

  
Agenzia Italiana del Farmaco



La farmaco-epidemiologia:  
dall'interpretazione dei RCTs alla  
farmaco-utilizzazione

***Francesca Ravaioli***

***AIFA - UO farmacovigilanza***

# DEFINIZIONE DI EPIDEMIOLOGIA OMS

- Lo studio della distribuzione e dei determinanti dello stato di salute e di malattia nelle popolazioni umane al fine di pianificare razionalmente i servizi Sanitari, di sorvegliare una malattia e di impostare e valutare programmi di prevenzione e controllo.
- L'applicazione della metodologia epidemiologica alla gestione del paziente.



# OBIETTIVI DELL'EPIDEMIOLOGIA

- Dimensionare la diffusione di una malattia in una comunità
- Studio dell'etiologia e delle modalità di trasmissione
- Studio della storia naturale della malattia
- Sviluppare le basi per la prevenzione
- Valutare l'efficacia di programmi preventivi e terapeutici



# CAMPI DI APPLICAZIONE DELL'EPIDEMIOLOGIA

## Sanità pubblica:

- sorveglianza
- prevenzione
- valutazione

## Clinica:

- diagnosi
- prognosi
- terapia



# Studi epidemiologici

**1** studio delle **malattie in popolazioni**

*oppure*

**2** studio della **FREQUENZA, DISTRIBUZIONE e DETERMINANTI di SALUTE/MALATTIA in POPOLAZIONI**




# ***Farmaco*** - epidemiologia

***obiettivi***



***legame fra eventi  
clinici ed esposizione  
a farmaci***

**metodi**



**studi di popolazione**

**Lo studio delle modalità di impiego dei farmaci in una popolazione e degli effetti che ne conseguono**



# La farmacoepidemiologia

- si occupa sia dei rischi sia dell'efficacia dei farmaci nelle popolazioni
- risponde alle domande della farmacologia clinica con metodi epidemiologici



Type of study	Purpose	Timing	Usual sponsor(s)	Strengths	Weaknesses
Randomized trial	Determines drug efficacy and safety, usually compared with placebo	Before licensing	Industry	Provides unbiased evidence about efficacy  Detects major side effects	Real-world effectiveness may not be reflected  Important but rare side effects may not be detected  New drug is often not compared with commonly used alternatives
Real-world randomized trial	Determines drug effectiveness and side effects in the real world	Before and after licensing	Industry  Granting agencies	Provides evidence about real-world effectiveness and side effects of the drug, compared to usual practice	Large sample sizes are often required  Comparator treatments are often not standardized
Observational study with administrative databases	Evaluates drug use, compliance, use of concomitant drugs, and the association between drug use and outcomes in the real world	After licensing	Drug plans  Granting agencies  Industry	Is relatively inexpensive and fast  Can be population-based  Can detect rare side effects	Databases often lack detailed information needed to characterize patients or determine outcome  Determination of causation is difficult because of biases resulting from lack of randomization
Primary data collection	Provides detailed information about patient characteristics and outcomes	After licensing	Granting agencies  Industry  Drug plans	Provides detailed information about clinical relevance  Can combine information with administrative data	Data collection can be time-consuming, especially if large sample size needed  If not randomized, biases can make determination of causation difficult



# Ciclo di vita di un medicinale

Preclinica

Clinical  
trials

Immissione in  
commercio

Pratica  
clinica

Sicurezza clinica

Sorveglianza

Passiva

Attiva

## Farmacovigilanza

- Identificazione
- Segnali di allarme

### Strumenti:

- Segnalazioni spontanee
- Letteratura
- Valutazione di serie di casi

## Farmacoepidemiologia

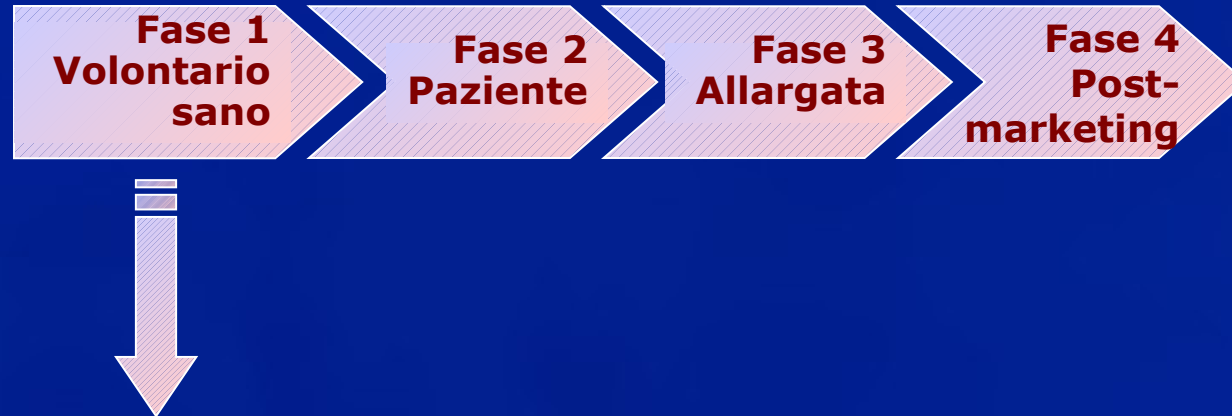
- Verifica/conferma
- Quantificazione dei rischi

### Strumenti:

- Studi descrittivi
- Studi analitici



# Processo di scoperta e sviluppo di un nuovo farmaco



- Obiettivi: valutare la tollerabilità del nuovo composto e determinare le dosi (singole – ripetute) accettabili (quantità di farmaco somministrabile in assenza di eventi avversi non tollerabili)
- Studi di dose escalation e dose ranging
- Circa 40-50 volontari sani
- Valutazioni: tollerabilità, farmacocinetica, farmacodinamica

# Processo di scoperta e sviluppo di un nuovo farmaco



- Obiettivi: dimostrare efficacia e tollerabilità ed identificare la posologia ottimale (dose, via di somministrazione, formulazione)
- Trial clinici controllati su pazienti strettamente monitorizzati, con possibile utilizzo di placebo
- Circa 200-300 pazienti in centri ospedalieri specializzati o accademici



# Processo di scoperta e sviluppo di un nuovo farmaco



- Obiettivi: fornire prova di efficacia e tollerabilità del farmaco alle Autorità regolatorie; fornire informazioni sulle modalità di impiego ottimale del farmaco
- Trial clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco, con confronto attivo
- Trial clinici di grandi dimensioni, multicentrici, che coinvolgono da diverse centinaia a migliaia di pazienti



# Processo di scoperta e sviluppo di un nuovo farmaco



- Obiettivi: farmaco-vigilanza dopo la commercializzazione del farmaco attraverso la segnalazione di eventi avversi.
- Studi osservazionali su molte migliaia di pazienti.





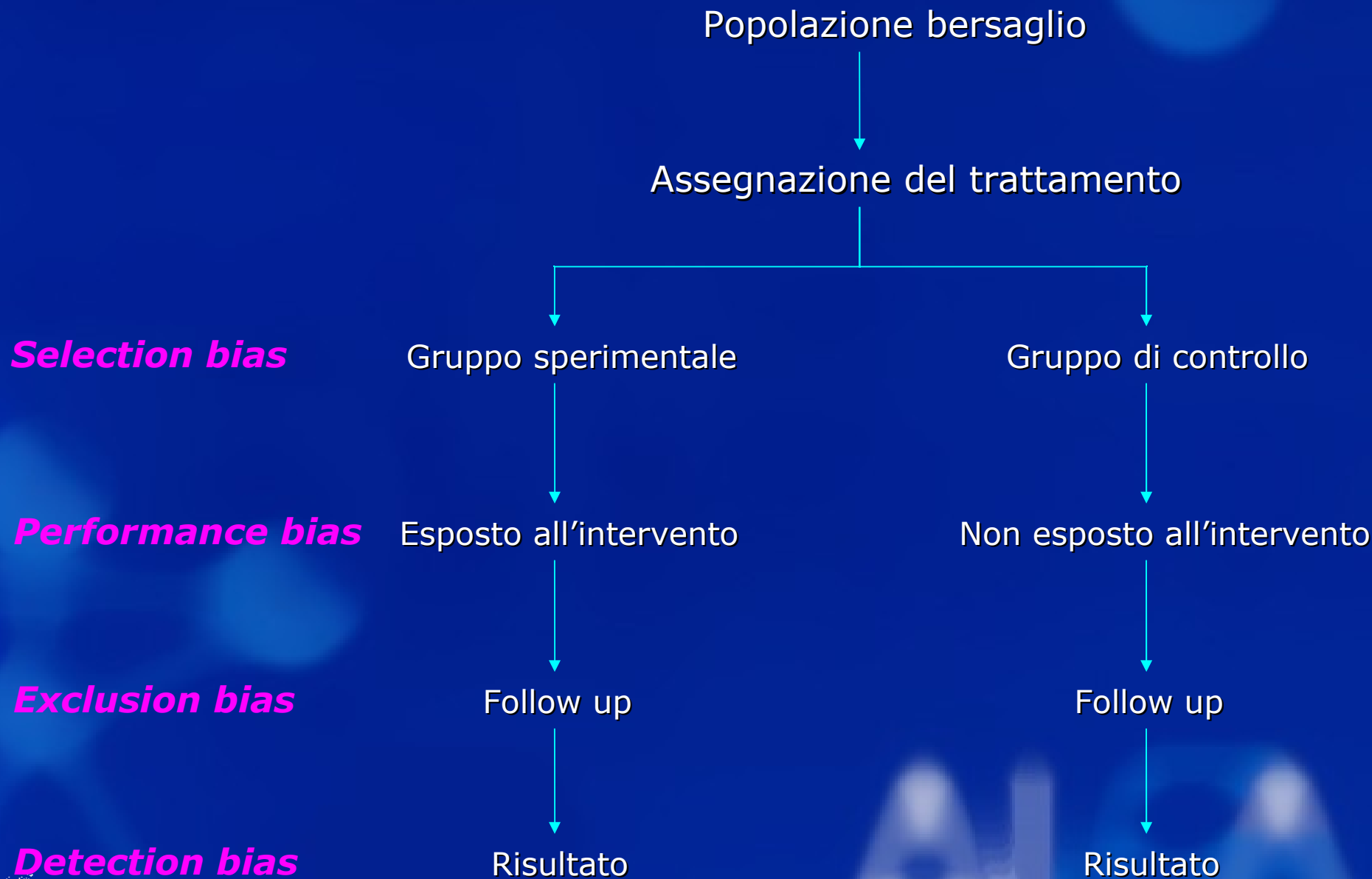
**Il paradigma per gli studi di efficacia è rappresentato dalle sperimentazioni cliniche controllate randomizzate in doppio cieco con placebo**



# *Sperimentazione clinica controllata (SCC)*

*Esperimento pianificato che coinvolge pazienti ed è disegnato per valutare il trattamento più appropriato di futuri pazienti con una determinata patologia.*







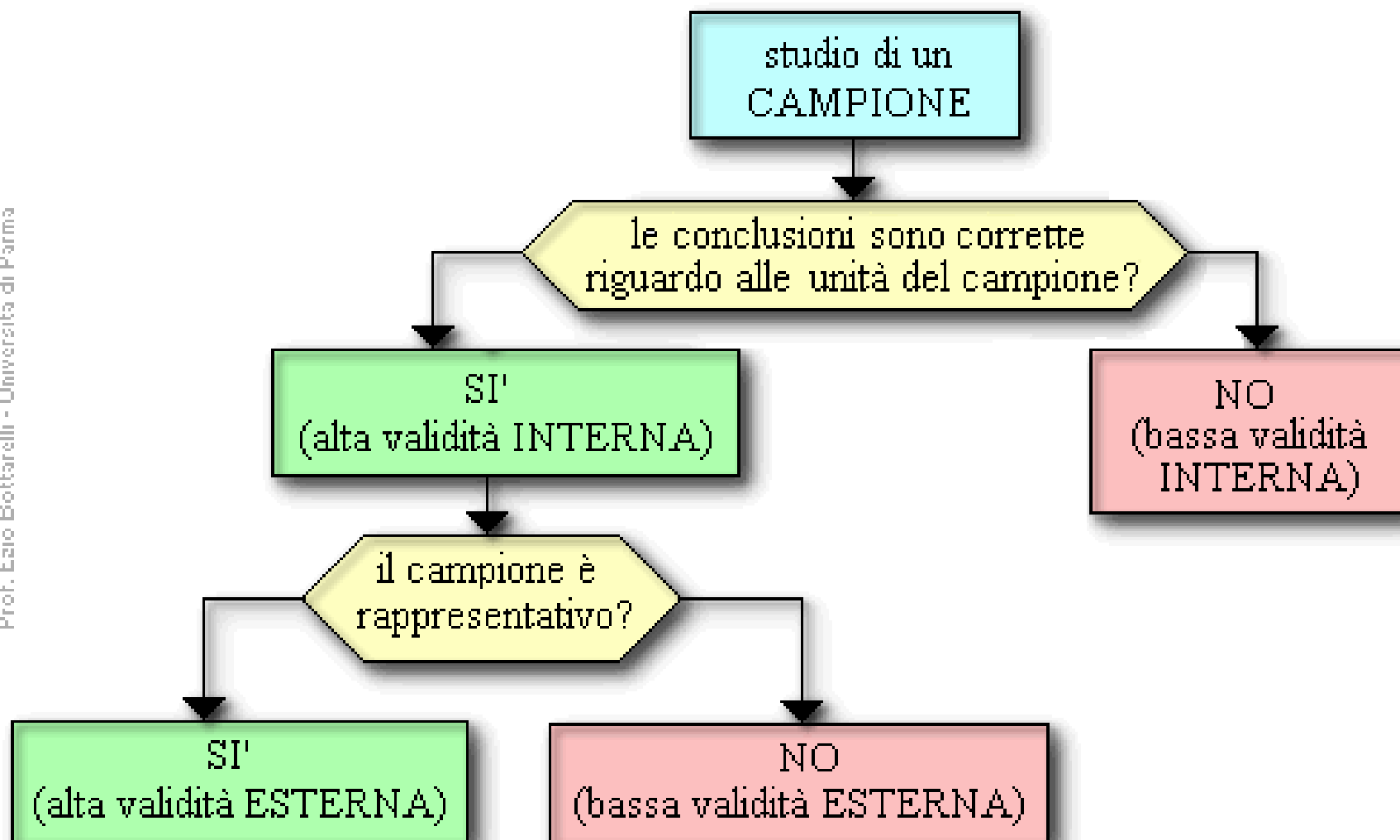
# Validità interna e validità esterna

- Immaginiamo di aver effettuato una indagine esaminando ciascuna unità che componeva il campione. A questo punto, analizzando al fine di trarne delle conclusioni i dati forniti dal campione, si pongono due domande fondamentali:
  - (1) le conclusioni sono corrette per i soggetti che compongono il campione?
  - (2) se sì, il campione rappresenta bene la popolazione da cui è stato estratto?
- La risposta a queste due domande deriva dai concetti di validità interna e di validità esterna di uno studio epidemiologico.



- La validità interna misura quanto i risultati di uno studio sono corretti per il campione di individui che sono stati studiati. Essa viene detta «interna» perché si applica alle condizioni del particolare gruppo di individui studiati, e non necessariamente a gli altri.
- La validità esterna è il grado di «generalizzabilità» delle conclusioni tratte da uno studio.





# L'importanza della definizione degli end-point

La definizione chiara degli end-point è essenziale per

- Esplicitare le finalità dello studio
- Giustificarne la plausibilità
- Consentire un'adeguata stima delle dimensioni del campione
- Valutare in modo non ambiguo i risultati dello studio
- Trarre adeguate conclusioni sulla loro rilevanza clinica



# L'importanza della definizione degli end-point

A seconda delle fasi di sviluppo di una tecnologia (sia essa un farmaco o un altro tipo di intervento), gli end-point devono essere in grado di misurare:

- Tossicità/tollerabilità
  - Effetti a breve termine
  - Effetti a lungo termine
  - Combinazione degli stessi
- } Su parametri clinici  
} Sul benessere fisico-funzionale  
} Sulla qualità della vita



# End points surrogati

*"Un end-point surrogato è una misura di laboratorio o un segno obiettivo usato come sostituto di un end-point clinicamente significativo, che misura direttamente le misure soggettive, le funzioni, o la sopravvivenza di un paziente"*

Food and Drug Administration

Un effetto su un end point surrogato non è di per sé di nessun valore per il paziente. Lo diventa solo se esso causa o predice un miglioramento nei risultati (es. minori infarti, ictus, o decessi).



# Criteri di selezione

## Studi esplicativi vs studi pragmatici

<i>Finalità</i>	Meccanismi fisiopat. Efficacia in condizioni ideali	Efficacia in condizioni reali
<i>Pazienti</i>	Altamente selezionati	Poco selezionati
<i>Centri</i>	Altamente specializzati	Anche non specializzati
<i>Dim. campione</i>	Piccole/Medie	Grandi
<i>Dati da raccogliere</i>	Molti	Relativamente pochi
<i>Costi/paziente</i>	Molto alti	Relativamente bassi
<i>Generalizzabilità</i>	<b>Bassa</b>	<b>Alta</b>



# Intention to treat analysis

- Si tratta di una strategia applicata nell'analisi di SCC che confronta i pazienti mantenendoli all'interno del gruppo a cui erano stati randomizzati, a prescindere da eventuali violazioni del protocollo, dal livello di compliance o dall'abbandono prematuro dello studio.
- Qualsiasi esclusione successiva alla randomizzazione potrebbe infatti rendere i gruppi messi a confronto non più comparabili.
- L'intention to treat analysis fornisce inoltre stime più realistiche del beneficio di un trattamento, perché tiene conto della non compliance (dovuta anche ad ADRs) e delle deviazioni dalle pratiche standard.





# Aspetti di uno studio che ne definiscono la generalizzabilità

- Descrizione dei criteri di selezione dei pazienti
- Informazioni sui pazienti non inclusi nello studio
- Descrizione dei regimi terapeutici
- Presentazione degli end-points principali
- Analisi statistica dei dati
- Presentazione di valutazioni retrospettive
- Discussione degli effetti collaterali dei trattamenti



# Good Clinical Practice: segnalazione di evento avverso

- Evento Avverso (AE)
  - “Qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento”
- Reazione Avversa da farmaci (ADR)
  - “Qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata”



# SUSAR

**(Suspected unexpected serious adverse reaction)**

- **Avversa Seria inattesa**

Una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (informazioni riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto)

Per tipologia

Per intensità

Per frequenza

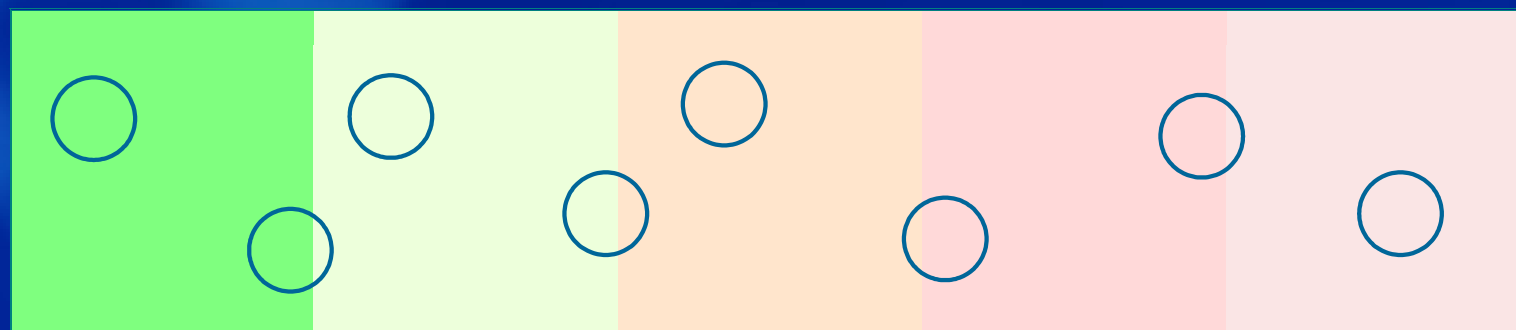


# Good Clinical Practice: definizione di evento avverso

- Evento Avverso Serio (SAE) o Reazione Avversa Seria (Serious ADR)
  - “Qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose:
    - ha esito nella morte,
    - mette in pericolo di vita,
    - richiede il ricovero in ospedale oppure il suo prolungamento,
    - porta a invalidità/incapacità persistente o significativa
    - comporta un’anomalia congenita/un difetto alla nascita



Molto frequente	Frequente	Infrequente	Raro	Molto raro
10%	1%	0,1%	0,01%	



# RCTS

## Farmacovigilanza



# Trasferibilità nella clinica dell'evidenza clinica

- Clinical research
  - Disease
  - Recovery, cure
  - Treatment
  - Hard variables, surrogate end-point
- Clinical practice
  - Patient, context
  - Quality of life, care
  - Management
  - Hard and soft variables, QALY



# Informazioni di farmacovigilanza: pre e post AIC

- **Dati accessibili: RCT**
  - epidemiologia della malattia
  - profilo pre-clinico di safety
  - ADRs emerse nei RCT ad un dato livello di potenza statistica
  - interazioni documentate
  - effetti di classe
- **Dati non accessibili: post-marketing**
  - missing pre-clinical data
  - teratogenicità / mutagenicità
  - ADRs non definite e interazioni



# Common Technical Document - CTD

- A partire dal luglio 2003 è in vigore il Common Technical Document (CTD), che costituisce il nuovo formato per la presentazione del dossier di registrazione delle specialità medicinali.
- Tale formato è obbligatorio per le procedure di registrazione centralizzate e di mutuo riconoscimento.
- Per le procedure nazionali ne viene raccomandato l'utilizzo.





- Il CTD comprende tutti i dati necessari per la registrazione di una specialità medicinale: qualità, tossicologia, efficacia clinica, etc. In questa presentazione vengono presi in considerazione unicamente gli aspetti che riguardano la sicurezza clinica.
- La sicurezza è una materia complessa. Chi si occupa di farmacovigilanza deve conoscere le possibilità e i limiti della valutazione della sicurezza nella fase pre-registrativa.
- Fino ad oggi la valutazione della sicurezza è stata demandata al post-marketing (farmacovigilanza).
- L'ampio spazio dedicato all'elaborazione dei dati di sicurezza richiesta dal CTD è una conferma della crescente importanza che le viene attribuita.



## ANALISI CRITICA DEI DATI CLINICI

- L'analisi critica dei dati presuppone dei criteri da seguire per presentare in modo organizzato i dati di sicurezza clinica, al fine di realizzare un'analisi scientificamente rigorosa.
- Il CTD non è soltanto una lista di dati ma presuppone un metodo di lavoro specifico.



## ANALISI CRITICA DEI DATI CLINICI

- *Clinical Overview*: deve fornire una breve discussione e interpretazione dei dati presentati nel clinical summary alla luce di ogni altra informazione rilevante, quale ad esempio i dati tossicologici o di qualità farmaceutica, che possono avere impatto sulla clinica.
- *Clinical Summary*: è un riassunto dettagliato e obiettivo dei dati clinici.



## CLINICAL OVERVIEW

- Deve contenere una valutazione del rapporto rischio/beneficio basata sugli studi clinici. Va inclusa un'interpretazione di come i dati di efficacia e sicurezza sostengano la dose e le indicazioni proposte e una valutazione di come il riassunto delle caratteristiche del prodotto, o altre misure, ottimizzeranno i benefici e gestiranno i rischi.
- Vanno indicati particolari problemi di efficacia o sicurezza incontrati nelle fasi di sviluppo e va spiegato come sono stati valutati e risolti.
- I problemi ancora presenti vanno descritti spiegando perché essi non costituiscano un ostacolo all'autorizzazione presentando contemporaneamente i piani per risolverli.



## CLINICAL OVERVIEW

- Giustifica le scelte fatte per il disegno degli studi, valuta la qualità e la conduzione, inclusa la compliance alla GCP.
- Descrive i risultati clinici, incluse le limitazioni quali: mancanza di farmaco di confronto, assenza di particolari popolazioni di pazienti, di studi in associazione o di obiettivi rilevanti per quel tipo di medicinale (solo end-points surrogati).



## OVERVIEW OF CLINICAL SAFETY

- Comprende la discussione del monitoraggio degli eventi avversi durante gli studi clinici sulla base della classe terapeutica e dei dati tossicologici: se i congeneri del medicinale in studio causano un allungamento dell'intervallo QT nell'uomo, o se nell'animale per la stessa sostanza risulta tale effetto, i dati di uno studio clinico che non prevedeva un ECG periodico sono discutibili ai fini della sicurezza.



## OVERVIEW OF CLINICAL SAFETY

- Eventi avversi gravi: vanno discussi sia la frequenza che il numero assoluto, compresi i casi fatali:

se su 1000 trattati osservo 2 eventi avversi e su 1000 controlli ne osservo 1, avrò un'incidenza nei trattati che è doppia rispetto ai controlli. In realtà nel gruppo trattati abbiamo un solo caso in più rispetto ai controlli. Se, al contrario, osservo 100 casi di un evento avverso nei trattati e 50 nei controlli, anche in questo caso avremo un'incidenza doppia, ma in questo caso nei trattati abbiamo 50 casi in più.



## OVERVIEW OF CLINICAL SAFETY

- Considera la differenza dell'incidenza nei diversi sottogruppi di una stessa popolazione: fattori etnici, peso corporeo, terapie o patologie concomitanti, metabolismo polimorfico.
- Valuta la correlazione degli eventi avversi alla dose e alla durata del trattamento (non è sempre presente, ad es. reazioni allergiche).
- Sicurezza a lungo termine.





## OVERVIEW OF CLINICAL SAFETY

- Metodologie per prevenire, attenuare o trattare gli eventi avversi: ad esempio indicare i sintomi precoci o quali parametri di laboratorio monitorare periodicamente.
- ES. sindrome di Lyell: sintomi prodromici, sospensione del trattamento e terapia specifica.



## OVERVIEW OF CLINICAL SAFETY

- Esperienza post-marketing: è un caso frequente che un farmaco sia commercializzato in altri Stati quando viene presentata la domanda di autorizzazione in Italia o nell'UE. Vanno indicati i segnali di sicurezza già eventualmente sollevati in seguito all'esperienza post-marketing e va spiegato come sono stati gestiti e risolti. In questo caso, se disponibili, vengono presentati i *periodic safety update reports*.



## RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

- Tiene conto di tutto quanto detto prima in rapporto all'efficacia del medicinale. In particolare, va considerato che non si verifichi la seguente situazione:
  - ✓ il farmaco tratta una patologia non fatale ma ha tossicità nota o potenzialmente grave ( ad esempio: cancerogenicità, teratogenicità, epatotossicità, effetto proaritmico, etc.).
  - ✓ L'uso terapeutico si basa su end points surrogati, mentre la tossicità è ben dimostrata.



## RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

- ✓ Un uso sicuro e/o efficace richiede una selezione dei pazienti e porta ad una popolazione utile molto limitata.
- ✓ sono necessari monitoraggi, anche strumentali, che richiedono una particolare specializzazione da parte del medico e/o complesse istruzioni per il paziente.

In tutti questi casi, il rapporto rischio/beneficio può essere negativo o l'uso del farmaco può essere giustificato solo in circostanze particolari che vanno motivate.



## SUMMARY OF CLINICAL SAFETY

- Riassunto dei dati di sicurezza rilevanti per la domanda di registrazione: ad esempio, i dati di sicurezza relativi alla popolazione a cui si intende somministrare il farmaco.
- La scelta dei dati deve tenere presente che la valutazione globale della sicurezza deve considerare dati provenienti da differenti fonti: studi tossicologici, effetti farmacologici di classe, studi controllati, o anche non controllati ma che generano segnali di sicurezza, studi clinici indirizzati a problematiche di sicurezza.



## SUMMARY OF CLINICAL SAFETY

- ABBIAMO 3 LIVELLI DI ANALISI
  - ✓ Esposizione dei pazienti
  - ✓ Eventi avversi frequenti
  - ✓ Eventi avversi gravi o particolarmente significativi



## SUMMARY OF CLINICAL SAFETY

- Esposizione dei pazienti:
  - ✓ Dose, via di somministrazione, durata terapia, numerosità.
  - ✓ Caratteristiche demografiche: età, sesso, razza (asiatica, nera e caucasica).  
Va sottolineato che se gruppi demografici specifici hanno avuto negli studi clinici un' esposizione diversa da quella globale, i dati vanno presentati in tabelle separate. Criteri di esclusione anche per eventuali caratteristiche speciali vanno descritti (patologie e medicinali concomitanti, gravità della patologia trattata).



## SUMMARY OF CLINICAL SAFETY

- Eventi avversi frequenti:
  - ✓ I principali fattori da analizzare sono il numero assoluto e l'incidenza degli eventi avversi rispetto ai gruppi di controllo.
  - ✓ Tali differenze vanno analizzate rispetto alla gravità, causalità e alla correlazione con la durata della terapia.





## SUMMARY OF CLINICAL SAFETY

- ✓ Se gli studi clinici da cui derivano i dati sono pochi, o coinvolgono popolazioni molto diverse tra di loro, è preferibile analizzarli separatamente. Al contrario, il raggruppamento dei dati può aumentare la precisione delle stime e la sensibilità nel rilevare le differenze. E' appropriato combinare soltanto i dati derivanti da studi clinici con disegno simile (dose, durata, metodo di rilevazione degli eventi avversi e popolazione).



## SUMMARY OF CLINICAL SAFETY

- ✓ Se l'incidenza di un evento avverso differisce sostanzialmente tra diversi studi, combinare i dati potrebbe causare una perdita di sensibilità.
- ✓ Ogni studio che presenti un profilo degli eventi avversi differente rispetto all'andamento dei dati deve essere analizzato separatamente.
- ✓ Se vengono identificate differenze tra i vari studi rispetto al profilo di sicurezza, devono essere discusse le possibili ragioni (es. differenze di popolazione o nel metodo di raccolta degli eventi avversi).
- ✓ La terminologia da usare dovrebbe essere quella MedDRA.



## SUMMARY OF CLINICAL SAFETY

- **Eventi avversi gravi e altri eventi significativi**  
comprese le alterazioni dei parametri di laboratorio  
Vanno analizzati separatamente per incidenza e causalità.  
Valgono, in generale, le stesse considerazioni fatte per gli  
eventi avversi frequenti. In particolare, va verificato se essi  
siano stati coinvolti nell' interruzione della terapia.  
In generale, un evento avverso va considerato insieme ad altri  
eventi simili riportati per la stessa classe d'organo. Ad esempio,  
casi di morte improvvisa cardiaca in pazienti trattati con un  
farmaco per il quale sono stati riportati prolungamenti del QT o  
sincopi, potrebbero essere correlati al trattamento.



## SUMMARY OF CLINICAL SAFETY

- Casi ad esito fatale:

I casi fatali vanno riportati separatamente distinguendo quelli imputabili alla malattia di base o ad altre cause. In entrambi i gruppi va considerato un eventuale aumento di incidenza rispetto ai controlli. Decessi per cause cardiache in una popolazione studiata per l'angina pectoris possono non essere segnali importanti di sicurezza in relazione al farmaco in esame, mentre anche singoli casi di morte per anemia aplastica, insufficienza epatica, possono essere segnali importanti.



# NUOVA LEGISLAZIONE COMUNITARIA REGOLAMENTO E DIRETTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

- Nuovo Regolamento (726/2004 EC)
- RegISTRAZIONI per procedura centralizzata: la nuova legislazione consente la possibilità di concedere autorizzazioni condizionate alla messa in atto di meccanismi di sorveglianza che garantiscano la sicurezza del medicinale. Esse sono ammesse solo se viene dimostrato un interesse della Comunità. Annualmente tali autorizzazioni vengono rivalutate (art 14 regolamento).
- Nuova Direttiva (2004/27/EC)
- RegISTRAZIONI per procedura di mutuo riconoscimento: la nuova legislazione prevede che in caso di arbitrato (autorità regolatoria o azienda richiedono intervento CPMP – Comitato per le Specialità Medicinali) l'autorizzazione può essere subordinata a condizioni che ne garantiscono l'uso sicuro ed efficace (art 31 direttiva 2004/ 27/EC).



# INFLIXIMAB: AUTORIZZAZIONE CON OBBLIGHI POST APPROVAZIONE

- Al momento della presentazione del dossier di tale medicinale gli studi non erano stati conclusi studi relativi all'efficacia e alla sicurezza a lungo termine. Il CPMP, tuttavia, nell'interesse dei pazienti e data la mancanza di valide alternative terapeutiche, decise di autorizzare ugualmente il farmaco, obbligando l'azienda a fornire periodicamente i nuovi dati derivanti dall'esperienza post marketing e dagli studi clinici in corso. Tali dati venivano rivalutati dal CPMP con cadenza annuale.
- Il limite di questa situazione, risolto con la nuova legislazione, consisteva nel fatto che l'autorizzazione non poteva essere sospesa in caso di semplice inadempienza, ma bisognava dimostrare che il rapporto rischio/beneficio è sfavorevole.



## PROSPETTIVE FUTURE

- Il nuovo formato per la presentazione del dossier di registrazione delle specialità medicinali pone la valutazione della sicurezza allo stesso livello di importanza dell'efficacia.
- La nuova legislazione, consentendo la possibilità dell'autorizzazione condizionata, richiederà un differente approccio per la valutazione della sicurezza, in quanto viene a cadere parzialmente la vecchia distinzione tra pre e post marketing.



Agenzia Italiana del Farmaco



## Farmacovigilanza

*Strumenti e metodi*



# Informazioni di farmacovigilanza: pre e post AIC

- *Dati accessibili: RCT*
  - *epidemiologia della malattia*
  - *profilo pre-clinico di safety*
  - *ADRs emerse nei RCT ad un dato livello di potenza statistica*
  - *interazioni documentate*
  - *effetti di classe*
- **Dati non accessibili: post-marketing**
  - **missing pre-clinical data**
  - **teratogenicità / mutagenicità**
  - **ADRs non definite e interazioni**



# EFFETTO COLLATERALE EVENTO AVVERSO

- **EFFETTO COLLATERALE:** Qualsiasi effetto non intenzionale di un farmaco che insorga alle dosi normalmente impiegate nell'uomo e che sia connesso alle proprietà del farmaco (es. secchezza delle fauci da anticolinergici o sonnolenza da antistaminici anti H1). Sono reazioni di tipo A.
- **EVENTO AVVERSO:** Qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un paziente o in un soggetto partecipante in una sperimentazione clinica al quale sia stato somministrato un prodotto farmaceutico e che non deve avere necessariamente una relazione causale con tale trattamento



# PROPOSTA DI EDWARDS ED ARONSON (2000)

- “An appreciably harmful or unpleasant reaction, resulting from an intervention related to the use of a medicinal product, which predicts hazard from future administration and warrants prevention or specific treatment, or alteration of dosage regimen, or withdrawal of the product”.
- **REAZIONE AVVERSA INASPETTATA:** Reazione avversa la cui natura e severità non è riportata nel foglietto illustrativo o nella autorizzazione alla commercializzazione del farmaco o che sia inattesa rispetto alle caratteristiche del farmaco stesso. Questa sotto-classificazione viene inclusa per facilitare la comprensione del tipo di reazione avversa. È questa la reazione più importante da comunicare ai centri di farmacovigilanza.



# Reazione Avversa Seria (Serious ADR)

“Qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose:

- ha esito nella morte,
- mette in pericolo di vita,
- richiede il ricovero in ospedale oppure il suo prolungamento,
- porta a invalidità/incapacità persistente o significativa
- comporta un'anomalia congenita/un difetto alla nascita



# Classificazione e definizioni delle ADRs

- Le reazioni avverse da farmaci sono multiformi, eterogenee e, spesso, anche inusitate, imprevedibili ed inaspettate.
- Possono essere, artificialmente, distinte in tre tipi:
  - A: attese, correlate all'azione farmacologica, frequenti, non gravi
  - B: bizzarre, non prevedibili, infrequenti, gravi
  - C: legate a terapie croniche, rare, serie
- I vari tipi differiscono non solo per le caratteristiche, ma anche per le difficoltà di identificazione e per i metodi più attendibili per identificarle



# CLASSIFICAZIONE PER TIPO

## A (dose-dipendenti)

- Relativamente frequenti
- Correlate al meccanismo d'azione del farmaco
- Prevedibili

Bassa mortalità

Es: sindrome serotonergica da SSRIs

## B (non dose-dipendenti)

- Rare
- Non correlate al meccanismo d'azione
- Imprevedibili

Elevata mortalità

Es: ipersensibilità alla penicillina

## C (dose- e tempo-dipendenti)

- Rare
- Legate al trattamento ripetuto

Es: soppressione dell'asse ipotalamo-  
ipofisi-surrene da corticosteroidi

# Reazioni avverse di tipo A

- Sono quelle più frequenti e vengono definite dall'OMS come effetti collaterali. Tendono ad essere piuttosto comuni, dose-dipendenti (più frequenti e gravi con le dosi più elevate), in gran parte prevedibili e spesso evitabili utilizzando dosaggi più appropriati (più bassi) per il singolo paziente. Esse possono rappresentare un eccesso dell'azione farmacologica principale (es. cefalea da nitroderivati, ipotensione da antipertensivi, secchezza delle fauci da antimuscarinici, parkinson da neurolettici) o di una attività farmacologica secondaria che il composto possiede (es. diarrea da penicilline, costipazione da morfina, attività anticolinergica degli antidepressivi triciclici).  
Sebbene la loro incidenza e morbilità sia elevata, raramente mettono in pericolo la vita del paziente. Le reazioni avverse di tipo A possono, di norma, essere riprodotte sperimentalmente e vengono spesso rilevate prima dell'immissione del farmaco nel mercato.



# Reazioni avverse di tipo A

- Tuttavia vi sono alcune condizioni che possono rendere difficile la loro identificazione quando:
- la reazione si manifesta solo in una minoranza di utilizzatori del farmaco;
- non vi è una stretta relazione con la dose;
- la reazione è banale e di scarsa importanza o di difficile riproduzione in animali da esperimento;
- può sembrare coincidente con altre cause (es. cefalea);
- il meccanismo non è chiaro.





# Reazioni avverse di tipo B

- Sono spesso di natura allergica, immunologica o idiosincrasica, insorgono solo in una minoranza di pazienti (es.  $< 1/1000$ ) e sono di norma inaspettate ed imprevedibili. Queste reazioni sono di solito gravi, hanno scarsa o nessuna relazione con la dose, non rappresentano una estensione dell'azione farmacologica e, per svariate ragioni, sono difficili da identificare.
- Prediligono alcuni organi: fegato (insufficienza epatica), apparato emopoietico (trombocitopenia, anemia emolitica, agranulocitosi, anemia aplastica) e cute (eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell).
- Nelle reazioni avverse di tipo B sono soprattutto la relazione temporale (assunzione del farmaco e comparsa dell'evento) e la bassa frequenza retrospettiva dell'evento osservato le ragioni principali che inducono a sospettare il farmaco quale causa della reazione.



# Segnalazione sospetta di ADR

- Il concetto di SOSPETTO:

Per le ADRs inattese di tipo B (generalmente gravi) il giudizio di causalità è molto difficile proprio per la tipologia di ADRs, che presentano delle manifestazioni cliniche generalmente NON CORRELATE all'azione farmacologica del medicinale.

Per queste reazioni gravi è importante segnalare in base al semplice sospetto (temporalità farmaco > ADR) e descrivere accuratamente le condizioni predisponenti e le terapie concomitanti, non per trovare cause alternative, ma per descrivere



## Reazioni avverse di tipo C

- I farmaci, specialmente quando assunti per periodi di tempo molto prolungati (alcuni anni o per il resto della vita), possono indurre nuove malattie o modificare l'incidenza di una malattia. Esempi di reazioni avverse di tipo C possono essere identificate con la possibile incidenza di tumori del seno indotta dai contraccettivi orali o con la relativa frequenza di complicazioni tromboemboliche con differenti contraccettivi orali. Questi eventi possono essere seri e relativamente comuni e possono influenzare significativamente la salute della popolazione. L'insorgenza tardiva della malattia può rendere difficile individuarla come una patologia farmaco-correlata.



# Reazioni avverse di tipo C

- La relazione temporale è assai spesso di nessun aiuto, così che può risultare impossibile provare o respingere il nesso di causalità.
- Se poi il farmaco è ampiamente usato ed il numero assoluto di pazienti affetti dalla patologia sospettata come reazione avversa è elevato, la frazione aggiuntiva di incidenza di malattia indotta dal farmaco potrebbe essere troppo piccola per permettere di provare (o respingere) il nesso di causalità.
- La valutazione a lungo termine dei benefici e dei danni causati dal trattamento delle malattie croniche richiede tempo e creazione di banche dati di morbidity e farmacoutilizzazione (PEM prescription evaluated monitoring).





# SEGNALAZIONE SPONTANEA DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

Svantaggi:

- Sottosegnalazione che dipende molto dalla sensibilità/atteggiamento degli operatori sanitari
- Variabile qualità del dato segnalato
- Mancanza di informazione sull'esposizione al farmaco
- Reazioni tardive possono essere perse
- Mancanza di un gruppo di controllo
- Possibili distorsioni da effetti trainanti



# La sotto-segnalazione o “under-reporting”

- La sotto-segnalazione o “under-reporting” è il fenomeno più comune di tutti i sistemi di segnalazione spontanea.
- Inman e Weber hanno analizzato le possibili ragioni del perché una ADR può non essere segnalata anche se ben riconosciuta e le ha definite come le “seven deadly sins”.
- Tuttavia le motivazioni possono variare da nazione a nazione, ma sembra chiaro a tutti che è necessario che venga inviata una appropriata risposta a ciascun segnalatore e che vengano prese serie misure per incoraggiare la segnalazione





# Quale livello ottimale di Segnalazioni?

- 300 segnalazioni anno/milione di abitanti;
- 30% di natura grave e provenienti da almeno il 10% dei medici.
- In queste condizioni la comunità può essere ragionevolmente sicura che ADR importanti siano identificate in un tempo ragionevolmente breve.
- In Italia 120 segnalazioni anno/milione di abitanti





# La segnalazione spontanea

- La segnalazione spontanea di una ADR può essere considerata come un classico sistema di segnale ed il suo scopo principale è quello di fornire in tempi rapidi l'allarme di un possibile rischio.
- La segnalazione spontanea di una ADR fatta da un operatore sanitario è di fatto la descrizione di un evento clinico non previsto e/o non desiderato, che ritiene che possa essere collegato al farmaco o ad i farmaci che vengono assunti.



# Safety Signals

- An apparent excess of adverse events associated with a product's use
  - a single well-documented case report may be viewed as a signal
  - preclinical findings
  - experience with other similar products in the class
- May be further assessed in terms of magnitude, population at risk, changes in risk over time, biological plausibility and other factors



# Safety Signals May Be...

- New unlabeled adverse events
- An observed increase in the severity or specificity of a labeled event
- An observed increase in the frequency of a labeled event
- New interactions
- Confusion with a product's name, packaging or use, either actual or potential



I quattro argomenti che rendono un segnale qualitativamente importante e che determineranno se verrà o meno ulteriormente studiato

1. *La forza della segnalazione*
2. *L'importanza clinica*
3. *La novità*
4. *La potenzialità*



- Come stabilire se l'evento osservato è stato causato effettivamente dal farmaco?



# Nesso di causalità

Le ragioni per cui un segnalatore può sospettare che un farmaco possa aver causato la reazione avversa possono essere diverse, fra cui una o più delle seguenti:

1. Associazione temporale. Esiste un intervallo di tempo plausibile fra l'assunzione del farmaco e l'insorgenza del possibile evento avverso.
2. Dechallenge. La sospensione del farmaco entro un lasso di tempo plausibile ha portato alla riduzione o alla scomparsa dell'evento avverso.
3. Dose-risposta. L'aumento della dose o la sua riduzione ha provocato un aumento della severità o una riduzione o la scomparsa dell'evento.



## Nesso di causalità

4. Rechallenge. L'eventuale nuova somministrazione del farmaco ha portato alla comparsa dello stesso evento avverso.
5. Meccanismo d'azione. Il meccanismo d'azione del farmaco può rendere ragione della comparsa dell'evento avverso.
6. Effetto di classe. L'evento avverso che si ritiene imputabile a quel farmaco è già stato descritto per farmaci della stessa classe (con lo stesso meccanismo d'azione).
7. Assenza di alternative. L'evento avverso non è spiegabile in base allo stato di malattia del paziente o in base ad altri farmaci assunti nel presente o nel passato.



# Nesso di causalità

- In relazione al nesso di causalità, una reazione avversa viene classificata come:
  - Certa
  - Probabile
  - Possibile
  - Improbabile
  - Sconosciuta
  - (non classificata o non classificabile)





# Criteria to consider for causality assessment

- positive rechallenge
- positive dechallenge (resolution upon stopping suspect drug, in absence of other intervention or treatment)
- known class effect
- biological plausibility
- lack of alternative explanation - concomitant drug or disease
- “typical” adverse drug reaction (low background rate)
- Dose response
- Lack of concomitant factors (clean subject eg. child)
- Consistency of time to onset eg. early for immediate hypersensitivity or long term for tumorigenesis
- High frequency of reported cases
- Similar findings in toxicity studies

Reference: Guidelines for preparing Core Clinical Safety Information on Drugs  
Report of CIOMS Working Group III, 1995



# CRITERI DI KARCH

- Certa = tutti i criteri soddisfatti
- Probabile = soddisfatti i criteri (1), (2), (3) e (4)
- Possibile = soddisfatti i criteri (1), (2), (3)
- Improbabile/sconosciuta

- (1) Reazione avversa già nota**
- (2) Intervallo temporale ragionevole**
- (3) Scomparsa della reazione avversa in seguito a sospensione o a riduzione di dosaggio del farmaco**
- (4) Nessuna possibile spiegazione alternativa**
- (5) Ricomparsa dei sintomi alla risomministrazione, oppure dimostrazione di livelli tossici del farmaco o di anomalie metaboliche farmaco-indotte**



# ALGORITMO DI HUTCHISON

Valutazione della probabilità di associazione causale  
con il farmaco in sospette reazioni avverse

**ELEMENTI**                      **A FAVORE**    **INCERTI**    **CONTRARI**

<b>Esperienza precedente</b>	<b>+1</b>	<b>0</b>	<b>-1</b>
<b>Cause alternative</b>	<b>+2</b>	<b>0</b>	<b>-1</b>
<b>Fattore temporale</b>	<b>+1</b>	<b>0</b>	<b>-2</b>
<b>Livelli di farmaco</b>	<b>+1</b>	<b>0</b>	<b>-1</b>
<b>Dechallenge</b>	<b>+1</b>	<b>0</b>	<b>-1</b>
<b>Rechallenge</b>	<b>+1</b>	<b>0</b>	<b>-1</b>
<b>Totale</b>	<b>+7</b>	<b>0</b>	<b>-7</b>

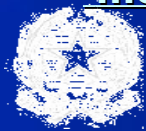
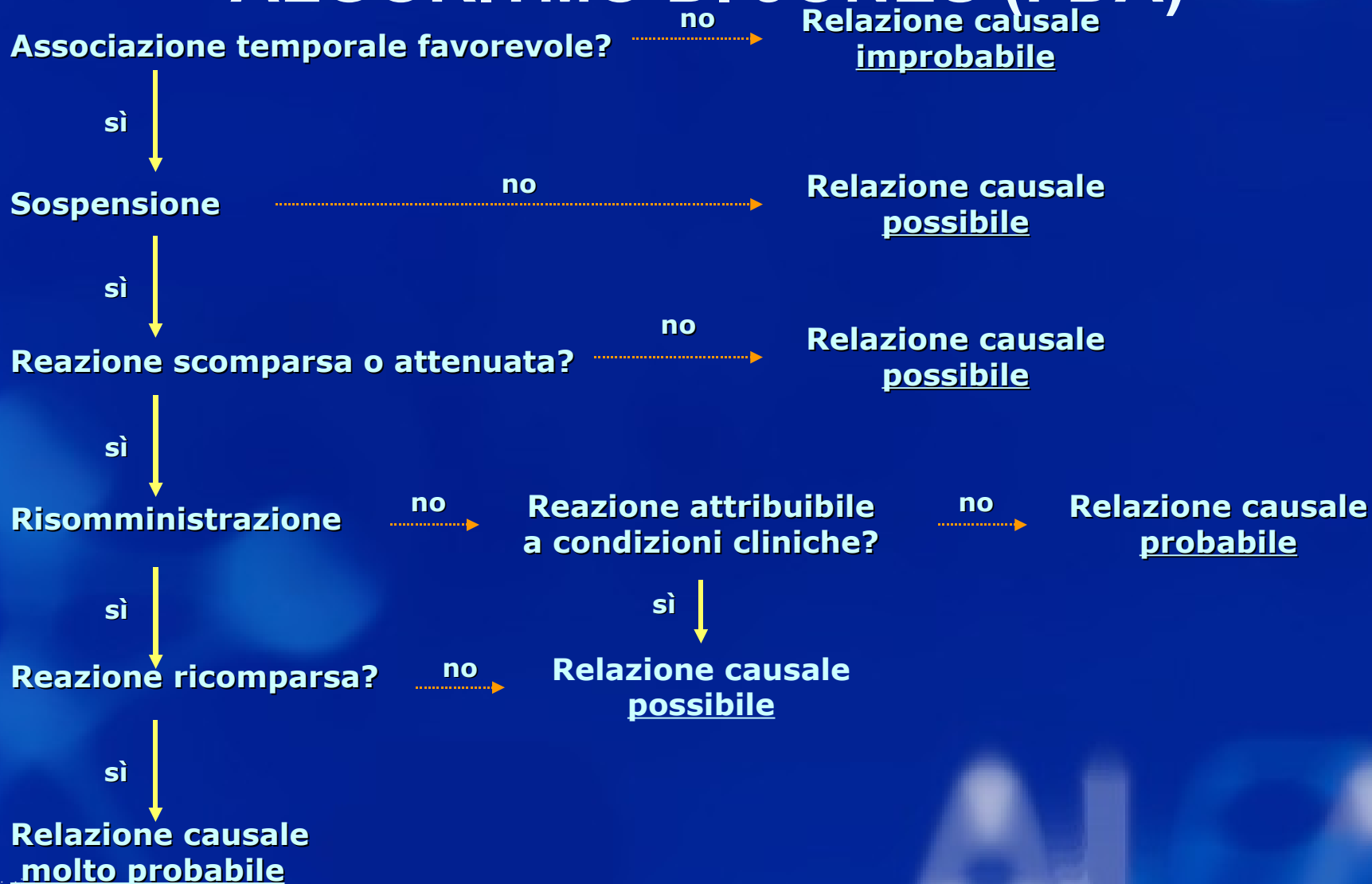
**Interpretazione: < 0 = improbabile**

**0-3 = possibile**

**4-5 = probabile**

**6-7 = certa**

# ALGORITMO DI JONES (FDA)



# ALGORITMO DI BEGAUD (1)

## Criteri cronologici (C)

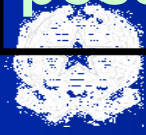
Latenza di comparsa	Molto suggestiva			Compatibile			Incompatibile
Rechallenge	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Dechallenge:							
- suggestivo	C <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>0</sub>
- non conclusivo	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>0</sub>
- non suggestivo	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>0</sub>



# ALGORITMO DI BEGAUD (2)

## Criteri semeiologici (S)

<b>Semeiologia</b>	<b>Molto suggestiva</b>			<b>Compatibile</b>		
<b>Esami di laboratorio</b>	L +	L 0	L -	L +	L 0	L -
<b>Altre possibili spiegazioni</b>						
<b>Assenti</b>	S 3	S 3	S 1	S 3	S 2	S 1
<b>Presenti o possibili</b>	S 3	S 2	S 1	S 3	S 1	S 1



# ALGORITMO DI BEGAUD (3)

## Imputabilità globale (I)

	S 1	S 2	S 3
C 0	<i>I 0</i>	<i>I 0</i>	<i>I 0</i>
C 1	<i>I 1</i>	<i>I 1</i>	<i>I 2</i>
C 2	<i>I 1</i>	<i>I 2</i>	<i>I 3</i>
C 3	<i>I 3</i>	<i>I 3</i>	<i>I 4</i>

*I*<sub>0</sub> : non correlata

*I*<sub>1</sub> : dubbia

*I*<sub>2</sub> : possibile

*I*<sub>3</sub> : probabile

*I*<sub>4</sub> : certa



  
Agenzia Italiana del Farmaco



**D.Lgs 95/2003**  
**Normativa Comunitaria di riferimento**

*Rivisitazione completa del  
decreto legislativo 44/97 nata  
dalla necessità di recepire la  
direttiva 2000/38 CE*



# Sistema di Farmacovigilanza europeo

- Finalità: tutela della salute pubblica
- Struttura: network per condivisione rapida ed approfondita di ogni *safety information* disponibile
- Attività:
  - ✓ **Armonizzazione comunicazioni sulla sicurezza dei medicinali**
  - ✓ **Modifica degli SPC**
  - ✓ **Sospensione /revoca AIC**



# D.Lgs 95/2003

- **Oggetto**: disposto normativo unico, con la rivisitazione della disciplina relativa alla farmacovigilanza
- **Scopo**: ottimizzare la sorveglianza delle reazioni avverse ai medicinali
- **Approfondimento** della conoscenza e diffusione della cultura sulla materia tra gli operatori sanitari
- Positività della **valenza culturale** e scientifica della segnalazione spontanea



# D.Lgs 95/2003

## gli elementi di novità/ 1

- IERI
- Obbligatorietà della segnalazione per ogni sospetta reazione avversa
- OGGI
- Segnalazione come elemento di conoscenza, per comunicare:
  - **Le reazioni avverse gravi e/o inattese per farmaci già in commercio**
  - **Tutte le reazioni avverse per i farmaci di recente introduzione, i vaccini e farmaci specificamente sottoposti a monitoraggio intensivo**



# Responsabile di farmacovigilanza

- **Assicura la qualità dei dati delle schede**
  - **Gestisce il flusso dei dati nella rete nazionale di farmacovigilanza**
  - **Provvede all'aggiornamento e controllo dati in rete**
  - **Cura il *follow-up* e la richieste delle relazioni cliniche**
  - **Esplica attività di *feed-back* con i medici segnalatori**
  - **Provvede alla diffusione delle informazioni all'interno della sua struttura e all'espletamento di tutte le attività inerenti alla farmacovigilanza**
- Rappresenta l'unico interlocutore tra segnalatore ed azienda farmaceutica**



# Tipi ed esempi di studi di farmacoutilizzazione



## STUDI ESPLICATIVI

Esaminano l'eziologia, le cause, l'efficacia, utilizzando la strategia dei confronti

### Studi sperimentali

Valutano l'efficacia di interventi terapeutici, educativi, amministrativi

Esempi:  
Sperimentazioni cliniche controllate

### Studi osservazionali

Ricercano cause, eziologie, predittori, diagnosi migliori

Esempi:  
Studi caso-controllo  
Studi di coorte  
Studi trasversali

## STUDI DESCRITTIVI

Documentano e comunicano esperienze: idee, programmi, trattamenti, eventi inusuali, osservazioni.  
Danno il via alla ricerca esplicativa

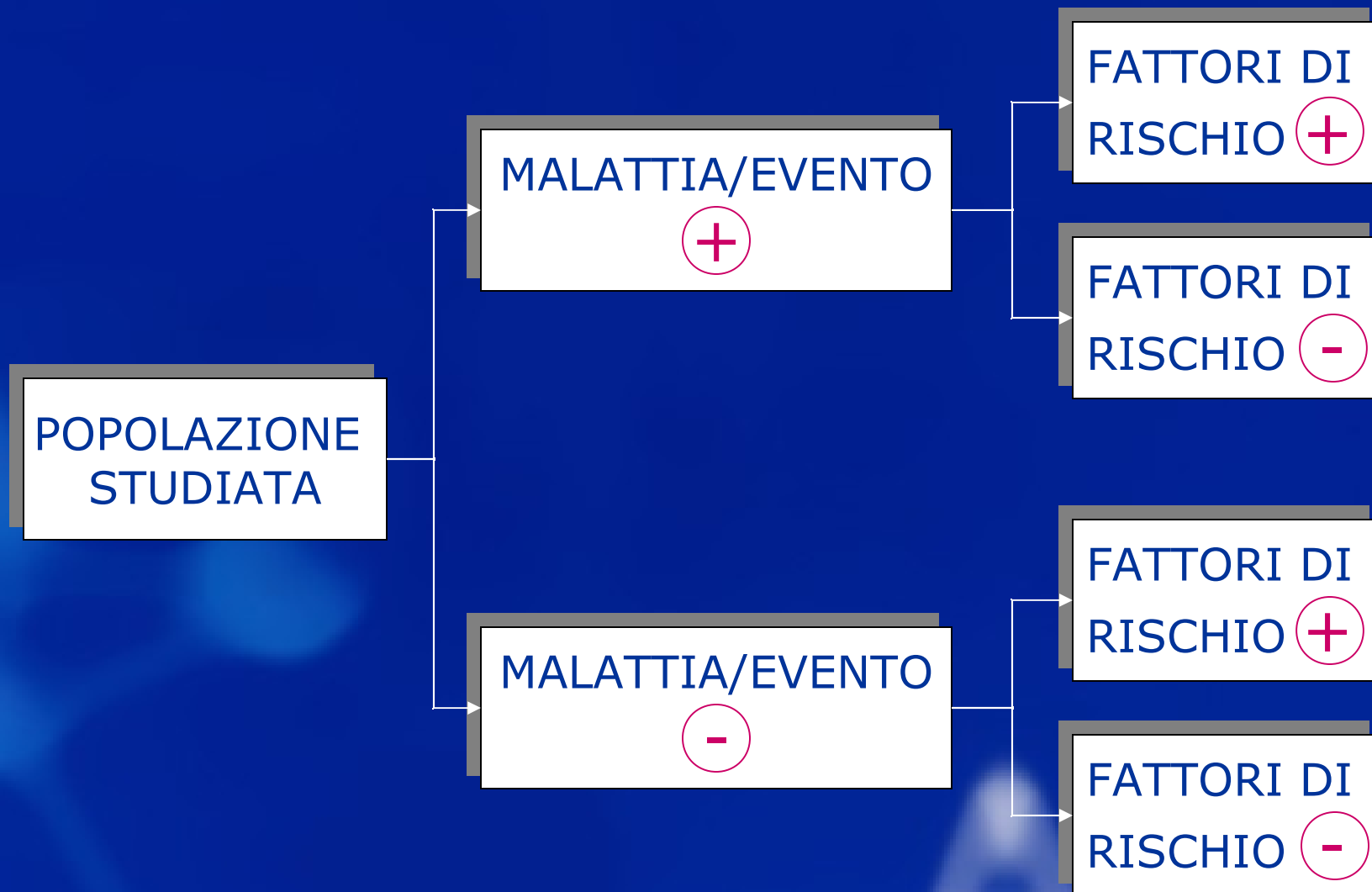
Esempi:  
Case report  
Descrizione di serie di casi  
Studi su popolazioni

## Uno studio descrittivo...

- ... ha l'obiettivo di identificare un fenomeno, descriverlo, misurarne la frequenza e/o studiarne lo sviluppo e la distribuzione in differenti sottogruppi della popolazione, ma non quello di stabilire la causa o i determinanti del fenomeno studiato.



# Disegno trasversale





# Studi descrittivi studio trasversale (studio di prevalenza)

- Può essere usato per misurare:
  - La prevalenza di una malattia o di un evento nella popolazione
  - La prevalenza di esposizione a un fattore di rischio, per es. l'uso di un farmaco



# Studi descrittivi studio trasversale (continua)

- Per definizione, non c'è né follow-up né analisi di eventi precedenti
- Tuttavia è possibile studiare l'associazione tra un evento e una caratteristica della popolazione (per es. una esposizione)
- Però, l'assenza di analisi temporale esposizione/evento può portare a errori di interpretazione, tipo causalità rovesciata



# Disegno longitudinale



PRESENTE

FUTURO

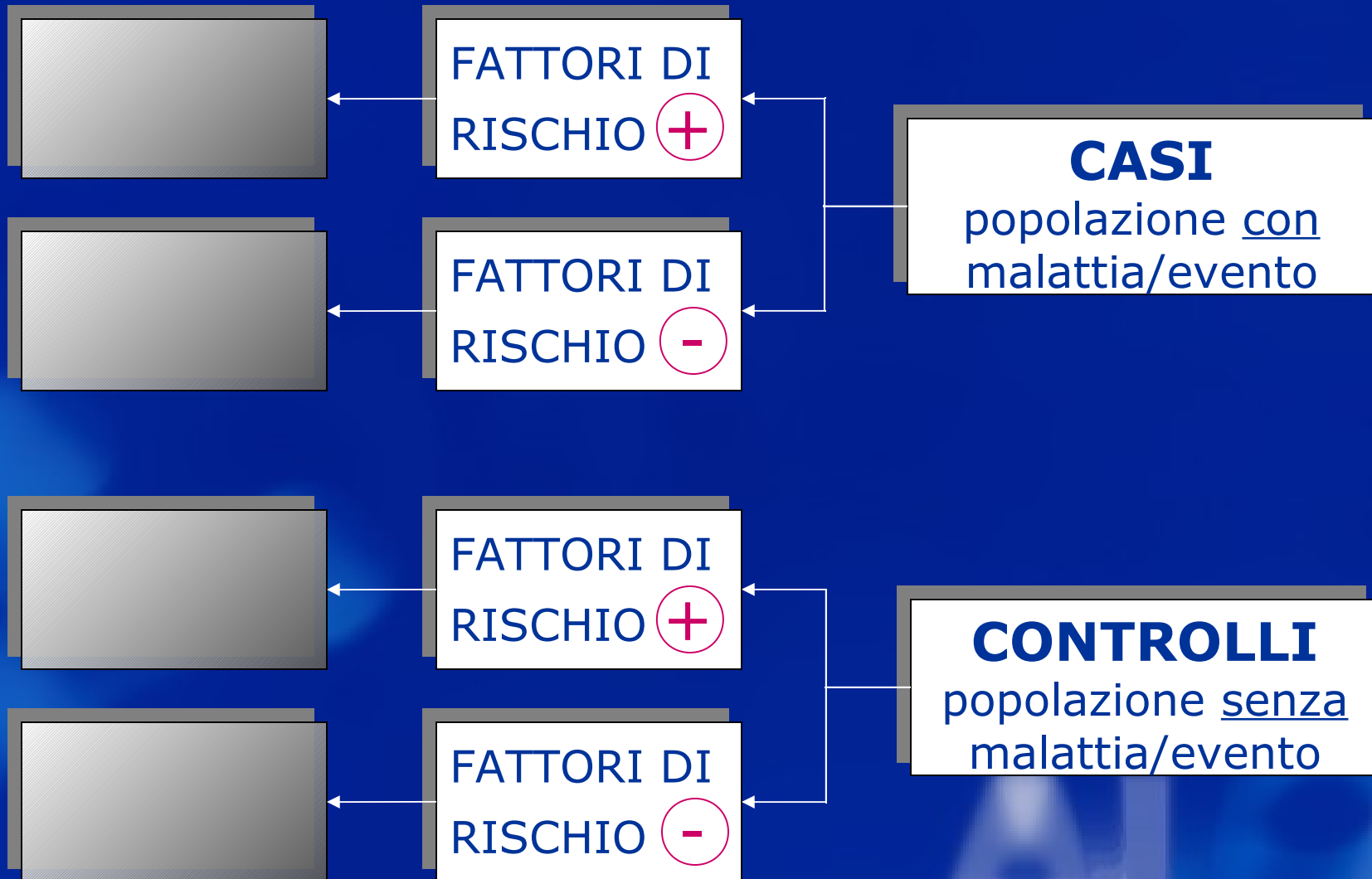
Firenze, 26/11/2004

# Studi analitici

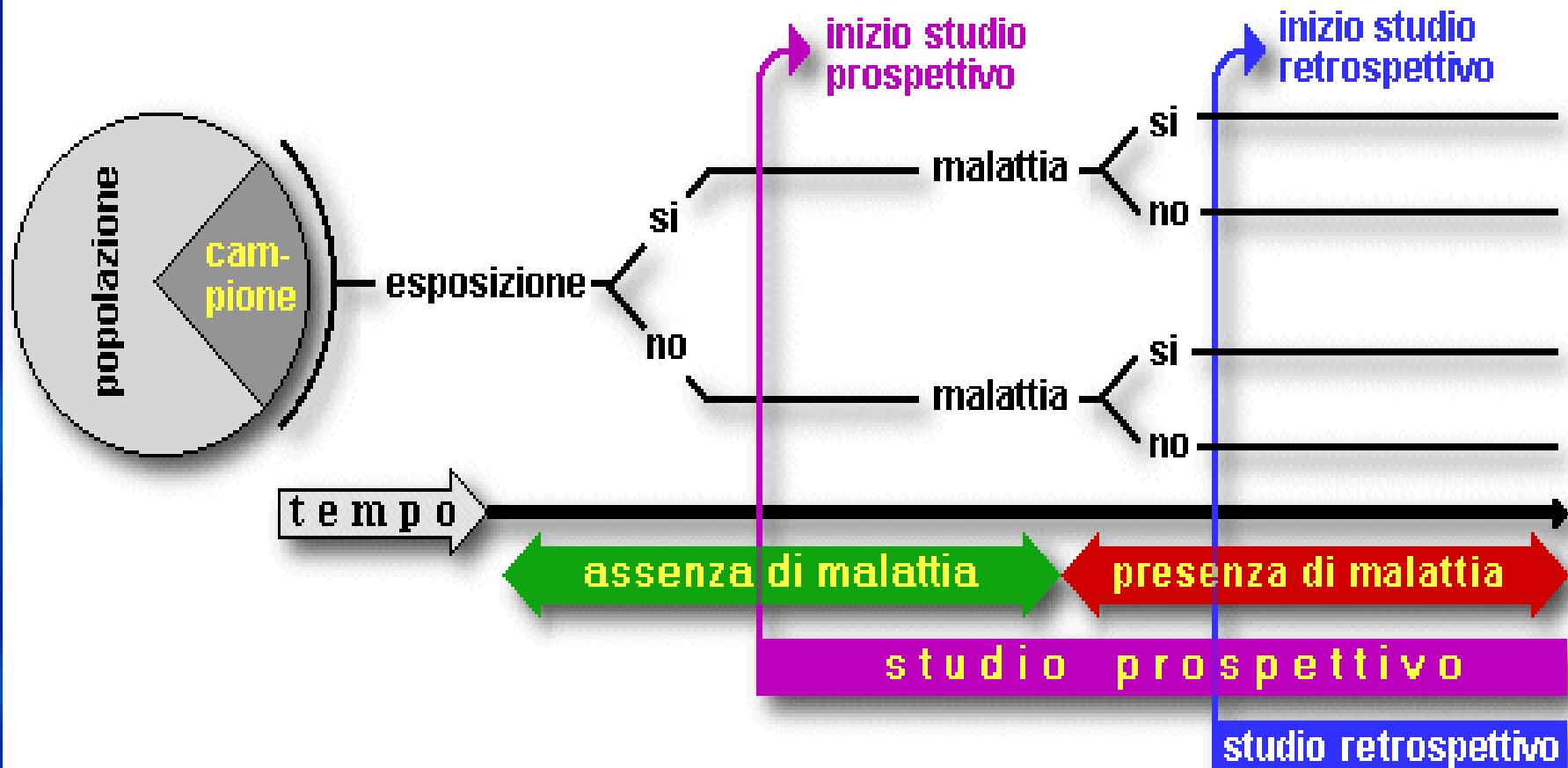
- **Studio caso-controllo**
- **Studio di coorte**



# Disegno caso-controllo



Schema delle differenze fra studi prospettivi e retrospettivi in rapporto al tempo di osservazione



## Studio caso-controllo

parte  da

**Evento**

**Studio  
di  
coorte**

parte  
  
da

**Fattore  
in  
studio**

	Presente (casi)	Assente (controlli)
Presente (esposti)	a	b
Assente (non esposti)	c	d

Studi caso-controllo e di coorte



# Studi caso-controllo e di coorte

## schema temporale





# Vantaggi e svantaggi dei disegni utilizzati nella ricerca clinica

## Sperimentazione clinica controllata

- L'unico disegno in grado di controllare i confondenti noti e ignoti
- Molto costoso
- Artificioso
- Difficile da organizzare
- Obiezioni etiche

(continua)



# Vantaggi e svantaggi dei disegni utilizzati nella ricerca clinica

## Studio di coorte

- **Può studiare più esiti**
- **Può studiare esposizioni non comuni**
- **Ha un ridotto bias di selezione**
- **Fornisce dati di incidenza**
- **Costoso**
- **Possibile distorsione dei dati di esito**
- **Può richiedere anni per il completamento**

**(continua)**



# Vantaggi e svantaggi dei disegni utilizzati nella ricerca clinica

## **Studio caso-controllo**

- **Può studiare più fattori**
- **Può studiare affezioni non comuni**
- **Facile e rapido da organizzare**
- **Poco costoso**
- **Problematica la scelta dei controlli**
- **Possibile distorsione dei dati di esposizione**

**(continua)**




## Il rischio relativo ...

- ... è un fattore di moltiplicazione (del rischio di base) associato a una esposizione

si calcola dividendo il rischio misurato in una popolazione esposta (rischio assoluto) per quello calcolato in una popolazione del tutto simile ma non esposta (rischio di riferimento)



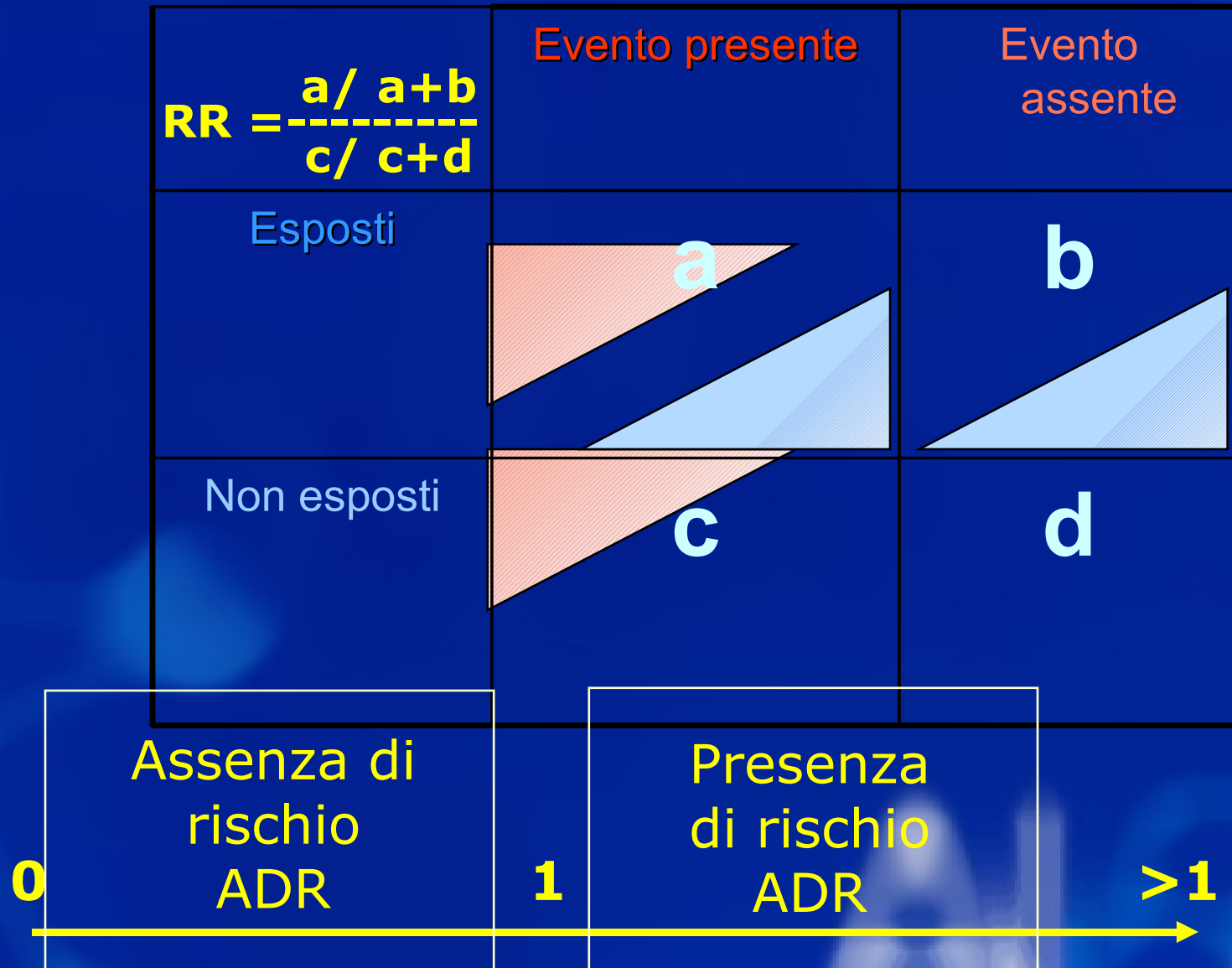
	sì malattia	no malattia	
sì esposizione	a	b	a+b
no esposizione	c	d	c+d
	a+c	b+d	



Si confronta il tasso di *incidenza* (comparsa) della malattia tra gli esposti [ $a/(a+b)$ ] e i non esposti [ $c/(c+d)$ ] (confronto fra *righe*)  $\Rightarrow$  Rischio relativo (RR) ed il relativo intervallo di confidenza (CI 95%). Se CI 95%  $>1$ , l'esposizione è un fattore di rischio, se comprende 1 è ininfluente, se è  $<1$  è un fattore di protezione.



# Una tabella di contingenza



## Il rischio assoluto: RA

... incidenza dell'evento nel gruppo considerato  
(esposti e non esposti)

## La riduzione del rischio assoluto: RRA

... riduzione proporzionale del rischio tra i  
componenti del gruppo esposto rispetto ai  
non esposti

Si calcola su una tabella di contingenza:

$$\mathbf{RRA} = (c/c+d) - (a/a+b)$$



## L'Odds Ratio...

... è un'approssimazione del rischio relativo quando non si dispone del denominatore

Si calcola su una tabella di contingenza:

$$\mathbf{OR = (a/c) / (b/d) = ad/bc}$$

La riduzione del rischio relativo: RRR

... riduzione proporzionale del rischio tra i componenti del gruppo esposto rispetto ai non esposti

Si calcola su una tabella di contingenza:

$$\mathbf{RRR = \frac{(c/c+d) - (a/a+b)}{(c/c+d)}}$$





# Presentazione dei risultati ed INTERPRETAZIONE

Rischio di ictus in una persona in base all'età ed ad altri fattori di rischio è 0.25% senza trattamento farmacologico =  $c/c+d$

Rischio di ictus in una persona in base all'età ed ad altri fattori di rischio è 0.20% con trattamento farmacologico =  $a/a+b$

La riduzione del rischio relativo:  
 $RRR = (25\% - 20\%) / 25\% = 20\%$

La riduzione del rischio assoluto:  
 $RRA = (25\% - 20\%) = 5\%$



# Le possibili relazioni tra esposizione e malattia

(tratto da *Begaud. Dictionary of Pharmacoepidemiology 2000*)

**Causalità diretta  
(fattore singolo)**

ESPOSIZIONE → MALATTIA

**Causalità multifattoriale**

ESPOSIZIONE A  
ESPOSIZIONE B  
ESPOSIZIONE J

→  
→  
→

MALATTIA

**Modifica dell'effetto  
(interazione)**

*Modificatore dell'effetto*

↓

ESPOSIZIONE → MALATTIA

**Confondimento**

*Confondente*

↙ ↘

ESPOSIZIONE ..... MALATTIA



# Tipi di studio descrittivi sull'uso dei farmaci

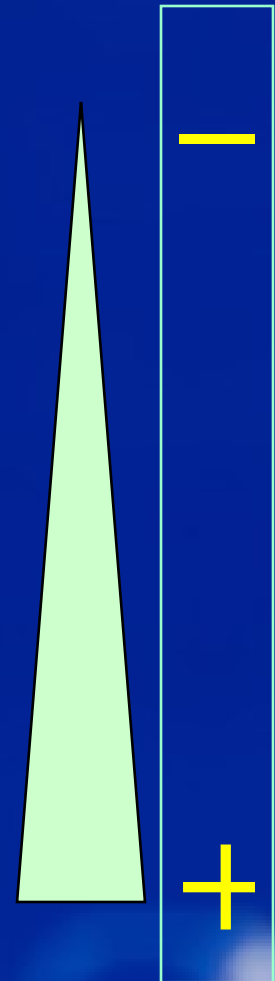
**Statistiche di consumo dei farmaci**

**Studi di prevalenza d'uso**

**Studi sui profili prescrittivi dei medici**

**Studi di appropriatezza d'uso**

**Studio sugli indicatori di qualità prescrittiva**



# Uno studio di farmaco-prescrizione...

- ... descrive qualitativamente e quantitativamente la popolazione di medici che prescrivono un dato farmaco (o classe di farmaci) e/o la frequenza, le ragioni e le condizioni (dosaggio, durata, istruzioni, sorveglianza) di tale prescrizione. Per essere valido, deve essere soltanto osservazionale.



# Uno studio di farmaco-utilizzazione ...

- ... descrive qualitativamente e quantitativamente la popolazione di utilizzatori di un dato farmaco (o classe di farmaci) e/o le condizioni del suo uso (indicazioni, dosaggio, durata, trattamenti precedenti o associati, compliance). Per essere valido, deve essere soltanto osservazionale.



# TIPOLOGIA DEI DATI DI PRESCRIZIONE

- banche dati amministrative
- studi campionari su gruppi di medici/assistiti



## CARATTERISTICHE DEI DATI DI PRESCRIZIONE DA BANCHE DATI AMMINISTRATIVE

- relativi all'intera popolazione (rappresentatività)
- oggettivi
- facili da reperire
- informazioni dettagliate su farmaco, medico, paziente (singola ricetta)
- 
- nessuna informazione diretta su diagnosi, posologia, durata del trattamento
- nessuna informazione sull'efficacia del trattamento
- solo farmaci rimborsati SSN



## CARATTERISTICHE DEI DATI DI PRESCRIZIONE DA STUDI CAMPIONARI SU GRUPPI DI MEDICI/ASSISTITI

- informazione diretta su diagnosi, posologia, durata del trattamento
- informazione su motivazioni della prescrizione
- informazione su rapporto casi trattati/non trattati
- 
- non oggettivi (riferiti dal medico o dal paziente)
- problemi di rappresentatività (campionamento, selezione medici partecipanti)
- nessuna informazione oggettiva sull'efficacia del trattamento





# COSA CHIEDERE AI DATI (cosa possono dire i dati?)

- **Quanto**
- **Cosa**
- **Variabilità**
  - **confronti tra distretti sanitari**
  - **confronti internazionali**
  - **confronti tra medici**
- **Appropriatezza della prescrizione**



# LA CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI

## A natomica T erapeutica C himica

### articolata in 5 livelli

- 1° livello - gruppo anatomico principale
- 2° livello - gruppo terapeutico principale
- 3° livello - sottogruppo terapeutico
- 4° livello - sottogruppo terapeutico /chimico
- 5° livello - sottogruppo chimico (sostanza)

N	Sistema nervoso
05	Psicolettici
B	Ansiolitici
A	Derivati benzodiazepinici
01	Diazepam



# UNITÀ DI MISURA DEL CONSUMO DI FARMACI

**D**efined **D**aily **D**ose

(dose definita giornaliera)

unità tecnica di misura stabilita dal  
**WHO International Working Group on  
Drug Statistics Methodology**

**Definizione:** dose media del farmaco assunta giornalmente  
per l'indicazione principale in un paziente adulto



# Fonti per l'assegnazione delle DDD

A . Dosaggi suggeriti dai produttori e approvati dagli organismi nazionali di registrazione dei farmaci

B . Informazioni su dose realmente prescritta dai medici in campioni di popolazione (PDD , Prescribed Daily Dose )

C . Equipotenza con altri farmaci dello stesso gruppo farmacologico

La DDD deriva dalla valutazione complessiva di A , B e C .

**La DDD non va considerata un “valore esatto”, ma un compromesso internazionale basato sulla documentazione disponibile**



# PERCHÉ ESPRIMERE I DATI IN DDD

I DATI DI PRESCRIZIONE SONO ESPRESI COME GIORNATE DI TERAPIA; PERCIÒ SI POSSONO CONFRONTARE:

- confezioni diverse dello stesso farmaco contenenti un diverso numero di unità posologiche
- farmaci diversi con indicazioni simili (es. ranitidina vs omeprazolo)
- gruppi di farmaci diversi
- dati di diverse nazioni



# Uso della DDD negli studi di farmacoutilizzazione

i dati di prescrizione della medicina generale (territorio) si esprimono in

**DDD/1000 abitanti/die**

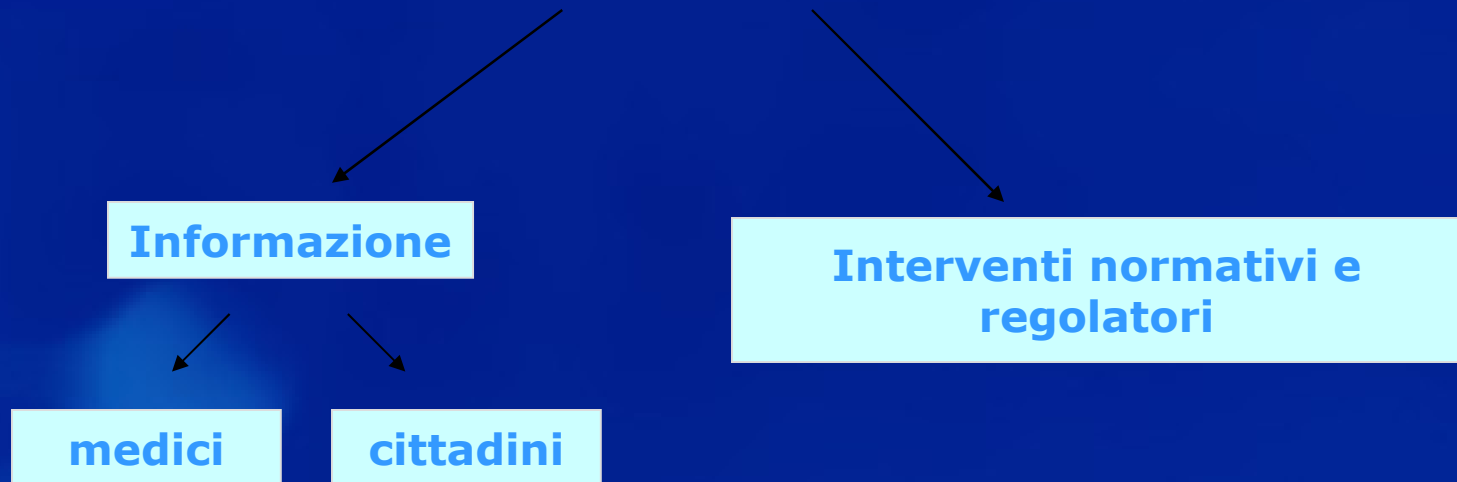
i dati di consumo ospedalieri si esprimono in

**DDD/100 giornate di degenza**



# dalla sorveglianza agli interventi MINISTERO DELLA SALUTE

**OSSERVATORIO NAZIONALE SULL'IMPIEGO DEI MEDICINALI**



# dalla sorveglianza agli interventi REGIONI





# dalla sorveglianza agli interventi AZIENDE SANITARIE / DISTRETTI

