle percentuali di transizione stimate per gli stati di ADR ($\pm 3\%$) ed *inefficacy* ($\pm 10\%$) non avrebbe dovuto produrre alcuna variazione significativa rispetto ai risultati ottenuti dalle simulazioni di Monte Carlo (550 coorti di 2000 soggetti).

Nelle simulazioni eseguite con tutte le possibili combinazioni delle frequenze delle ADR (range 3%-9%) e dell'inefficacia (range 44%-64%), il trend degli *outcome* come mostrato in **Tabella 7** non veniva minimamente influenzato dal range delle frequenze delle ADR e dell'inefficacia usati e pertanto i dati ottenuti dal modello Markov-Monte Carlo ed inferiti alla popolazione in trattamento con gli antipsicotici di prima generazione continuavano a essere validi.

Tabella 7 Risultati dell'analisi di sensibilità

	Ineff. 44% ADR 3%	IC 95%	Ineff. 44% ADR 9%	IC 95%	Ineff. 64% ADR 3%	IC 95%	Ineff. 64% ADR 9%	IC 95%
Visite	3813	3810-3815	4559	4555-4562	6208	6202-6213	8674	8666-8681
ADR	163	162-163	594,2	593-595	303,9	303-304	1272	1270-1273
Morti	80	79-80	103,1	102-103	148,3	147-148	223	222-223
Condizioni stabili	1881	1880-1881	1850	1849-1850	1781	1780-1781	1632	1631-1632
Persi al follow-up	38	38-39	45,85	45-46	61,59	61-62	86,28	85-86

Discussione

La sfida più grande nel trattamento dei pazienti schizofrenici consiste nel trovare le condizioni terapeutiche migliori in grado di ridurre al minimo la sintomatologia sia positiva che negativa legata alla patologia. Sebbene il cambiamento del medicamento giochi spesso un ruolo importante nella vita dei soggetti affetti da questa malattia, la strategia più comune ed accettata nella pratica clinica quotidiana dagli psichiatri si fonda sul mantenimento di un medicamento sino a quando questo risulti essere efficace, sicuro e tollerato [5].

Bisogna inoltre tenere in considerazione, che l'eterogeneità dei recettori bloccati da questa classe di farmaci può generare nei pazienti eventi diversi ed inaspettati come l'occorrenza di effetti collaterali e sindromi di astinenza e di rimbalzo. Sebbene l'analisi condotta nello studio CATIE sottolinei l'assenza di differenze in termini di efficacia/tollerabilità tra gli "switcher" e gli "stayers" [23], la maggior parte dei lavori pubblicati pone l'accento sui rischi e i benefici che si possono verificare nel momento in cui si decide di cambiare trattamento a seguito di una mancanza di efficacia, bassa aderenza e tollerabilità della terapia in utilizzo.

L'analisi qui presentata considera gli *outcome* che si potrebbero verificare nei soggetti in trattamento stabile con l'aloiperidolo o la clorpromazina a seguito di un cambiamento obbligato alla quetiapina a causa del ritiro dal mercato dei due farmaci di prima generazione.

Nel nostro progetto di studio si è deciso inizialmente di costruire un modello di Markov per individuare tutti i possibili *outcome* clinicamente importanti associati al cambiamento di trattamento. In un secondo momento, si è scelto di integrare questa modellizzazione con una simulazione Monte Carlo per identificare l'occorrenza degli eventi. Nella nostra popolazione ipotetica di pazienti passati all'antipsicotico di seconda generazione è stato osservato che nelle 52 settimane investigate lo *switch* generava il 91% di successi terapeutici e circa il 6% di morti.

L'inefficacia del nuovo trattamento o le reazioni avverse poco tollerate dai pazienti spingevano, invece, il soggetto ad andare in visita dal medico circa 2-3 volte nel corso del primo anno di trattamento con la quetiapina.

Occorre mettere in evidenza che i valori relativi all'inefficacia e alle reazioni avverse adoperati per calcolare le probabilità di transizione sono stati ricavati da numerosi studi clinici sulla quetiapina (vedere Metodi). L'estrapolazione di valori rappresentativi della frequenza degli eventi registrati nei trial clinici, per ottenere delle informazioni complete sugli effetti del medicinale studiato, potrebbe, infatti, essere resa difficoltosa dall'eterogeneità degli *endpoint* celti, dalle diverse popolazioni in studio e dalla lunghezza del trial.

Per superare questa limitazione nel nostro studio, si è deciso di introdurre un'analisi di sensibilità che ha consentito di determinare l'impatto della variazione di variabili indipendenti (ADR, inefficacia) sulla frequenza degli *outcome* nella simulazione Monte Carlo.

L'insensibilità del modello alle variazioni delle due variabili indipendenti (vedere Risultati) ha consentito di predire con un'alta probabilità gli effetti del passaggio da un antipsicotico di prima generazione ad uno di seconda nella pratica clinica comune.

La robustezza dei dati ottenuti ci ha permesso, di conseguenza, di eseguire un'inferenza statistica degli *outcome* ricavati da un campione di 2000 soggetti ai 26000 e 15000 pazienti in trattamento con i due antipsicotici tipici.

L'analisi condotta in questo studio ha permesso di stimare da una parte che il 91% dei pazienti in trattamento con la clorpromazina e l'aloiperidolo erano, al termine dell'anno di passaggio alla quetiapina, in condizioni stabili e dall'altra che il valore della percentuale di ADR con il nuovo trattamento, 24 per 100 pazienti, risultava essere molto simile alla percentuale del 23-26% registrata nei *clinical trial* riportati da Dev et al. [20] e da Cheer et al. [19].

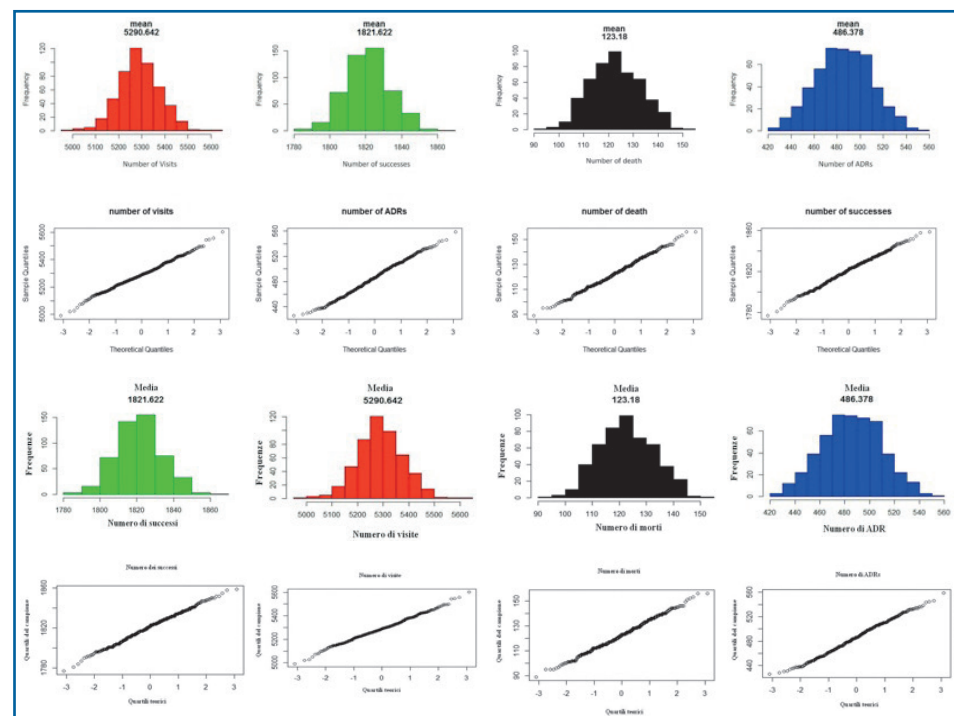


Figura 4 Output e Q-Q plot ottenuti per 500 coorti di 2000 soggetti

Bisogna aggiungere, infine, che l'inefficacia o la bassa tollerabilità del nuovo medicamento, che spingerebbero i pazienti passati dalla clorpromazina o dall'aloiperidolo alla quetiapina ad andare in visita dal medico (2-3 volte in un anno), potrebbero essere legate anche alla differente affinità recettoriale delle due classi di farmaci [6]. Ceroveck et al. sottolineano infatti che alcuni effetti collaterali come la discinesia, l'ipercinesia e l'aumento di peso potrebbero essere dovuti a una sindrome d'astinenza o a un effetto rimbalzo determinato dalla differente affinità di legame con i recettori dopaminergici. Il presente studio conferma l'opinione comune a molti psichiatri che per questa particolare classe di pazienti è preferibile mantenere il vecchio trattamento fino a quando questo conservi il rapporto efficacia/tollerabilità positivo. Al completamento dell'anno di trattamento con la quetiapina la frequenza delle visite indica che nonostante il 91% dei pazienti sia in condizioni stabili, il 6% dei pazienti muore a causa di un ADR o inefficacia e che il 3% è perso al follow-up.

Bisogna infine aggiungere che i risultati qui riportati forniscono spunti utili per possibili lavori futuri incentrati, sia sulla valutazione della stima dei costi aggiuntivi a carico del sistema sanitario (costo del nuovo farmaco, delle visite e della morte) che potrebbero derivare dal cambiamento di trattamento, sia sull'analisi dell'impatto dei singoli componenti degli *healthstate* sugli *outcome* della simulazione Monte Carlo. Le probabilità di transizione per alcuni stati di Markov (es. *ADR*, *died*) sono state ricavate, infatti, dai valori medi degli eventi estrapolati dall'analisi dei trial pubblicati (vedere Metodi) e sarebbe perciò interessante disegnare un modello ampliato in cui si considerano le singole frequenze degli eventi in studio al fine di valutare con Monte Carlo possibili differenze nella distribuzione dei soggetti tra gli *healthstate*.

Si potrebbe inoltre pensare, premesso che un soggetto in terapia cronica con un antipsicotico non presenta mai una condizione di stabilità assoluta, di considerare lo stato *success* come una condizione di stabilità momentanea e non come uno stato assorbente.

Si potrebbe dunque valutare l'ipotesi di condurre un'analisi di sensibilità in cui considerare diversi periodi di stabilità del trattamento farmacologico e così provare a ricreare uno scenario quanto più realistico possibile di una condizione patologica complessa sia nella gestione del paziente sia sul piano terapeutico.

Bibliografia

- [1] Kasper S, Müller-Spahn F. Review of quetiapine and its clinical applications in schizophrenia. *Expert OpinPharmacoth*. 2000; 1:783-801.
- [2] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380:2163-96.
- [3] Martindale Online www.medicinescomplete.com. Ultimo accesso in gennaio 2013.
- [4] Katona L, Czobor P, Bitter I. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: To switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizophr Res*. 2014; 152:246-254.
- [5] Roussidis A, Kalkavoura C, Dimelis D, et al. Reasons and clinical outcomes of antipsychotic treatment switch in outpatients with schizophrenia in real-life clinical settings: the ETOS observational study. *Ann Gen Psychiatry*. 2013; 12:42.
- [6] Ceroveck A, Musil R, Klimke A, et al. Withdrawal Symptoms and Rebound Syndromes Associated with Switching and Discontinuing Atypical Antipsychotics: Theoretical Background and Practical Recommendations. *CNS Drugs*. 2013; 27:545-572.
- [7] Weiden PJ, Simpson GM, Potkin SG, et al. Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64:580-588.
- [8] Loebel A, Siu C, Romano S. Improvement in prosocial functioning after a switch to ziprasidone treatment. *CNS Spectr*. 2004; 9:357-364.
- [9] Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman et al. Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:931-935.
- [10] Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, et al. Study 147 Investigators: Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 21-32.
- [11] De Nayer A, Windhager E, Irmansyah E, et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia switched from other antipsychotics. *Int J Psychiatry ClinPract*. 2003; 7:59-66.
- [12] Weiden PJ. Switching antipsychotics: an updated review with a focus on Quetiapine. *J Psychopharmacol*. 2006; 20:104-118.
- [13] Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J PsychiatrPract*. 2007; 13:13-24.
- [14] Yu J, Smith KJ, Brixner DI. Cost Effectiveness of Pharmacotherapy for the Prevention of Migraine. A Markov Model Application. *CNS Drugs*. 2010; 24:695-712.
- [15] Phanthanane P, Vos T, Whiteford H, et al. Cost-effectiveness of pharmacological and psychosocial interventions for schizophrenia. *Cost Eff Resour*. 2011; 9:6.
- [16] Mould-Quevedo J, Contreras-Hernández I, Verduzco W, et al. Cost-effectiveness simulation analysis of schizophrenia at the Instituto Mexicano del Seguro Social. Assessment of typical and atypical antipsychotics. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2009; 2:108-118.
- [17] Wang Y, Day R. An R Package for Simulation Experiments Evaluating Clinical Trial Designs. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2010; 2010:61-65.
- [18] Nijhuis RL, Stijnen T, Peeters A, Witteman JC, et al. Apparent and Internal Validity of a Monte Carlo-Markov Model for Cardiovascular Disease

in a Cohort Follow-up Study. Med Decis Making. 2006; 26:134-44.

[19] Cheer SM, Wagstaff AJ. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. CNS Drugs. 2004; 18:173-9.

[20] Dev V, Raniwalla J. Quetiapine: a review of its safety in the management of schizophrenia. Drug Saf. 2000; 23:295-307.

[21] Garver DL. Review of quetiapine side effects. J Clin Psychiatry. 2000; 61:31-3.

[22] Kahye H, Taylor M. Review: Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. J Psychopharmacol. 2010; 24: 81.

[23] Rosenheck RA, Davis S, Covell N, et al. Does switching to a new antipsychotic improve outcomes? Data from the CATIE trial. Schizophr Res. 2009; 107:22-9.

Appendice 1

Distribuzione dei valori ottenuti dalla simulazione Monte Carlo

Distribuzione dei valori ottenuti per 1000 corti di 100 soggetti e 26 cicli

	1° Quartile	Mediana	Media	3° Quartile
Visite	250	263	264	278
ADR	20	24	24,4	28
Morti	5	6	6,3	8
Condizioni stabili	89	91	91,0	93
Persi al follow-up	1	2	2,5	3

Distribuzione dei valori ottenuti per 5000 corti di 100 soggetti e 26 cicli

	1° Quartile	Mediana	Media	3° Quartile
Visite	250	264	264,5	278
ADR	20	24	24,2	28
Morti	4	6	6,2	8
Condizioni stabili	89	91	91,1	93
Persi al follow-up	1	2	2,6	4

Distribuzione dei valori ottenuti per 500 corti di 2000 soggetti e 26 cicli

	1° Quartile	Mediana	Media	3° Quartile
Visite	5234	5290	5291,0	5345
ADR	469	486	486,4	505
Morti	116	123	123,2	131
Condizioni stabili	1813	1822	1822,0	1829
Persi al follow-up	48	52	52,5	57



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2012-2013

DRUG SAFETY NEL FARMACO GENERICO: UN METODO INNOVATIVO FINALIZZATO ALLA COSTITUZIONE DI UN EFFICIENTE SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA

Drug safety in generic medical products: an original approach aimed to an efficient Pharmacovigilance System

Valeria Vielmini, Enrico Magni

ASGENIA Srl a socio unico, sottoposta a direzione e coordinamento di ASSOGENERICI

Parole chiave

Adverse Drug Reaction (ADR)
Individual Case Safety Reports (ICSR)
Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)
Safety Drugs Application XML/CIOMS form

Abstract

Background: Asgenia was the expression of the will of Assogenerici, the Italian Generic & Bio-similar Medicines Industry Association, to provide an efficient support to all the activities related to Pharmacovigilance of the members Companies Marketing Authorization Holders (MAH) of generic products. The activity was created with the purpose to provide answers and solutions through a new and innovative approach, offering a technical and valid support for conducting Pharmacovigilance activities.

Objective: To develop a procedure allowing a unique download of each individual case safety report (ICSR) for Active substance (AS) from Italian Pharmacovigilance Network and a unique search of adverse drug reactions (ADRs) in International Medical Literature Researches and their correct management and distribution to the member Companies.

Methods: To enable procedures, which led to unify the reports obtained by the Italian Pharmacovigilance Network in order to work on a single report, then to forward it to the Companies Marketing Authorization Holders for that product, working only one time for each active substance which is common to more member companies.

Results: The result of this work is the production of a CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) and XML (extensible Markup Language) file for the member Companies. Asgenia provides a centralized service in term of research, download, management and storage of data, as well as some other supplementary services. The Assogenerici members, which joined this service, are fully provided with all the Pharmacovigilance data they might collect, organize in their own database, and manage the information according to EU Legislation.

Conclusions: This new way to manage Pharmacovigilance activities allows to reduce the work load that pharmaceutical companies are dealing with, through the production of the same elaborate for all member companies. This original way to operate permits a significant spare in term of costs, resources and time for member companies.

Introduzione

La segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse da farmaco (*adverse drug reaction*, ADR) è uno strumento rapido ed efficace per individuare potenziali rischi correlati all'uso dei medicinali, inoltre diventa un valido aiuto per assicurarne qualità, efficacia

Corrispondenza: Valeria Vielmini, E-mail: valeria.vielmini@gmail.com

e sicurezza durante il loro utilizzo per fini terapeutici e diagnostici. L'obiettivo della segnalazione spontanea è quello di ottenere informazioni utili a migliorare l'appropriatezza nell'utilizzo dei farmaci, valutando degli stessi il rapporto rischio/beneficio nella pratica clinica.

Le segnalazioni vengono gestite tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), coordinata dall'Agenzia Italiana del Farmaco, (AIFA), nata in Italia nel novembre del 2001. La rete è un potente ed efficiente mezzo per acquisire, gestire, analizzare, condividere e comunicare dati tra operatori sanitari, aziende farmaceutiche e pazienti. Negli ultimi anni, la legislazione europea ha subito importanti evoluzioni in termini di farmacovigilanza, che hanno portato allo sviluppo di due importanti decreti:

- Regolamento UE 1235/2010: modifica il Reg. CE 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali e istituisce l'agenzia europea per i medicinali (EMA).
- Direttiva 2010/84/UE: modifica la Dir. 2001/83/CE recante un codice comunitario sui medicinali ad uso umano (attuata in Italia con D.L. 219/06).

L'obiettivo principale di questa nuova regolamentazione è quello di promuovere e proteggere la salute pubblica, sviluppando un sistema rivolto a mantenere una valida e costante sorveglianza sull'utilizzo dei medicinali.

Un efficiente sistema di Farmacovigilanza consente di:

- cogliere segni e sintomi relativi all'utilizzo dei medicinali;
- analizzare la numerosità e la gravità degli eventi avversi;
- promuovere un corretto consumo dei medicinali, attraverso un continuo aggiornamento delle proprietà degli stessi;
- promuovere la comunicazione, la responsabilità e trasparenza di tutte le parti coinvolte (operatori sanitari, pazienti e consumatori).

L'intento della nuova legislazione è la realizzazione da parte delle aziende farmaceutiche di un efficace e valido sistema di farmacovigilanza.

Ogni azienda deve munirsi di una persona che sia adeguatamente qualificata a gestire questo sistema e a saperne amministrare funzionalità ed eventuali problematiche.

Attraverso un valido sistema di farmacovigilanza è possibile:

- Importare, gestire ed archiviare file relativi agli *Individual Case Safety Reports* (ICSR) ottenuti per via elettronica o cartacea dai pazienti od operatori sanitari.
- Identificare nuovi possibili rischi nell'utilizzo di medicinali ed informare le Autorità competenti entro i termini previsti per legge.
- Vigilare sulla corretta applicazione di eventuali ritiri o restrizioni imposte dalle autorità competenti nei paesi dove i farmaci hanno l'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Comunicare ogni nuova informazione che potrebbe influire sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio di un prodotto medicinale.
- Mandare dei *Periodic Safety Update Reports* (PSUR) e dati trimestrali sulle vendite dei medicinali alle autorità competenti.
- Trasmettere elettronicamente al database di EudraVigilance (the *Central European Pharmacovigilance Database*) dati sulle reazioni avverse da farmaco.

Le ADR considerate serie devono essere immesse nel database entro 15 giorni, termine che si porta a 90 giorni per le ADR non serie, partendo dal giorno in cui l'azienda riceve la segnalazione.

In Italia, le segnalazioni spontanee sono direttamente gestite da AIFA attraverso la RNF e giornalmente reindirizzate in EudraVigilance.

La segnalazione spontanea da parte di medici, farmacisti e altri professionisti della salute, è la principale fonte d'informazione per quanto riguarda la sicurezza dei prodotti medicinali. Altri dati possono essere ottenuti dalle aziende farmaceutiche, dalle strutture sanitarie pubbliche (centri regionali di farmacovigilanza, centro anti-veleno) e dalla letteratura scientifica internazionale.

Le segnalazioni di evento avverso devono rispettare dei criteri ben definiti, che ne garantiscano la loro attendibilità, per poi essere trasmessi alle autorità competenti (linee guida ICH-E2D. Versione numero 4, ultimo aggiornamento: novembre 2003):

- un segnalatore identificabile (identificato tramite nome o iniziali, indirizzo o qualifica);

- un paziente identificabile (identificato tramite iniziali o età o sesso o data di nascita);
- una reazione avversa (reazione nociva e non voluta ad un medicinale);
- un farmaco sospetto (farmaco che potrebbe aver causato la reazione avversa).

Le segnalazioni di evento avverso legate all'utilizzo di un medicinale vengono compilate ed inoltrate al responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di riferimento, il quale valuta le stesse e le inserisce in RNF entro 7 giorni dalla ricezione. Se la scheda di segnalazione è in formato cartaceo oppure non viene compilata adeguatamente dal segnalatore, essa viene correttamente redatta ed inserita direttamente nel portale web di AIFA.

L'introduzione delle nuove regolamentazioni ha indubbiamente richiesto alle aziende un impegno maggiore in termini di risorse.

In **Figura 1** sono riportati dati relativi ad un'azienda di farmaci equivalenti che detiene nel suo listino circa 300 principi attivi (PA). Il grafico mostra l'incremento annuale nel numero di ICSR per PA che si è verificato dal 2008.

Questa significativa crescita nel numero di ICSR disponibili in rete è principalmente

Figura 1

Numero complessivo di ICSR per anno dal 2008 al 2012

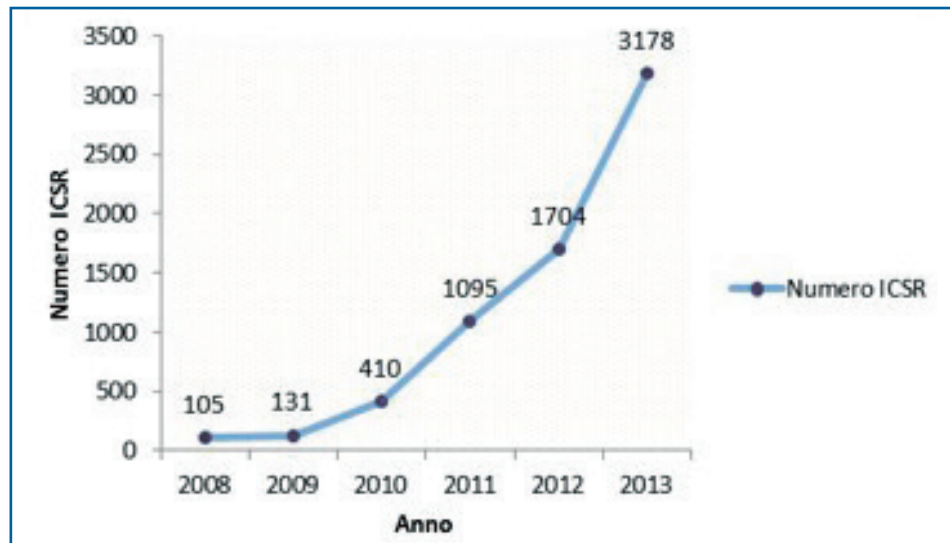
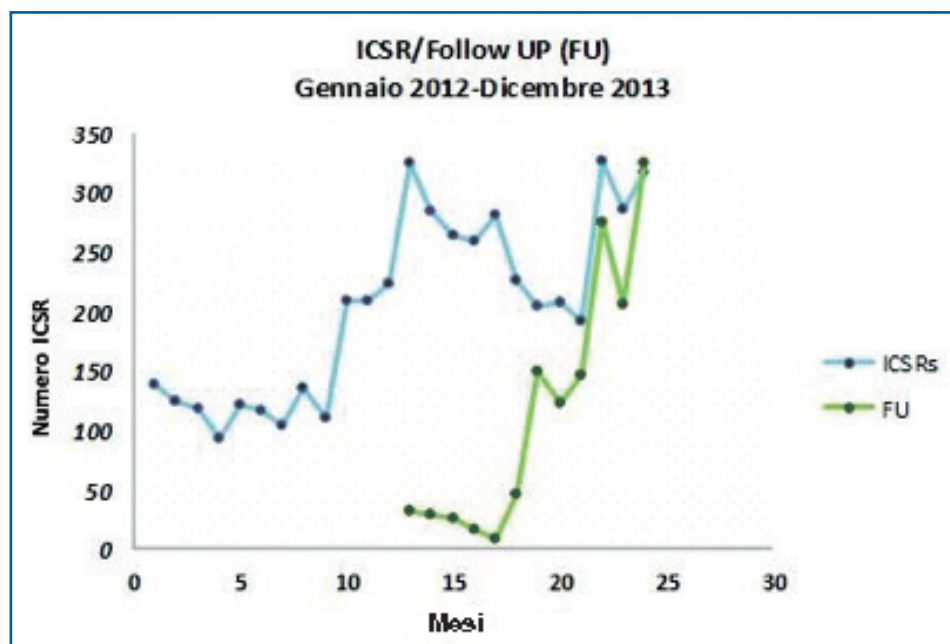


Figura 2

Numero di ICSR/Follow-Up immesse in RNF da gennaio 2012 a dicembre 2013



dovuta ad un aumento delle segnalazioni per PA rispetto a quelle immesse per specialità medicinale.

Questi dati trovano ulteriore conferma se si valuta anche l'incremento del numero di follow-up disponibili in RNF, come dimostrano i dati riportati dal grafico in **Figura 2** relativo all'intervallo di tempo da gennaio 2012 a dicembre 2013.

Da questi dati si evince che circa il 90-92% degli ICSR immesse in rete siano segnalazioni di PA, di conseguenza la gestione dell'ampio volume di dati richiede un adeguato investimento in termini di risorse e tempo.

I PA presenti nei listini delle aziende produttrici di farmaco generico sono spesso gli stessi. Il risultato di queste sovrapposizioni determina un aspetto peculiare della loro gestione: ogni azienda deve gestire lo stesso ICSR per PA dovendo quindi svolgere il medesimo lavoro nello stesso modo. Lo stesso principio si applica alla ricerca di ADR nella letteratura scientifica internazionale.

Il progetto Asgenia è nato con l'intento e l'ambizione di fornire risposte e soluzioni attraverso un approccio innovativo, fornendo un supporto tecnicamente valido per condurre le attività di Farmacovigilanza delle aziende partner. L'attività è svolta scaricando dalla rete, tramite le credenziali di accesso di ogni azienda associata, tutte le segnalazioni di ADR per PA, l'elaborazione di un singolo report per PA comuni a più aziende e successivamente la trasmissione dello stesso alle compagnie titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per quel PA, eseguendo in questo modo il lavoro una sola volta. Il medesimo principio è applicato alla ricerca di ADR nella letteratura scientifica internazionale.

Metodi e Risultati

Il download delle segnalazioni di evento avverso viene eseguito giornalmente nel sito dell'AIFA tramite una *user ID* ed una password fornite da ogni azienda associata, mentre la medesima ricerca nella Letteratura scientifica internazionale viene fatta settimanalmente tramite una piattaforma che raccoglie i casi italiani ed internazionali (*Pharmacovigilance Insight*).

Gli ICSR e i casi di Letteratura vengono elaborati tramite un database ("Safety Drugs"), una *web-based application* creata per gestire le ADR in modo accurato e semplice, opportunamente potenziato dagli operatori in base alle esigenze di Asgenia, in modo da essere un valido supporto per le attività di farmacovigilanza. Il software è in grado di individuare, selezionare, processare e produrre una documentazione specifica, che viene successivamente inoltrata alle aziende associate di riferimento, entro la notte del giorno lavorativo seguente.

La realizzazione del progetto ha richiesto un'attenta analisi di tutti i passaggi del processo, al fine di evitare di causare errori nella corrispondenza di dati.

La classica procedura di elaborazione delle segnalazioni prevede l'acquisizione di un file excel contenente la lista di tutti gli ICSR presenti in RNF. Poiché il progetto prevedeva l'acquisizione dei listati excel per ogni azienda e poi unificarli tra di loro, è stato essenziale fronteggiare la questione di come elaborare l'unificazione senza perdere o caricare dati errati.

Una volta raggruppati tutti i file excel in un unico foglio di lavoro (con l'aggiunta di un'ulteriore colonna contenente il nome commerciale dell'azienda di riferimento), si è pensato di tabulare i dati al fine poi di eseguire tutti i controlli necessari.

Attraverso una funzione di programma di excel in grado di rimuovere valori duplicati, è stato possibile elaborare l'unificazione di *case report* in comune per più aziende. Questa funzione permette di unificare i numeri delle schede, evitando il rischio di perdere informazioni. Una volta ottenuta la lista dei casi da processare, è stato pianificato un ulteriore controllo finale circa l'attendibilità dei dati contenuti nel foglio di lavoro, tramite un secondo accesso in rete per ciascuna società, al fine di verificare che tutti gli ICSR relative alle aziende in questione venissero incluse.

Il database Safety Drugs è stato correttamente impostato in modo da svolgere l'attività quotidiana di inserimento dei dati di ICSR e delle ricerche settimanali di ADR in letteratura. All'interno dello stesso è stato inserito l'indirizzo di posta elettronica di ogni azienda associata, in modo che la stessa riceva esclusivamente il proprio materiale.

Il software, una volta caricati i file excel e i file PDF relativi alla schede di segnalazione

ottenuti dalla RNF, riempie automaticamente le varie sezioni di cui è composto, poi opportunamente controllate e modificate dall'operatore.

Una volta caricati i casi sul sistema, esso genera automaticamente il Safety report ID per ogni singola ICSR, cioè il numero identificativo del caso, composto da due lettere che identificano il paese dal quale proviene il report, da un numero di serie riferito all'agenzia, a seguire numeri consecutivi unici per ogni caso.

Il software comprende le seguenti sezioni, in conformità con il modulo 6 delle *Good Vigilance Practices* (GVP) e con le linee guida standard E2B-R2:

- **safety info** (numero di identificazione, tipologia di report);
- **primary source** (medico, farmacista o altri professionisti sanitari);
- **patient** (informazioni conformi con le norme sulla protezione dei dati);
- **history** (patologie pregresse o concomitanti all'evento);
- **pastdrug** (assunzione precedente di farmaci che potrebbero aver contribuito a causare l'evento avverso);
- **death** (morte del paziente in seguito all'evento);
- **reaction** (descrizione dell'evento ed eventuali azioni intraprese);
- **drug** (descrizione dei farmaci sospetti e concomitanti: nome commerciale, dose, forma farmaceutica, via di somministrazione, durata della terapia ed indicazioni terapeutiche);
- **related** (nesso di causalità tra i farmaci sospetti e la reazione avversa);
- **neonatal or fetal ADR** (sezione dedicata ai casi speciali);
- **test** (test di laboratorio e strumentali, valutazioni mediche e specialistiche utili a formulare una diagnosi);
- **reference** (riferimenti AIFA);
- **summary info** (un riassunto contenente tutte le informazioni riportate nella scheda di segnalazione).

Le sezioni successive vengono utilizzate per convalidare i casi e creare i file CIOMS e XML da inviare alle aziende associate.

In **Figura 3** è riportata un'immagine dell'applicativo Safety Drugs. La prima sezione, "Safety Info", contiene tutte le informazioni relative al report da elaborare. Nella parte laterale sono visibili i pulsanti da cui è possibile accedere agli altri campi dell'applicazione. Le informazioni contenute nella segnalazione di evento avverso devono essere correttamente codificate nei relativi campi.

Un report è considerato valido se la sezione dedicata al paziente contiene almeno uno dei seguenti dati: età, classe di età, sesso, iniziali, data di nascita, gestazione, oppure un numero che permetta di identificare lo stesso.

Figura 3
Sezione "safety info" del
database Safety Drug

The screenshot displays the 'Safety Info' section of the Safety Drugs application. The interface includes a sidebar with various navigation options and a main form area. The form contains several sections for data entry, including 'IDENTIFICATION' with fields for Safety ID, Manufacturer No, Worldwide No, and Author ID. It also includes sections for 'Case to', 'Sender', 'Reporter to EW', 'Report Type', 'Type', 'Country', 'Primary Source', 'Main Reaction', 'Multisystem info', 'Fulfill exp', 'Reason', 'Product Complaint', 'GI', 'No', 'Ref No', 'Additional Documents', 'Targeted', 'Requested', 'Received on', 'File Name', 'Source', and a table for 'Serious', 'Life threatening', 'Disabling/incapacity', 'Hospitalization', 'Congenital anomaly', 'Death', and 'Other'.

La sezione “pastdrug” include i farmaci assunti dal paziente in precedenza, interrotti prima dell’inizio del trattamento con il farmaco o i farmaci sospetti.

Nella sezione “drug” vengono riportati tutti i farmaci sospetti, concomitanti o interagenti con cui il paziente era in terapia quando la reazione si è verificata. I farmaci vengono inseriti con il nome della specialità medicinale o del principio attivo descritto nella scheda. Se inserite nel report, informazioni come il dosaggio, la forma farmaceutica, la via di somministrazione, la durata della terapia, le indicazioni terapeutiche ed azioni intraprese, come la possibile interruzione o prosecuzione della terapia, vengono inserite nel database.

Il campo “reaction” viene compilato automaticamente con l’appropriata codifica Med-DRA (un dizionario terminologico medico standardizzato per le attività di Farmacovigilanza) indicata dal segnalatore per descrivere gli eventi. Le reazioni devono essere classificate utilizzando l’appropriato *Lower-Level Term* (LLT). L’esito dell’evento, se noto, deve essere sempre indicato o altrimenti riportato come non disponibile.

Una volta compilate correttamente tutte le sezioni, il database è in grado di generare un *auto-narrative*, contenente tutte le informazioni rilevanti riguardanti la reazione, secondo un’appropriata sequenza logica e temporale. L’*auto-narrative* viene poi opportunamente armonizzato dall’operatore con la stesura del “case narrative” finale.

Il *narrative* è stato strutturato nel seguente modo: nella parte iniziale c’è la descrizione delle caratteristiche del paziente e dei farmaci somministrati che potrebbero aver causato l’evento; a seguire, se riportata dal segnalatore, viene descritta la storia medica del paziente, che comprende condizioni concomitanti o eventi precedenti all’attuale manifestazione clinica ed eventuali terapie praticate in passato; segue la descrizione di eventuali terapie concomitanti, quindi la descrizione dell’evento, la diagnosi, l’esito, eventuali esami di laboratorio e strumentali (con l’indicazione dei range di valori normali) e qualsiasi altra informazione relativa alla reazione avversa. L’elaborato non contiene alcuna informazione che potrebbe aiutare ad identificare il paziente. Tutti gli ICSR sono anonime per la tutela della *privacy*.

La struttura del *case narrative* è stata redatta in collaborazione con le aziende coinvolte nel progetto Asgenia. L’innovazione del progetto si è comunque dovuta fronteggiare con l’esigenza di creare un prodotto che potesse essere il più conforme possibile alle esigenze delle imprese, in conformità con le linee guida standard E2B-R2.

Durante l’organizzazione del lavoro, furono proposti alcuni modelli di *narrative*, e le varie alternative furono discusse con i responsabili di farmacovigilanza delle aziende associate, decidendo un prospetto in cui gli eventi fossero riportati secondo un ordine logico e cronologico. Nella descrizione dei farmaci sospetti si è preferito mettere in evidenza il farmaco riportato come principio attivo, posizionandolo per primo rispetto agli altri; alcuni caratteri speciali sono stati rimossi (es: <-) per facilitare l’inserimento dei report in altri database diversi da Safety Drugs.

Le informazioni devono essere complete, tenendo conto della normativa UE sulla protezione dei dati e la legislazione nazionale. Inoltre, una corretta elaborazione dei dati ha un impatto significativo sulla possibilità di eseguire una valida analisi per il rilevamento del segnale.

L’attività di ricerca di ADR nella letteratura medica internazionale viene effettuata una volta alla settimana attraverso un database, “Pharmacovigilance Insight”, della Società Springer. Questo database svolge una considerevole ricerca di eventi avversi nella letteratura medico-scientifica internazionale, inoltre monitora le newsletter dei centri nazionali che partecipano al Programma di monitoraggio internazionale del farmaco dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Nel database di Springer sono stati inseriti gli elenchi di PA per cui le aziende associate detengono l’AIC in Italia e in Europa, quindi viene eseguita una selezione specifica che poi viene raccolta una volta a settimana, relativamente ai sette giorni di calendario precedenti; i casi ottenuti vengono elaborati e consegnati alle aziende entro il giorno lavorativo seguente.

Anche tra i casi di letteratura medica ci sono corrispondenze tra PA delle aziende associate, questo ovviamente consente di lavorare una volta sui report individuati come comuni a più aziende.

Una volta ottenuti i casi da processare, questi vengono inseriti nel Safety Drugs ed elaborati in conformità con la regolamentazione espressa nelle GVP volume 6 e le

linee guida standard E2B-R2. L'applicativo Safety Drugs contiene una lista di tutti i PA di ogni azienda associata, quindi è in grado di redigere un elenco di partner ai quali devono essere inviati i file CIOMS e XML dei casi elaborati, in conformità con la legislazione vigente.

Durante l'esecuzione del lavoro, è molto importante eseguire un meticoloso controllo in ogni fase del processo di elaborazione dei report di evento avverso proveniente dalla RNF o dalla Letteratura medico-scientifica internazionale. Dopo la fase di caricamento del report, una prima analisi consiste nel verificare la correttezza dei dati nelle sezioni che vengono riempite automaticamente dal database dopo il caricamento dei file PDF. In alcuni report informazioni sulla storia medica del paziente o sulle terapie farmacologiche pregresse o concomitanti possono trovarsi in sezioni come "reporter's comments" o "follow-up". In questi casi è necessario che l'operatore codifichi correttamente i dati nelle sezioni ad essi dedicate.

In caso la forma farmaceutica sia riportata nella denominazione del farmaco, essa viene anche schedulata nel database.

Nella sezione "actions taken" spesso vengono riportate informazioni rilevanti sui farmaci sospetti (se sono ancora in corso o sospesi), su eventuali test strumentali o di laboratorio e visite mediche eseguite a seguito dell'evento. L'inclusione delle informazioni nei campi appropriati diventa di rilevanza fondamentale per evitare che dei dati vengano persi o non considerati, al fine di eseguire una corretta valutazione degli eventi.

La sezione "Test" spesso viene codificata in maniera non corretta, ad esempio i risultati dovrebbero essere sempre inseriti nei campi strutturati disponibili; inoltre le codifiche dovrebbero sempre riportare esclusivamente il nome dell'esame (es: il test "transaminasi aumentata" dovrebbe essere codificato come "transaminasi" nel nome del test e "aumentato" nel commento del risultato).

Le aziende devono continuamente monitorare e tenere conto di situazioni particolari come sovradosaggio, abuso e uso improprio dei farmaci nella valutazione del rapporto rischio-beneficio circa l'utilizzo di un medicinale, diventa quindi importante verificare la corretta codifica delle situazioni speciali nel database.

Una situazione particolare è stata riscontrata nell'analisi di un caso di letteratura, riguardante un abuso di farmaci da parte di una madre durante la gravidanza, con la conseguente esposizione del feto ad effetto avverso tramite la placenta. La donna aveva sviluppato incoscienza dopo ingestione di clonazepam, fluoxetina, paroxetina e quetiapina a dosi elevate in un tentativo di suicidio; la donna fu successivamente stabilizzata e monitorata: i risultati dell'ecografia mostrarono un feto apparentemente in buona salute, ma il profilo biofisico fetale aveva un punteggio di 2 su 10; si era pensato potesse essere una risposta transitoria all'overdose della madre. La madre fu ricoverata presso il reparto psichiatrico e tenuta in monitoraggio per 2 mesi ed il neonato nacque alla trentaquattresima settimana. Inizialmente, in quanto nato prematuro, venne ricoverato in terapia intensiva neonatale, poi successivamente dimesso in buone condizioni.

Nella processazione del caso, oltre al report riguardante l'abuso di farmaci per la madre, è stato creato un nuovo caso in cui il feto è stato classificato come paziente in quanto ha sviluppato reazione avversa di esposizione in utero ed il genitore è stato inserito nel campo "parent". Nella sezione "medical history" è stata inserita la storia medica della madre.

Nelle **Figure 4 e 5** sono riportate due parti dei file CIOMS and XML generati dopo l'esecuzione di questi due casi.

La corretta codifica di ogni sezione del database e l'integrazione dei dati nell'applicativo Safety Drug, ha permesso la creazione di file XML e CIOMS in conformità con la nuova legislazione europea.

Il formato elettronico XML permette di trasmettere, archiviare e gestire i dati in Eudra-Vigilance ed è compatibile con i database di farmacovigilanza maggiormente utilizzati. Una volta ricevuti i casi processati da Asgenia, le aziende associate devono solamente eseguire la valutazione medica e inviare il caso a Casa Madre o ad eventuali partner aziendali. I *case report* di Letteratura dovranno essere inseriti nel sito dell'AIFA (se sono seri ed italiani) e successivamente inviati ad Eudravigilance secondo le scadenze imposte per legge.

Figura 4
Parte del file CIOMS relativo
alla descrizione della reazione

Page 1 of 3 *** DRAFT *** CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (First, last) UNK	2a. COUNTRY UNITED STATES	2. DATE OF BIRTH Day Month Year	2a. AGE	3. SEX Male	3a. WEIGHT	4.4. REACTION ONSET Day Month Year	5-12. CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
7-13. DESCRIBE REACTION(s) (including relevant tests/lab. data (Event Verbatim (PREFERRED TERMS) (Related symptoms if any separated by commas) Drug exposure in utero [Foetal exposure during pregnancy] (10071404) (v.16.1) - recovering/resolving Fetal disorder (decreased biophysical profile score) [Foetal disorder] (10061157) (v.16.1) - recovering/resolving A 37-year-old pregnant woman experienced unconsciousness after an overdose of clonazepam, fluoxetine, paroxetine and quetiapine in a suicide attempt; her fetus subsequently exhibited a decreased biophysical profile score. The woman's psychiatric history was significant for obsessive compulsive disorder (OCD) and recurrent major depressive disorder, resulting in multiple prior suicide attempts and psychiatric hospitalisations. Continue.....							☐ PATIENT DIED ☒ INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION ☐ INVOLVED-PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY ☐ LIFE-THREATENING ☐ CONGENITAL ANOMALY ☐ OTHER MEDICALLY IMPORTANT CONDITION

Figura 5
Parte del file XML file relativo
all'evento avverso e ad uno
dei farmaci sospetti

```
<primarysourcereaction>Drug exposure in utero</primarysourcereaction>
<reactionmeddraversion< 16.1</reactionmeddraversion<
<reactionmeddrallt>10013695</reactionmeddrallt>
<reactionmeddraversionpt>16.1</reactionmeddraversionpt>
<reactionmeddrapt>10071404</reactionmeddrapt>
<reactionoutcome>2</reactionoutcome>
/reaction>
reaction>
<primarysourcereaction>Fetal disorder (decreased biophysical profile score)</primarysourcereaction>
<reactionmeddraversion< 16.1</reactionmeddraversion<
<reactionmeddrallt>10016485</reactionmeddrallt>
<reactionmeddraversionpt>16.1</reactionmeddraversionpt>
<reactionmeddrapt>10061157</reactionmeddrapt>
<reactionoutcome>2</reactionoutcome>
/reaction>
drug>
<drugcharacterization>1</drugcharacterization>
<medicinalproduct>Clonazepam</medicinalproduct>
<drugindicationmeddraversion>16.1</drugindicationmeddraversion>
<drugindication>10013695</drugindication>
<actiondrug>5</actiondrug>
- <activesubstance>
  <activesubstancename>Clonazepam</activesubstancename>
</activesubstance>
- <drugreactionrelatedness>
```

Discussione

Lo sviluppo di un singolo *case report* per i casi di rete e per le ricerche di letteratura è stato sicuramente un buon punto di partenza, innovativo e stimolante, utile a fornire un valido supporto alle aziende che hanno aderito al progetto Asgenia.

Ad ora non è ancora possibile chiudere definitivamente i report elaborati con la valutazione medica, che viene quindi eseguita dalle rispettive aziende. Questo spesso richiede agli operatori di farmacovigilanza di riportare esattamente ogni tipo di informazione presente sui report, poiché non è corretto fare una discriminazione in assenza del giudizio medico.

Il servizio di valutazione medica è considerato come una naturale evoluzione del percorso avviato. Al fine di fornire alle aziende un servizio completo, Asgenia sta ora attuando una nuova procedura finalizzata a valutare “listedness”, “expectedness” e valutazione medica di ogni ICSR.

L’organizzazione di un efficiente sistema di farmacovigilanza è un impegno di fondamentale importanza di cui le aziende farmaceutiche si devono fare carico, soprattutto in questo periodo di grandi cambiamenti in termini legislativi.

Il progetto Asgenia ha sviluppato un nuovo modo per gestire le attività di farmacovigilanza, con l’intento ben preciso di ottimizzare il lavoro al fine di ridurre i carichi che le

aziende farmaceutiche si trovano a dover affrontare, attraverso l'elaborazione dei casi in comune una sola volta per tutte le aziende associate.

Questi primi mesi di sviluppo del progetto stanno già confermando le aspettative prefissate di un importante risparmio in termini di costi, risorse e tempo per le aziende associate.

L'intero sistema della farmacovigilanza sta subendo importanti evoluzioni grazie alla nuova normativa, con importanti sviluppi per quanto riguarda la gestione degli eventi avversi.

In questo nuovo contesto, diventa fondamentale rinnovarsi e fronteggiare le nuove sfide, al fine di contribuire, sostenere e garantire la salute pubblica, sviluppando nuove tecniche in grado di garantire, ove possibile, un uso più razionale e vantaggioso di tempo e risorse.

Bibliografia

- [1] REGOLAMENTO (UE) N. 1235/2010 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO DEL 15 DICEMBRE 2010.
- [2] DIRETTIVA 2010/84/EU DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO DEL 15 DICEMBRE 2010.
- [3] DECRETO LEGISLATIVO N. 219/2006 (24 APRILE).
- [4] Mammi M et al. Pharmacovigilance in Pharmaceutical Companies: an overview. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2013; 4(S1):33.
- [5] Guideline on good Pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products, 2012.
- [6] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Best Practice In Reporting Of Individual Case Safety Reports (ICSRs), 2011.
- [7] ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE - POST-APPROVAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING E2D, 2001.
- [8] ICH Guideline E2B (R2) – Data element for transmission of Individual Case Safety Reports – Current step 4 version - February 5, 2001.
- [9] AIFA website: <http://www.agenziafarmaco.gov.it>. Ultimo accesso il 13 febbraio 2014.
- [10] EMA website: <http://www.ema.europa.eu>. Ultimo accesso il 13 febbraio 2014.
- [11] Safety Drugs 5.2.13 Validation kit. Max Application Srl, 2013.