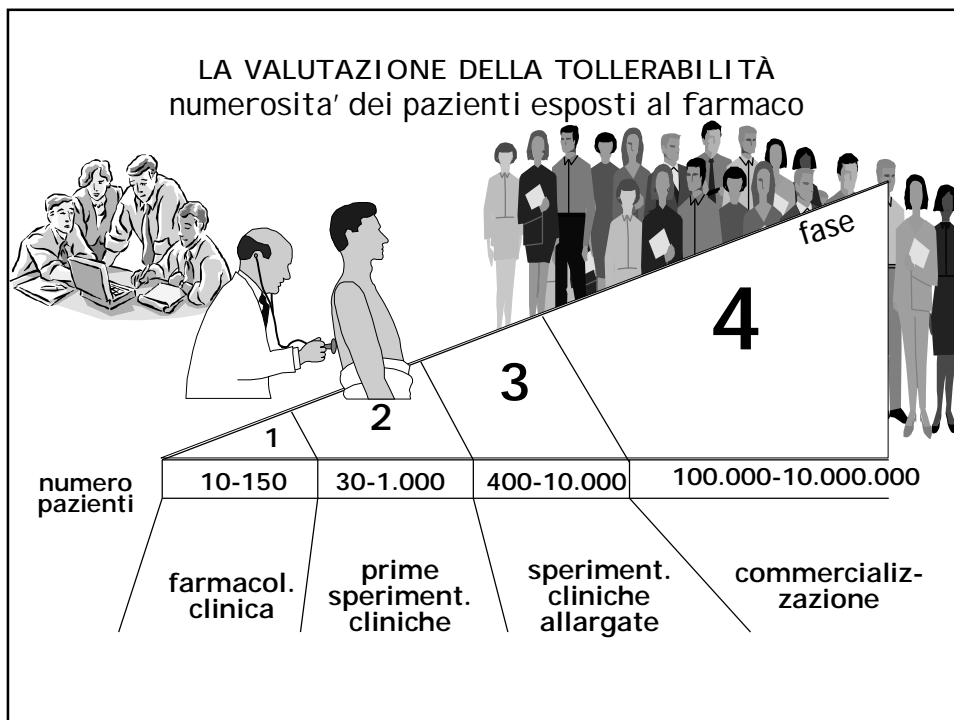


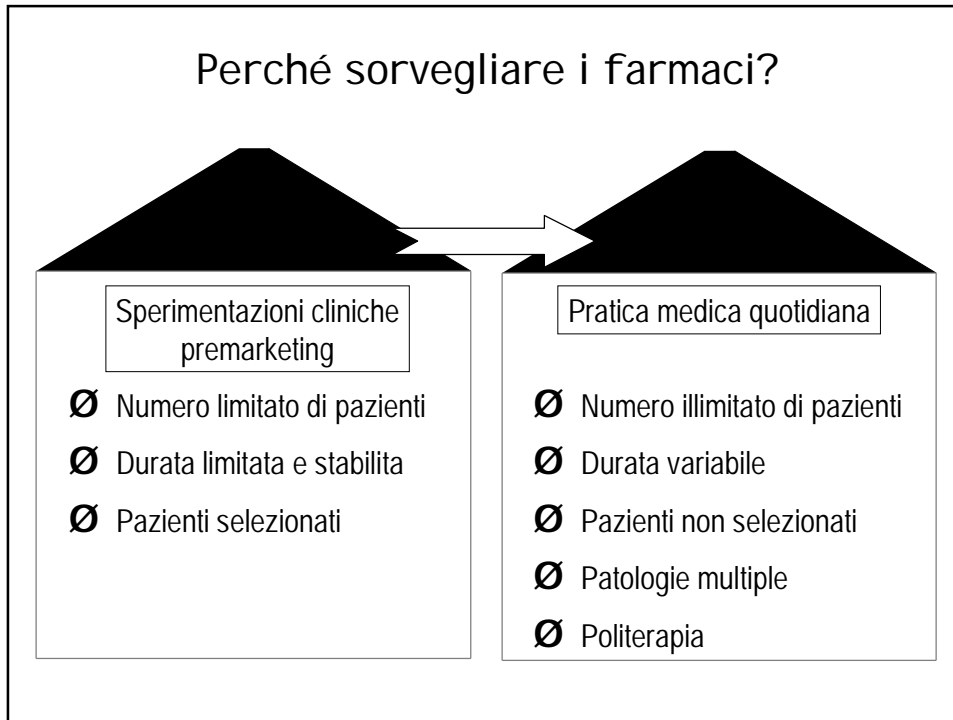


I identificazioni di  
Reazioni Avverse da Farmaci (RAF),  
metodi di farmacovigilanza :  
educare i Medici di Medicina Generale

A. Filippelli



## Perché sorvegliare i farmaci?



## ADR Detection in Clinical Trials

### Limitations

- exposure limited to few individuals
  - rare and unusual ADRs not detected
  - 3000 patients at risk are needed to detect ADR with incidence of 1/1000 with 95% certainty
- exposure is often short-term
  - latent ADRs missed
- external validity
  - may exclude children, elderly, women of child-bearing age; and patients with severe form of disease, multiple co-morbidities, and those taking multiple medications

## Metodiche di Farmacovigilanza

- Ø Approccio descrittivo
  - ü Segnalazione spontanea
  - ü Case report
- Ø Approccio analitico
  - ü Studi clinici randomizzati
  - ü Studi di coorte
  - ü Studi caso-controllo
- Ø Ulteriori metodologie
  - ü Prescription Event Monitoring
  - ü Record-Linkage
  - ü Metanalisi

## Metodiche in relazione alla frequenza di ADR

Metodo	Frequenza reazione avversa						
	>1/10	1/10 1/100	1/100 1/1000	1/1000 1/5000	1/5000 1/10000	1/10000 1/50000	>1/50000
Segnalazione spontanea a livello nazionale	-	+	++	++	++	++	+
Segnalazione spontanea a livello internazionale	-	-	+	++	++	++	++
Studi coorte	-	+	++	++	+	-	-
Caso-controllo	-	-	+	++	++	-	-
Record-linkage	-	-	++	++	+	+	-
Trial clinici	++	++	+	-	-	-	-

(Meyboom et al. Drug Safety 1997)

La segnalazione spontanea  
delle ADR:  
FARMACOVIGILANZA

## **La segnalazione spontanea**

Sicuramente l'approccio che svolge il ruolo più importante nel rilevare le ADRs e con il miglior rapporto costo/efficacia.

Si può differenziare in:  
"aneddotica" e in volontaria/organizzata".

## Segnalazione aneddotta

È rappresentata dalla comunicazione ad una rivista, da parte di un medico, di un evento indesiderato insorto in un suo paziente, sotto forma di breve lettera o case report.

In casi eccezionali anche un solo buon rapporto (con un rechallange positivo) può generare un segnale forte.

Esempi:

- a) focomelia da talidomide;
- b) sindrome oculomucoso-cutanea da practololo;
- c) epatite da alotano;
- d) neutropenia da cloramfenicolo.

Tali segnali, prevalentemente qualitativi, sono quasi sempre riferiti ad effetti avversi di tipo B .

## La tragedia della talidomide: pietra miliare della Farmacovigilanza

“Dear Sir,

In recent month I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide.....have any of your readers seen similar abnormalities who have taken this drug during pregnancy?”



(McBride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; ii:1358).

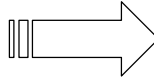


- ⇒ l'affidabilità dei test sugli animali
- ⇒ il comportamento dell'industria farmaceutica
- ⇒ la necessità di sorvegliare i farmaci dopo la loro commercializzazione

Dopo la tragedia della talidomide  
la segnalazione spontanea da:

**∅ NON SISTEMATICA**

- Non organizzata
- Non sollecitata
- Non regolamentata



**∅ SISTEMATICA**

- Organizzata
- Sollecitata
- Regolamentata

**∅ Inizio della segnalazione spontanea sistematica:**

- UK 1968
- IT 1987



[ Attualmente 76 Nazioni hanno sistemi di segnalazione spontanea ed aderiscono al WHO International Drug Monitoring Programme

[ La banca dati della segnalazione spontanea dell'OMS contiene oltre 3.5 milioni di report

## Obiettivi principali per un sistema di farmacovigilanza

Individuare reazioni avverse da farmaci inattese (non note) e gravi

Individuare un aumento della frequenza di ADR note e gravi



**Segnale**

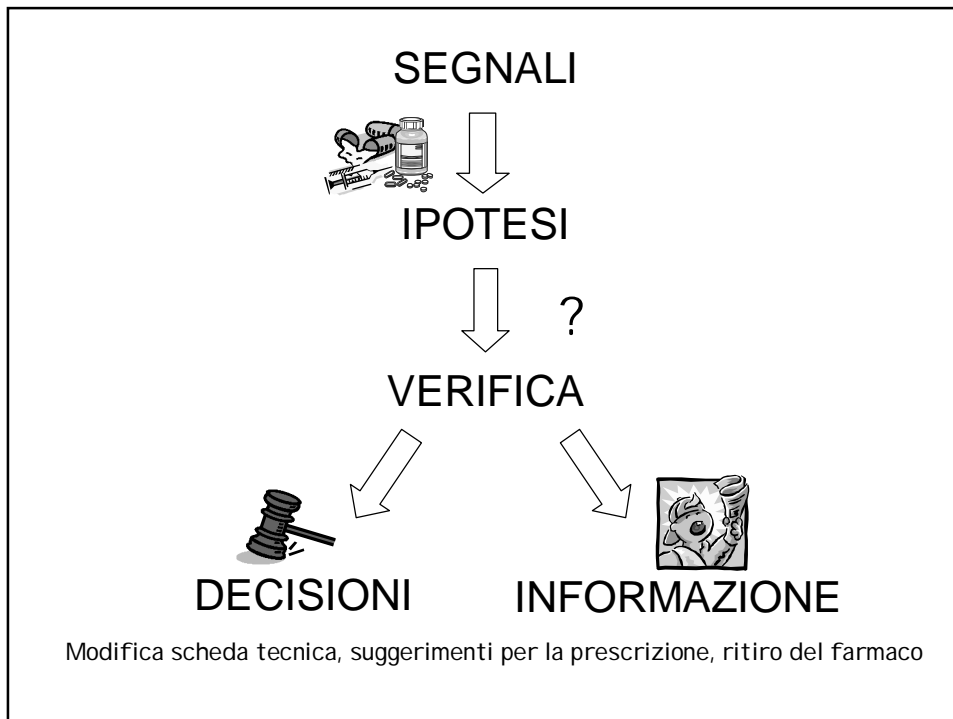
## **SEGNALAZIONE SPONTANEA**

### **VANTAGGI**

- Vastità del campione
- Confidenzialità della segnalazione
- Allarme precoce
- Confronto con farmaci noti

### **SVANTAGGI**

- Scarsità delle segnalazioni
- Scarsità dei dati raccolti
- Influenza delle precedenti segnalazioni
- Mancanza di “controllo” statistico
- Difficile definizione del nesso causale



**ELEMENTI DA VALUTARE PER RI TENERE CHE UN  
EVENTO AVVERSO POSSA DIPENDERE  
DA UN FARMACO (= ADR)**





- Tempo di insorgenza dell'evento
- Reazione conosciuta per quel farmaco:
  1. Effetto di classe
  2. Meccanismo d'azione
- Candidati eziologici alternativi
- Sospensione del farmaco  
esito dopo la sospensione (*dechallenge*)
- Risomministrazione del farmaco  
esito dopo la sospensione (*rechallenge*)

## Esempi di ADR individuate tramite la segnalazione spontanea



Farmaco	Reazione avversa
Cerivastatina	Rabdomiolisi
Cisapride	Cardiotossicità
Clozapina	Ostruzioni GI
Fluorochinoloni	Tendiniti
Grepafloxacina	Cardiotossicità
Kawa-kawa	Epatotossicità
Mibefradil	Cardiotossicità (interazioni)
Terfenadina	Aritmie fatali
Tolcapone	Epatotossicità
Troglitazone	Insufficienza epatica acuta



## Time

The time between starting the drug and the side effect starting is as expected.

*For example:*

- Ø Patient with asthma starts wheezing after two doses of atenolol.
- Ø Patient gets flu-like withdrawal symptoms 24 hours after stopping morphine.
- Ø Patient develops "rash" after seven years of being on allopurinol. (Unlikely, look for another cause).

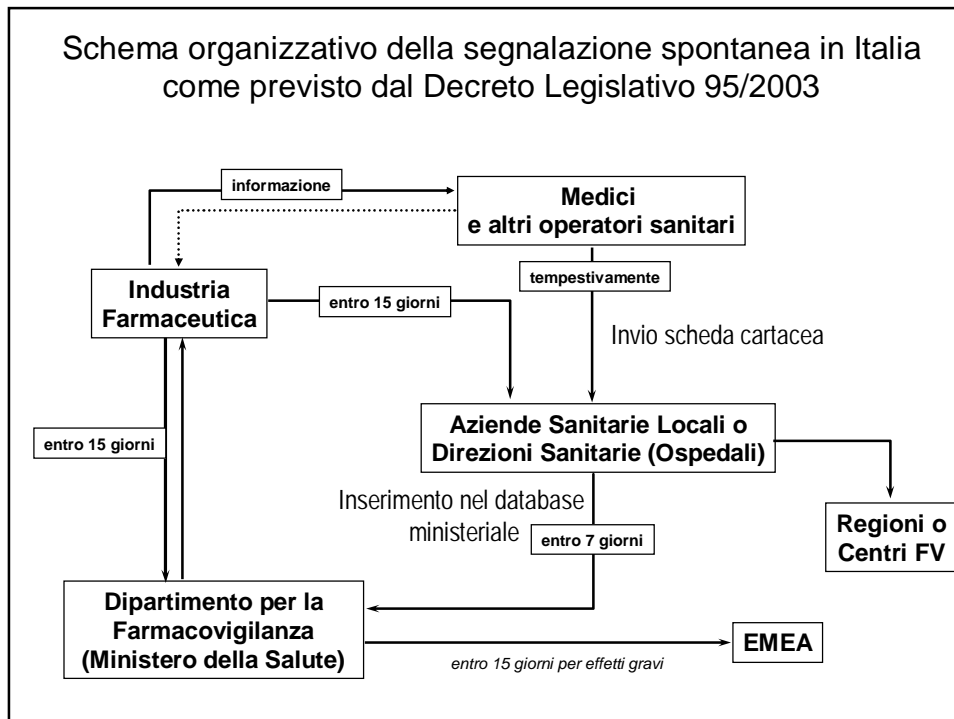
## ADR Risk Factors

---

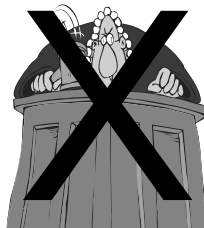
- Age (children and elderly)
- Multiple medications
- Multiple co-morbid conditions
- Inappropriate medication prescribing, use, or monitoring
- End-organ dysfunction
- Altered physiology
- Prior history of ADRs
- Extent (dose) and duration of exposure
- Genetic predisposition

La Farmacovigilanza in Italia:  
cosa e come segnalare -  
La nuova normativa

Schema organizzativo della segnalazione spontanea in Italia  
come previsto dal Decreto Legislativo 95/2003



La nuova legge sulla Farmacovigilanza  
DL 8 aprile 2003, n. 95 (GU n. 101, 3 maggio 2003)



- Ø Eliminazione delle sanzioni
- Ø La segnalazione delle reazioni avverse è un obbligo di tipo deontologico

## Chi deve segnalare?

Art. 4, comma 2, legge 95/2003

“I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare.....”

In questo modo la nuova legge non limita più la segnalazione dei farmacisti ai soli farmaci OTC ed estende il compito di segnalare le ADR anche ad altre figure, in particolare agli infermieri.

## Definizione di reazione avversa da farmaci inattesa

Reazione avversa la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto

Nella pratica un medico può considerare come inattesa qualsiasi reazione avversa di cui non è a conoscenza (non è indispensabile fare una verifica prima di inviare una segnalazione)!

## Cosa si deve segnalare?



### **Art. 4, comma 2, legge 95/2003**

“Vanno comunque segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate, gravi, non gravi, attese e inattese, da tutti i vaccini e da farmaci posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dal Ministero della Salute.”

## Farmaci sotto monitoraggio intensivo



**Il primo elenco comprendeva tutti i farmaci commercializzati dal gennaio 2002**

Negli elenchi successivi (ultimo nov 2006) sono stati inseriti i nuovi farmaci commercializzati ed eliminati quelli per cui si ritiene di avere accumulato dati sufficienti

<http://farmacovigilanzasun.unina2.it>

## Quando e come segnalare?



Art. 4, comma 4, legge 95/2003

“.....trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse tramite l'apposita scheda, tempestivamente.....”




E' stato così eliminato il precedente obbligo di segnalare entro 3-6 giorni.

La nuova scheda è stata unificata con quella dei vaccini e presenta alcune novità (non molte)!

**SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADRI)**  
Da compilare e consegnare tempestivamente all'Ufficio Provinciale di Sanità pubblica (o all'Ufficio Provinciale di Sanità pubblica) o all'Ufficio Provinciale di Sanità pubblica (o all'Ufficio Provinciale di Sanità pubblica)


PAZIENTE	ANNO DI NASCITA	SESSO	CAUSA DI AMMISSIONE	TIPOLOGIA DI REAZIONE	ESITO
1. IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE			2. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE AVVERSA		
3. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			4. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
5. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			6. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
7. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			8. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
9. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			10. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
11. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			12. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
13. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			14. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
15. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			16. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
17. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			18. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
19. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			20. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
21. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			22. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
23. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			24. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
25. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			26. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
27. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			28. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
29. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			30. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
31. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			32. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
33. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			34. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
35. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			36. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
37. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			38. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
39. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			40. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
41. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			42. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
43. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			44. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
45. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			46. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
47. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			48. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
49. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			50. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
51. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			52. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
53. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			54. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
55. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			56. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
57. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			58. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
59. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			60. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
61. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			62. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
63. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			64. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
65. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			66. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
67. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			68. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
69. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			70. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
71. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			72. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
73. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			74. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
75. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			76. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
77. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			78. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
79. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			80. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
81. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			82. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
83. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			84. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
85. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			86. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
87. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			88. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
89. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			90. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
91. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			92. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
93. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			94. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
95. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			96. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
97. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			98. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		
99. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA			100. INFORMAZIONI SULLA REAZIONE AVVERSA		

La nuova scheda!

<p>1. Iniziali del paziente P. R.</p>		<p>La prima iniziale si riferisce al nome la seconda al cognome. Es. Paolo Rossi Non è un campo fondamentale ma può risultare utile per identificare segnalazioni doppie o per un eventuale follow-up</p>
<p>2. Data di nascita</p>		<p>Si può più semplicemente indicare l'età. La data di nascita è utile nel caso di bambini di età &lt;1 anno</p>
<p>4. Data insorgenza reazione</p>		<p>Campo fondamentale che se non compilato di fatto rende nulla la segnalazione, usare la sequenza gg/mm/aa. Per i vaccini indicare possibilmente anche l'ora</p>

6. Descrizione della reazione ed eventuale diagnosi\*

*\*se il segnalatore è un medico*



E' preferibile descrivere la reazione attraverso i suoi sintomi (almeno i principali), se lo ritiene opportuno un medico può anche aggiungere la sua diagnosi

Es.: Eritema generalizzato con eruzioni bollose flaccide e desquamazione massiva della cute. Diagnosi: necrolisi epidermica tossica

7. Gravità della reazione

**GRAVE**

- Decesso
- Ospedalizzazione o prolungamento osp
- Invalidità grave o permanente
- Ha messo in pericolo di vita
- Anomalie congenite/deficit nel neonato



La novità è rappresentata dalla possibilità di indicare che la ADR non è grave. Se si ritiene che l'eventuale morte non è legata alla reazione non va indicata in questo campo ma in quella dell'esito.

**NON GRAVE**

9. Esito

- Risoluzione completa ADR il \_\_/\_\_/\_\_
- Risoluzione con postumi
- Miglioramento
- Reazione invariata o peggiorata
- Decesso il \_\_/\_\_/\_\_
  - dovuto alla reazione avversa
  - il farmaco può aver contribuito
  - non dovuto al farmaco
  - causa sconosciuta
- Non disponibile



Non preoccuparsi della data di risoluzione!

INFORMAZIONI SUL FARMACO

11. Farmaco sospetto(i) *nome della specialità medicinale\**

A) \_\_\_\_\_ 12. Lotto \_\_\_\_\_ 13. Dosaggio/die \_\_\_\_\_

14. Via di somministrazione \_\_\_\_\_ 15. Durata dell'uso: dal \_\_\_\_\_ al \_\_\_\_\_

B) \_\_\_\_\_ 12. Lotto \_\_\_\_\_ 13. Dosaggio/die \_\_\_\_\_

14. Via di somministrazione \_\_\_\_\_ 15. Durata dell'uso: dal \_\_\_\_\_ al \_\_\_\_\_

C) \_\_\_\_\_ 12. Lotto \_\_\_\_\_ 13. Dosaggio/die \_\_\_\_\_

14. Via di somministrazione \_\_\_\_\_ 15. Durata dell'uso: dal \_\_\_\_\_ al \_\_\_\_\_

*\*nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora di somministrazione*

16. Il farmaco è stato sospeso? A: si / no B: si / no C: si / no

17. La reazione è migliorata dopo la sospensione? A: si / no B: si / no C: si / no

18. Il farmaco è stato ripreso? A: si / no B: si / no C: si / no

19. Sono ricomparsi sintomi dopo la risomministrazione? A: si / no B: si / no C: si / no

20. Indicazioni o altro motivo per cui il farmaco è stato usato

A:

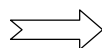
B:

C:

## INFORMAZIONI SUL FARMACO

- Ø E' possibile inserire fino a tre farmaci sospetti preferibilmente scrivendo il nome della specialità medicinale.
- Ø L'indicazione del lotto è necessaria nel caso di vaccini o di prodotti biologici tipo sacche infusionali, ecc.
- Ø Non dimenticare di riportare le date di inizio e fine della terapia che consentono, in relazione alla data di comparsa della reazione, di definire meglio l'imputabilità dell'evento.
- Ø Molto importanti (se disponibili), sempre per l'imputabilità, le informazioni sulla sospensione e risomministrazione dei farmaci. Porre attenzione, quando ci sono più farmaci sospetti, a fare corrispondere tali informazioni al farmaco corrispondente (identificati tramite le lettere A, B e C).

21. Farmaco(i) concomitante(i), dosaggio, via di somministrazione, durata del trattamento



Considerare come concomitanti anche i farmaci sospesi 15 gg prima dell'ADR

22. Uso concomitante di altri prodotti a base di piante officinali, omeopatici, integratori alimentari, ecc. (*specificare*)



Con questo campo si è voluto richiamare l'attenzione su prodotti che spesso non vengono presi in considerazione.

Diversi dati dimostrano il loro coinvolgimento in alcune ADR, spesso a causa di interazioni farmacologiche (es. ginseng, iperico, succo di pompelmo, ecc.)

#### INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE

24. Qualifica del segnalatore

- Medico di Medicina Generale     Pediatra di libera scelta  
 Medico Ospedaliero             Farmacista  
 Specialista                         Altro

25. Dati del segnalatore

Nome e cognome  
Indirizzo  
Tel e Fax                            | E-mail

26. Data di compilazione

27. Firma del segnalatore

28. Codice ASL

29. Firma del responsabile di farmacovigilanza

Le informazioni sul segnalatore sono obbligatorie sia per evitare possibili fenomeni di “concorrenza sleale”, con segnalazioni false anonime, che per ricontattare il segnalatore quando si vogliono avere ulteriori informazioni.

A questo proposito si ricorda che la legge 95/2003 proibisce all’Industria di contattare direttamente il segnalatore, che può essere contattato solo dal responsabile locale della FV o dal Ministero.

### A chi si deve segnalare?



Art. 4, comma 4, legge 95/2003

“I medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere ..... al Responsabile di farmacovigilanza.....”

### Come inviare le segnalazioni?

- Ø Invio della scheda per fax
- Ø Invio della scheda per posta



## Che fine fanno le segnalazioni?

- Ø Entro 7 gg dal loro arrivo il responsabile della FV le inserisce nel database ministeriale e tramite questo le ricevono anche le industrie
- Ø Il segnalatore deve ricevere una copia della scheda inserita, inviatagli dal responsabile della FV, e sarebbe auspicabile che ricevesse anche ulteriori informazioni (ad esempio se sono pervenute altre segnalazioni dello stesso tipo, se ci sono dati di letteratura disponibili, ecc.)
- Ø A livello ministeriale si effettuano delle analisi sui segnali che possono portare a decisioni regolatorie o ad informazioni di ritorno (Dear Doctor Letter, ecc.). Il Ministero pubblica anche un bollettino “**Reazioni**” che rappresenta una novità rispetto allo scarso interesse ministeriale del passato
- Ø Le segnalazioni italiane vengono anche trasmesse a livello dell’EMEA ed utilizzate assieme a quelle degli altri paesi europei per valutare la sicurezza dei farmaci sul mercato

## Conosciamo i farmaci che usiamo?

- Rilettura periodica della scheda tecnica del farmaco
- Lettura attenta di tutte le “dear doctor letters”
- Aggiornamento costante sul rischio dei farmaci
- Utilizzo di sistemi informatici

## che fare? (3) SEGNALARE LE SOSPETTE ADR

il principale scopo della segnalazione di un evento avverso è quello di "imparare dalla esperienza" e condividere tale esperienza in modo che altri "possano evitare" che lo stesso evento indesiderato accada.

*(Leape et al., "Reporting of adverse events", NEJM 2002, 347: 1633-8)*

**Esistono farmaci alternativi  
con minor rischio?**

**10 domande per una corretta prescrizione....  
...."e per evitare possibilmente ADR"**

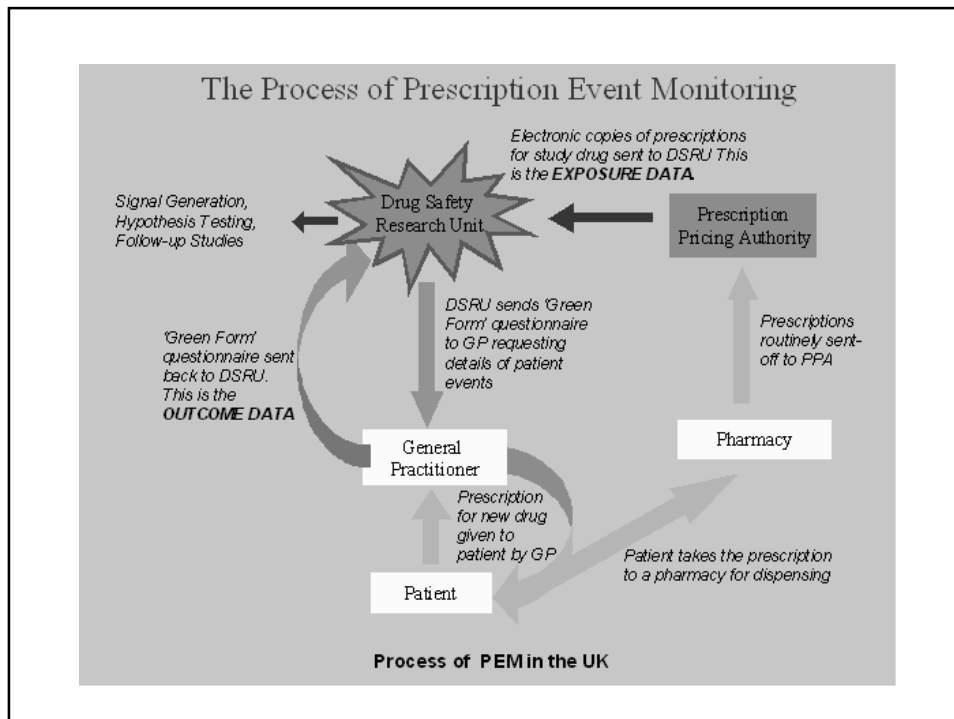
- Il farmaco è indicato nella patologia che sto trattando?
- Quanto è efficace?
- La dose è corretta?
- Sono sicuro che la mia scelta sia corretta?
- Sono sicuro che la mia scelta sia pratica?
- Ci sono interazioni farmaco-farmaco significative?
- Ci sono interazioni farmaco-patologia significative?
- Il paziente è in trattamento con farmaci simili?
- La durata della terapia è accettabile?
- Il farmaco, a parità d'efficacia, è quello meno costoso?

*Hanlon JT, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. J Clin Epidemiol 1992; 45: 1045-51.*

### **Prescription-Event Monitoring (PEM)**

#### **Monitoraggio di eventi conseguenti a prescrizioni di farmaci**

- Il PEM ha lo scopo di identificare gli eventi clinici conseguenti all'assunzione di farmaci di recente commercializzazione selezionati dal Drug Safety Reserch Unit (DSRU) per il monitoraggio. Tali eventi clinici provengono da grandi coorti di pazienti e sono impiegati per identificare sospette ADR.
- Il PEM è una metodica di coorte non interventista e osservazionale. E' non interventista, perché non fa nulla che possa interferire in qualche modo con la decisione del medico su quale farmaco prescrivere al proprio paziente.
- Il PEM si avvantaggia di diverse caratteristiche del Sistema Sanitario Nazionale Inglese [British National Health Service (NHS)] in cui sono registrati quasi tutti i pazienti assieme al corrispondente medico di famiglia (General Practitioner; GP).



### PEM - Raccolta dei dati di outcome

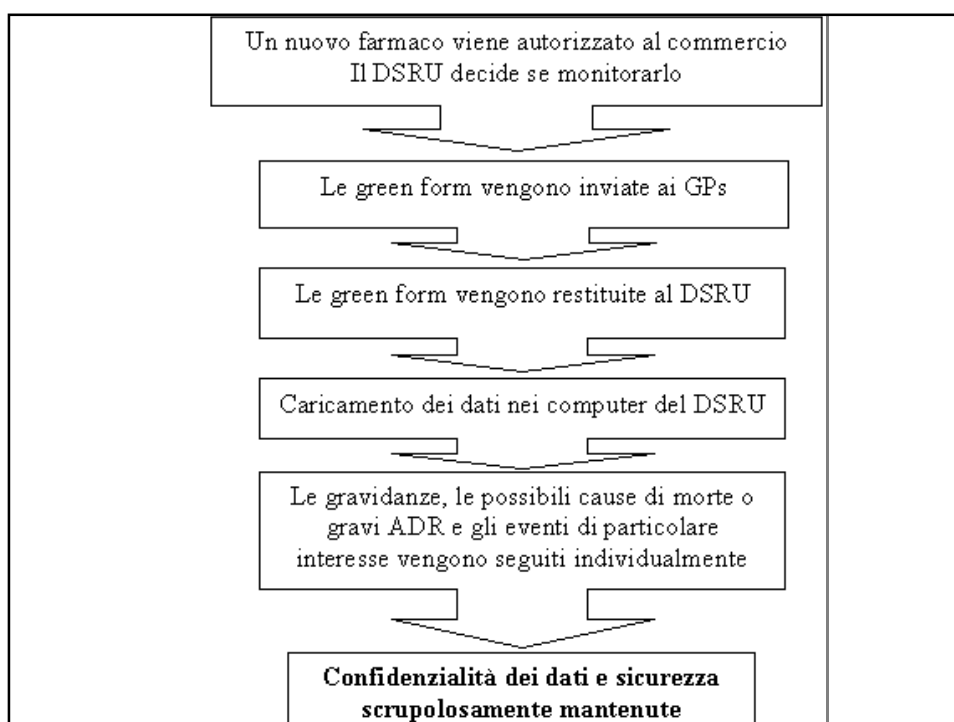
- In ognuno degli studi PEM, ai medici, le cui prescrizioni comprendono i record longitudinali del farmaco monitorato, viene inviato un questionario (**green form**) per ciascun paziente che ha ricevuto una o più prescrizioni del farmaco.
- Nella green form viene richiesta la data di nascita del paziente, l'indicazione per il trattamento, la data di inizio e di interruzione della terapia con il farmaco in corso di monitoraggio, nonché di riportare qualsiasi "evento significativo" presentatosi, con la sua data di insorgenza.
- La definizione dell'"evento" viene definita sulla green form.

### **Prescription-Event Monitoring (PEM)** **Monitoraggio di eventi conseguenti a prescrizioni di farmaci**

Tutte le green form vengono esaminate il giorno stesso della ricezione da un medico.

Allo scopo di identificare qualsiasi evento avverso grave, le green form che riportano eventi avversi gravi, con buona probabilità farmaco-correlati, vengono immediatamente approfondite attraverso la comunicazione confidenziale con il GP che ha segnalato l'evento.

Ciascun studio PEM punta a raccogliere dati clinici significativi su un minimo di 10.000 pazienti







**Table 1. Characteristics of the cohort**

	Oniprazol	Lansoprazol	Pantoprazol
Date of prescriptions	June 1999 to July 1999	May to November 1994	December 1997 to June 1997
Total number of gastro-fermic patients	28,496	38,721	26,159
Total number of gastro-fermic returned (% response rate)	16,305 (56%)	17,325 (47%)	54 (41%)
Total number of patient-months of exposure*	88268	46248	26396
Median (IQR,%) number of patient-months of exposure†	3.6 (1-6) (2%)	1.7 (1-6) (1%)	1.8 (1-9) (6%)
Males (%)	79% (69.2)	8.6% (47.3)	23% (46.4)
Drugs (%)	0.01 (99.4)	0.75 (99.8)	0.68 (99.7)
Sex not reported (%)	1.5 (1.1)	1.4 (1.1)	1.5 (1.1)
Mean age (years) (s.d.)‡	50.1 (16.0)	50.4 (16.6)	51.5 (16.5)
Indications (%§)			
Gastropharyngeal reflux/esophagitis	57% (69.4)	67% (45.7)	17% (40.1)
Ulcer peptic/gastroesophageal	26% (17.2)	17% (27%)	47% (6.3)
Hiatus hernia	16.5 (11.5)	6.2 (6.6)	22 (6.3)
Dyspepsia	137 (9.6)	277 (16.6)	351 (15.1)
Abdominal pain	712 (5.1)	147 (8.9)	68 (0.8)
Other	22.7 (15.8)	2.6 (1.4)	1.22 (1.4)
Total with known indication	14021	14855	7785

†In the first 6 months of the study for each patient. ‡Interquartile range. §Standard deviation. ¶Ranked by frequency of reports in comparable cohort. % of total with known indication.

## PEM – Eventi avversi

**Table 2. Number, rates and incidences of adverse events during the first 6 months of exposure to lansoprazole or pantoprazole compared with oniprazole (reference).**

	Number of patients	Risk per 1000 days of exposure	Rate difference (95% confidence interval)	Crude rate ratio (95% confidence interval)	Adjusted rate ratio (95% confidence interval)
<b>Dizziness</b>					
Oniprazole	76	0.14	0	1	1
Lansoprazole	534	0.25	0.2 (0.17, 0.23)	1.2 (1.02, 1.47)***	2.11 (1.28, 2.5)***
Pantoprazole	196	0.53	0.65 (0.01, 1.05)	3.5 (1.7, 7.56)	1.86 (1.01, 3.5)
<b>Pain abdomen</b>					
Oniprazole	264	0.7	0	1	1
Lansoprazole	297	0.7	0.01 (0.01, 0.02)	1.02 (1.01, 1.04)	1.05 (0.95, 1.16)
Pantoprazole	144	0.7	0 (0.02, 0.03)	0.98 (0.95, 1.01)	0.96 (0.91, 1.0)
<b>Nausea/vomiting</b>					
Oniprazole	225	0.6	0	1	1
Lansoprazole	30	0.54	0.05 (0.05, 0.05)	0.9 (0.7, 1.09)**	1.05 (1.01, 1.1)*
Pantoprazole	153	0.9	0.07 (0.02, 0.09)	1.0 (0.87, 1.14)	1.02 (0.91, 1.14)
<b>Headache</b>					
Oniprazole	147	0.6	0	1	1
Lansoprazole	258	0.7	0.07 (0.04, 0.10)	1.05 (1.02, 1.07)***	1.08 (1.06, 1.09)***
Pantoprazole	127	0.9	0.05 (0.07, 0.05)	1.07 (1.07, 1.07)	1.08 (1.01, 1.09)**
<b>Pain joint</b>					
Oniprazole	117	0.02	0	1	1
Lansoprazole	196	0.11	0.07 (0.01, 0.05)	1.05 (1.02, 1.07)	1.09 (1.01, 1.18)
Pantoprazole	87	0.1	0.02 (0.01, 0.03)	1.02 (0.92, 1.02)	1.06 (1.01, 1.12)

## **Record linkage**

Si tratta di collegare una varietà di registri o banche dati, quali:

- registri degli eventi di malattia della medicina generale
- registri delle prescrizioni farmaceutiche della medicina generale
- registri degli eventi di malattia degli ospedali
- registri delle prescrizioni farmaceutiche degli ospedali.

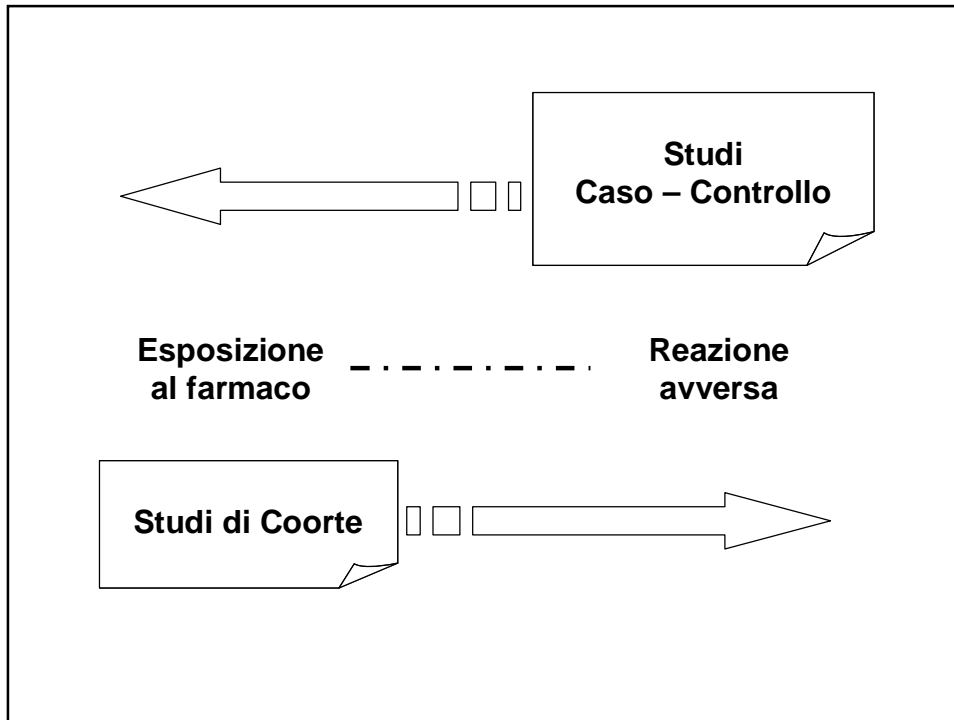
In questo modo è teoricamente possibile collegare gli eventi clinici con i farmaci prescritti. Particolarmente interessanti sono gli studi in cui la prescrizione della medicina generale è correlata con l'ospedalizzazione e con la diagnosi.

## **Banche dati su morbilità/mortalità**

Utilizzando registri (o banche dati) delle morti e delle malformazioni congenite e collegandole all'uso dei farmaci si possono ottenere informazioni importanti sul rischio dei farmaci. In Inghilterra, grazie ai registri dell'Office of Population Censuses and Surveys, nei primi anni '60 si osservò un aumento della mortalità fra i giovani asmatici.

Ciò stimolò uno studio sulla possibile causa e fu ben presto scoperto che l'aumento di mortalità era imputabile all'aumentato uso di aerosols contenenti  $\beta$ -adrenergici non selettivi.

In tempi più recenti in Nuova Zelanda un metodo analogo ha permesso di verificare che l'uso cronico di un  $\beta$ -2 selettivo, il fenoterolo, aveva causato l'aumento di mortalità nella popolazione asmatica.



## Studi di coorte

Sono studi prospettici, in cui vengono scelti i pazienti che assumono un determinato farmaco e si raccolgono gli eventi.

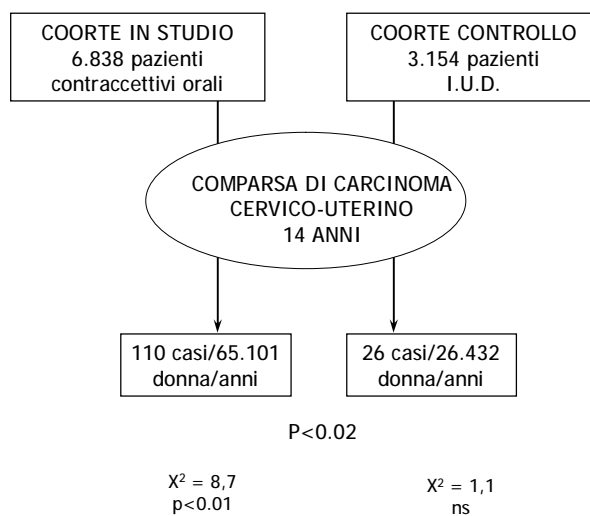
Anche in questo metodo il numero di pazienti è relativamente piccolo e manca la possibilità di fare il raffronto con un gruppo di controllo in cui valutare l'incidenza retrospettiva di eventi indesiderati.

Questi studi sono anche molto costosi al punto che non è possibile effettuarli per ogni nuovo farmaco immesso sul mercato.

## STUDIO DI COORTE

*M.P. Vessey et al, The Lancet, Oct 1983*

### CONTRACCETTIVI ORALI E CARCINOMA CERVICO-UTERINO



## Studi di Coorte

### VANTAGGI

- n Raccolta completa dei dati clinici
- n Stima dell'incidenza
- n Stima del rischio assoluto e relativo

### SVANTAGGI

- n Alto costo
- n Limitazione dello studio a un farmaco specifico
- n Influenza sul medico e sul paziente (studi in *aperto*)
- n Efficacia condizionata dalla durata dell'osservazione e dalla numerosità del campione

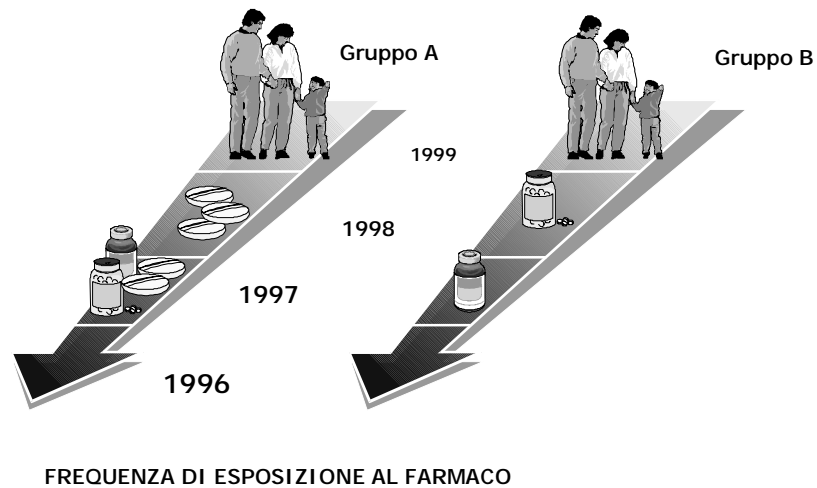
### Studi caso-controllo

Sono studi retrospettivi in cui si parte da un effetto e si va alla ricerca del farmaco che potrebbe averlo determinato.

Si selezionano pazienti che abbiano presentato i sintomi o i segni correlati ad una determinata ADR (es. pancreatite, ulcera gastrica, ecc.) e se ne ricostruisce la storia clinica, controllando accuratamente se sia stato o meno assunto il farmaco sospettato.

La prevalenza dei pazienti che hanno assunto il farmaco in questo gruppo è successivamente confrontata con la prevalenza in una popolazione di riferimento che non abbia quei sintomi o segni correlati alla ADR.

## LO STUDIO CASO - CONTROLLO



### STUDI CASO-CONTROLLO COME STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DELL'ASSOCIAZIONE TRA FARMACO ED EVENTO AVVERSO

#### Definizione

Gli studi caso-controllo sono studi osservazionali nei quali il punto di partenza è rappresentato dall'identificazione dei *casi* con la malattia (o evento) sotto osservazione (*outcome*), e di *controlli* senza l'*outcome* di interesse.

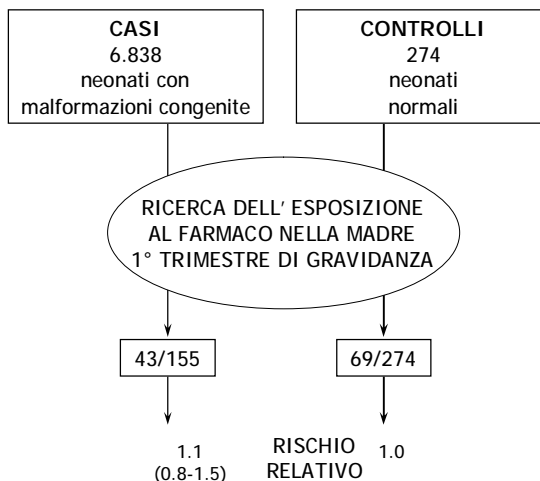
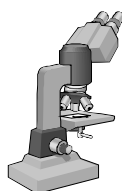
Il livello di esposizione ad un potenziale fattore di rischio viene successivamente misurato in ogni gruppo.

Se la prevalenza dell'esposizione risulta differente tra casi e controlli sarà possibile affermare che è associata ad un aumento (o ad una diminuzione) del rischio di sviluppare l'*outcome* di interesse

## STUDIO CASO - CONTROLLO

J. McCredie et al, *Med J Aust*, Apr 1984

**DEBENDOX E  
MALFORMAZIONI  
CONGENITE**



### Esempio

L'associazione tra uso di estrogeni coniugati ed il rischio di carcinoma uterino è stata studiata nel periodo compreso tra Gennaio 1970 e Giugno 1975 negli USA.

Sono state esaminate 188 donne di età compresa tra 40 ed 80 anni con una diagnosi confermata di cancro dell'endometrio e 428 controlli ospedalizzati per condizioni diverse dal carcinoma e simili ai casi rispetto ad età ed area di provenienza.

I dati di esposizione ai farmaci sono stati forniti dalle cartelle cliniche dei pazienti e dai medici di medicina generale che assistevano ogni donna. Il 39% dei casi ed il 20% dei controlli aveva usato nel passato estrogeni coniugati.

Pertanto, il **rischio di sviluppare carcinoma uterino** nelle donne che **avevano usato estrogeni coniugati** è stato  $0,39/0,20 = 1,95$ , ovvero del **95% più alto** rispetto ai controlli. (Buring et al. 1986)

I **principali vantaggi** di questi studi sono:

- Efficienza in termini di tempi e costi (in confronto agli studi di coorte).
- Possibilità di studiare un ampio numero di fattori di rischio.
- Possibilità di studiare in tempi relativamente brevi outcomes rari o con un lungo periodo di induzione tra esposizione ed evento avverso.

I **principali svantaggi** di questi studi sono:

- Difficoltà nella selezione di un gruppo di controllo appropriato (***selection bias***).
- Difficoltà nell'ottenere informazioni accurate sui fattori di esposizione passata (***recall bias***).
- Impossibilità nell'ottenere stime di incidenza tra esposti e non esposti ad un potenziale fattore di rischio.

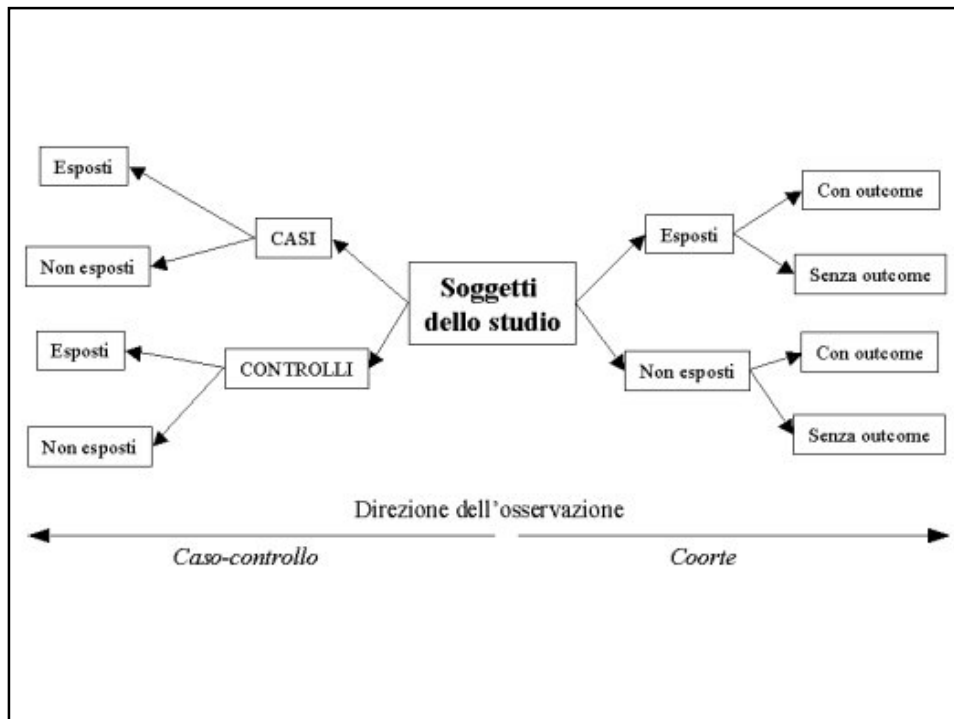
## Caratteristiche a confronto

### Studi caso-controllo

- Durata limitata, economici, logistica facile
- Malattie rare
- Studia più fattori eziologici
- Una sola patologia studiata
- Soggetti a bias di memoria nella individuazione dell'esposizione (bias di informazione)

### Studi di coorte

- Durata lunga, costosi, complessi
- Patologie comuni
- Una sola esposizione
- Diverse patologie studiate
- Meno soggetti a bias di informazione



## CONCLUSIONI

- Le Reazioni Avverse da Farmaci sono nel mondo una emergenza sanitaria, di cui in Italia non c'è ancora una sufficiente coscienza
- La patologia iatrogena incidenza, morbilità, mortalità, costi sociali ed economici elevati ed è in continuo aumento
- La farmacovigilanza è il principale strumento per rallentare l'incidenza della patologia iatrogena