



**AZIENDA OSPEDALIERA "OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD"  
UOC FARMACIA**

# La disciplina della Farmacovigilanza

13 novembre 2017

**Dott. Stefano Bianchi  
Direttore UOC Farmacia  
Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord  
Stefano.bianchi@ospedalimarchenord.it**

# Le fasi della sperimentazione clinica

Da  
 Professione ·  
 Cultura e  
 pratica del  
 medico  
 d'oggi • Anno  
 XII numero 1  
 • 2004

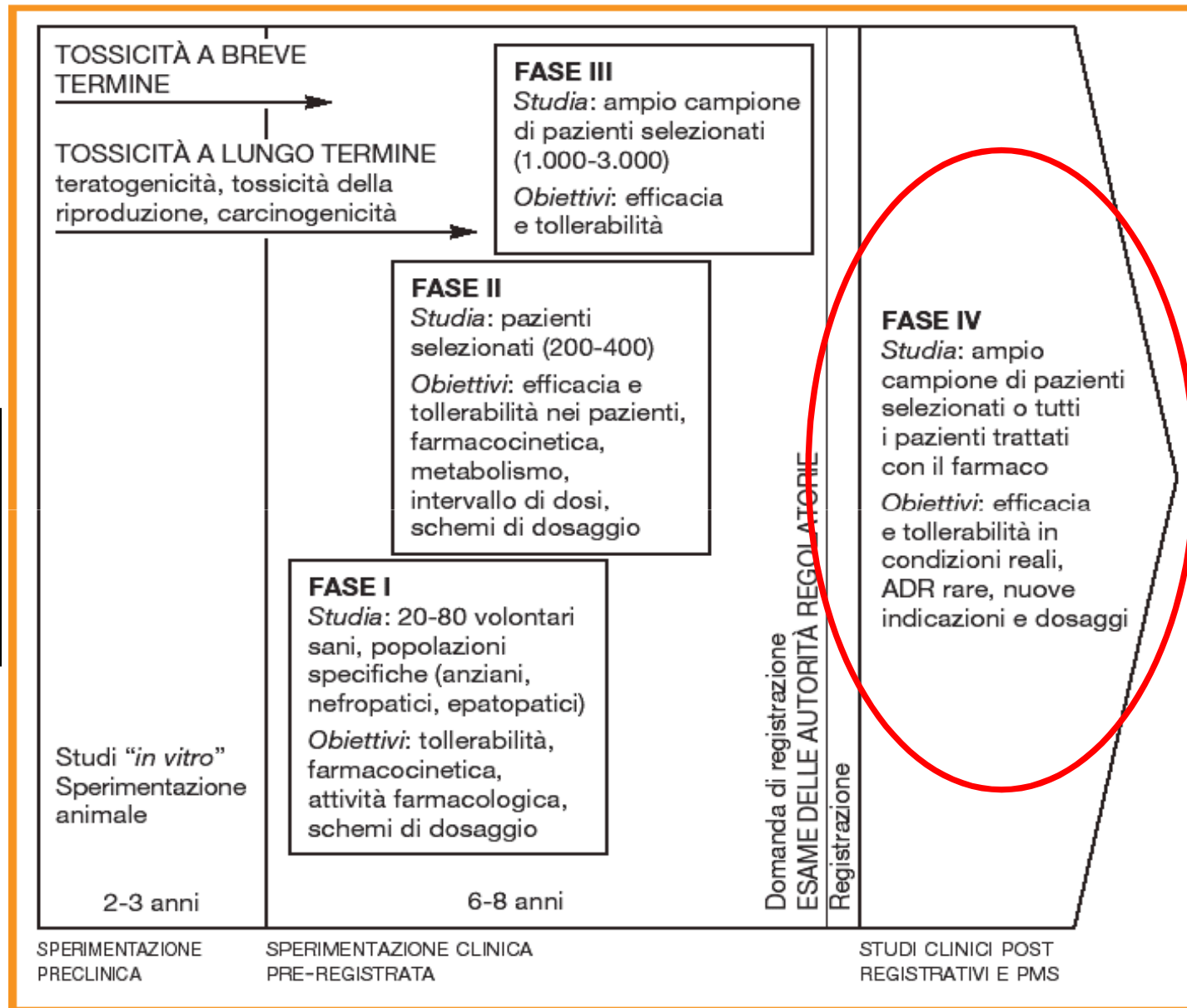


Fig. 1 Schema riassuntivo delle fasi di sviluppo di un farmaco

**Numero di pazienti che sarebbero necessari per avere 95% di probabilità di individuare uno, due o tre casi di reazioni avverse in base alle sottoindicate incidenze di detta reazione. I numeri si riferiscono ad un evento avverso di cui non si abbia conoscenza dell'incidenza**

<b>Reazione avversa con una incidenza attesa di:</b>	<b>Numero di pazienti che debbono essere osservati per individuare uno, due o tre casi di reazioni avverse</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>1 su 100</b>	<b>300</b>	<b>480</b>	<b>650</b>
<b>1 su 200</b>	<b>600</b>	<b>960</b>	<b>1300</b>
<b>1 su 1000</b>	<b>3000</b>	<b>4800</b>	<b>6500</b>
<b>1 su 2000</b>	<b>6000</b>	<b>9600</b>	<b>13000</b>
<b>1 su 10000</b>	<b>30000</b>	<b>48000</b>	<b>65000</b>

# Principali obiettivi della farmacovigilanza

- identificare le **ADR non note** e stimare la loro incidenza
- migliorare ed aumentare le informazioni sulle **ADR note**, quantificando l'incidenza sia delle gravi che delle non gravi
- confrontare il **rapporto rischio-beneficio** del farmaco rispetto ad altri per la stessa indicazione o rispetto ad altri trattamenti
- **comunicare il rischio** in modo da migliorare la pratica terapeutica

# Il difficile riconoscimento delle ADR nella popolazione Pediatrica

I bambini più piccoli hanno mezzi più limitati per comunicare il proprio disagio

- **Capacità** dei caregiver di **riconoscere** cambiamenti nella pelle, nel comportamento, nel pianto inconsolabile, insonnia.
- La **limitata capacità verbale** di un bambino porta a non essere sicuri che la medicina abbia avuto effetto



Importanza di fornire **chiare indicazioni su come monitorare il bambino** in seguito all'uso di un farmaco



Difficoltà di individuare ADR → basso numero di segnalazioni

# Regolamento Europeo sui medicinali ad uso pediatrico (26/01/2007)

## Obiettivo

Migliorare la salute dei bambini nell'UE:

- Facilitando lo sviluppo e la disponibilità di medicinali per i bambini dalla nascita ai 18 anni,
- Garantendo che i medicinali per uso pediatrico siano di qualità elevata, siano oggetto di una ricerca etica e autorizzati in modo appropriato,
- Migliorando la disponibilità di informazioni sull'impiego di farmaci per i bambini,

## Senza:

- Sottoporre i bambini a prove inutili,
- Ritardare l'autorizzazione di medicinali prodotti per uso negli adulti.

## Per i medicinali non autorizzati nell'UE prima del 26 luglio 2008:

### PIP = Pediatric Investigation Plan

Piano di sviluppo di un farmaco, che include i tempi e le misure proposte per generare i dati a supporto di un'indicazione pediatrica, con un formulazione adatta, in tutte le fasce d'età pediatrica.

Approvato da:



PDCO = Paediatric Committee

Il PDCO, istituito presso l'Agenzia nel 2007, è un comitato scientifico multidisciplinare, responsabile della valutazione e dell'approvazione dei PIP.

## L'impatto delle ADR (1)

Cause	Numero di morti (1994)
Malattie cardiovascolari	743.460
Tumori	529.904
Stroke	150.108
Malattie polmonari	101.077
Incidenti	90.523
<b>ADR</b>	<b>76.000 (106.000)</b>
Polmoniti	75.719
Diabete	53.894

*JAMA. 1998 Apr 15;279(15):1200-5.*



# Cos' è la farmacovigilanza?

Insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le **migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci** permettendo così l'adozione delle misure opportune e in tal modo assicurare che i **farmaci disponibili sul mercato** presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un **rapporto rischio-beneficio favorevole per la popolazione**.

(Allegato 1, D.Lvo 95/2003)



## FARMACOVIGILANZA PASSIVA

*raccoglie eventi  
spontaneamente  
segnalati*



## FARMACOVIGILANZA ATTIVA

*raccoglie eventi  
attivamente indagati*

**Tabella 1** – Studi di monitoraggio intensivo post-marketing proposti dal Ministero della Salute.

STUDIO	Classe di farmaci e patologia	Inizio; durata N° pazienti	Popolazione in trattamento	Caratteristiche degli studi	Obiettivi e risultati
IMPROVE	Interferone + ribavirina Epatite C	1999 2 anni 7.340 pz	Pazienti affetti da epatite cronica C mai trattati o con recidiva dopo il primo trattamento con IFN	Studio osservazionale multicentrico	Valutare la risposta terapeutica e la tollerabilità: non emerge un profilo rischio/beneficio diverso dall'atteso
CRONOS	Anticolinesterasici Demenza di Alzheimer	2000 2 anni 1/2 40.000 pz	Pazienti affetti da DA di grado lieve o moderato	Studio osservazionale multicentrico in Unità di Valutazione individuate dalle regioni	Monitoraggio prospettico della terapia, e valutazione del profilo di "sicurezza attribuibile" al farmaco nei reali contesti di utilizzazione
ANTARES	Anti – TNF $\alpha$ etanercept e infliximab Artrite reumatoide	2001 2 anni 1.892 pz	Artrite reumatoide in fase attiva non rispondente ad altre terapie	Studio osservazionale in centri ospedalieri individuati dalle regioni	Valutazione dell'efficacia e tollerabilità e dell'adeguatezza della rete assistenziale
Glitazoni	Rosiglitazone e tioglitazone Diabete mellito tipo 2	2000 >1 anno 1/2 2.000 pz x studio	Diabete mellito tipo 2 in pazienti con insufficiente controllo metabolico	Due protocolli prospettici di verifica dell'appropriatezza d'impiego e della <i>safety</i>	Valutazione del rischio cardiovascolare e del tasso di morbilità/mortalità in terapia combinata con sulfaniluree o metformina; appropriatezza d'impiego
Synercid® Linezolid®	Quinupristin-dalfopristin; linezolid Infezioni nosocomiali severe	> 1 anno 150 pz 200 pz	Pazienti ospedalizzati con infezioni da Gram+ severe e resistenti	Osservazionale multicentrico in setting ospedaliero	Studio delle resistenze batteriche, criteri della scelta terapeutica, tossicità venosa e tollerabilità



**SIFO**

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

---

## Report finale dello studio

*CINECA Consorzio Interuniversitario – Dipartimento SISS*

**23/09/2016**

**I dati fanno riferimento al congelamento DB del 18/07/2016**

**Eritropoietine biosimilari vs originator: modalità di utilizzo e valutazione  
comparativa dei dati di sicurezza nella pratica clinica quotidiana in nefrologia.  
(ESA-SIFO)**

ALLEGATO TECNICO PER PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA FINANZIABILI  
ATTRAVERSO I FONDI FV 2012, 2013 e 2014  
(Accordo Stato – Regioni - Province Autonome del 30 marzo 2017)

---

**TITOLO DEL PROGETTO** Monitoraggio, rilevazione, valutazione, ed informazione dell'appropriatezza prescrittiva , della riconciliazione e delle interazioni farmacologiche tra farmaci prescritti dopo visita o dimissione ospedaliera.

# Esempi storici di danni da farmaci: la talidomide

- La **Talidomide** fu commercializzata nel 1957 in Germania, come sedativo ipnotico dopo una sperimentazione clinica su 300 pz e successivamente fu utilizzata su molte donne gravide in 50 paesi.
- Molte donne l'assunsero nella finestra teratogena, tra il 34° e il 50° giorno dal concepimento. Il farmaco causa un incompleto sviluppo degli arti. Nel mondo sono nati più di 10.000 bambini focomelici.
- Il medico australiano McBride sospettò la relazione causale tra farmaco e alterazione congenita.
- Uno studio caso controllo confermò che il RR di sviluppare focomelia era 2000:1 (20% negli esposti vs 0,01% nei non esposti)
- Il farmaco fu ritirato nel 1961. Ora è stato reintrodotta per l'utilizzo antitumorale poiché lo stesso meccanismo può arrestare la crescita angiogenica.

<b>Esempi di farmaci ritirati dal commercio per motivi di sicurezza</b>				
Principio attivo	Anno AIC <sup>1</sup>	Anno del ritiro	Motivo del ritiro	Anni sul mercato
Talidomide	1957	1961	Teratogenicità	5
Benoxaprofene	1980	1961	Epatotossicità	2
Suprofen	1980	1986	Nefrotossicità	6
Nomifensina	1976	1986	Anemia emolitica	10
Practololo	1970	1976	Sindrome oculomucocutanea	6
Triazolam	1979	1991	Depressione, amnesia	12
Temafloxacin	1992	1992	Tossicità epatica, anemia emolitica	4 mesi
Flosequin	1992	1993	Aumento mortalità	1
Fenfluramina	1973	1997	Valvulopatia cardiaca	25
Terfenadina	1985	1997	Aritmie ventricolari, interazioni	12
Mibefradil	1997	1998	Interazioni farmacologiche	1
Grepafloxacin	1997	1999	Prolungamento dell'intervallo QT	2
Astemizolo	1988	1999	Tossicità cardiovascolare	11
Cisapride	1993	2000	Aritmie	7
Fenilpropanolamina	1959	2000	Ictus emorragico	41
Troglitazone	1996	2000	Tossicità epatica	4
Rapacuronio Bromuro	1999	2001	Broncospasmo	2
Cerivastatina	1999	2001	Rabdomiolisi	2
Benzbromarone	1976	2003	Tossicità epatica	27
Rofecoxib	1999	2004	Tossicità cardiovascolare	5
Valdecoxib	2001	2005	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee	4
Parecoxib	2002	2005	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee	3
Veralipride	1979	2007	Disturbi extrapiramidali, disturbi	28

**150 farmaci ritirati negli ultimi 40 anni (3-4/anno) per motivi di sicurezza**

Tratto da "Reazioni avverse a farmaci - Sospetto e diagnosi" - Caputi, De Ponti, Pagliaro - Raffaello Cortina Editore

## Ampliamento della definizione di ADR

**Reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche**

**Vecchia definizione**



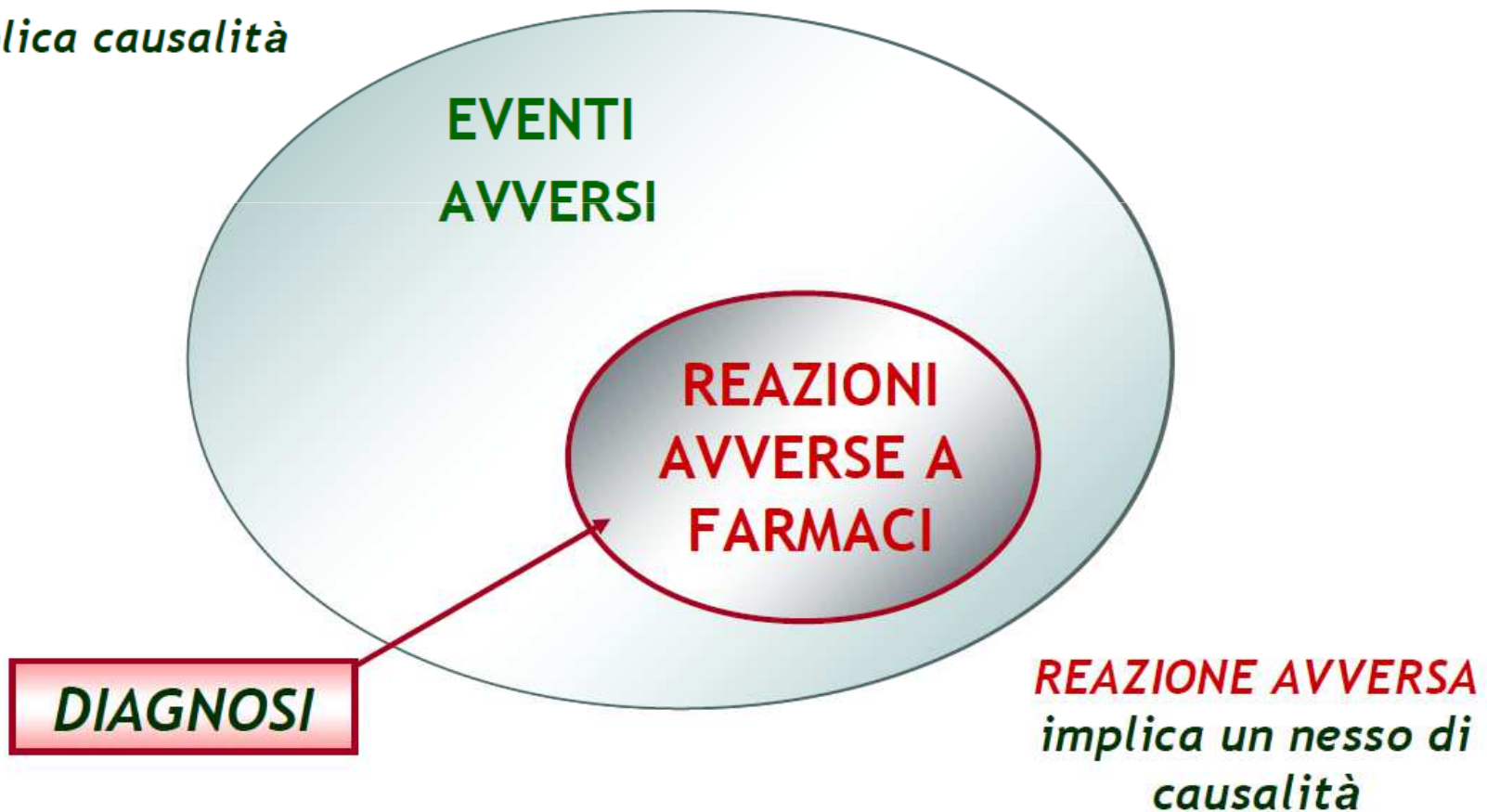
**Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale**

- **conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio (on-label)**
- **agli errori terapeutici**
- **agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso il sovradosaggio, l'uso improprio, l'abuso del medicinale,**
- **all'esposizione per motivi professionali.**

**Nuova definizione**

**EVENTO AVVERSO** “qualsiasi avvenimento sfavorevole che si verifica in concomitanza temporale con un trattamento farmacologico senza tuttavia implicare un nesso causale con la terapia”

**EVENTO AVVERSO**  
non implica causalità



**DIAGNOSI**

**REAZIONE AVVERSA**  
implica un nesso di  
causalità



Evento avverso



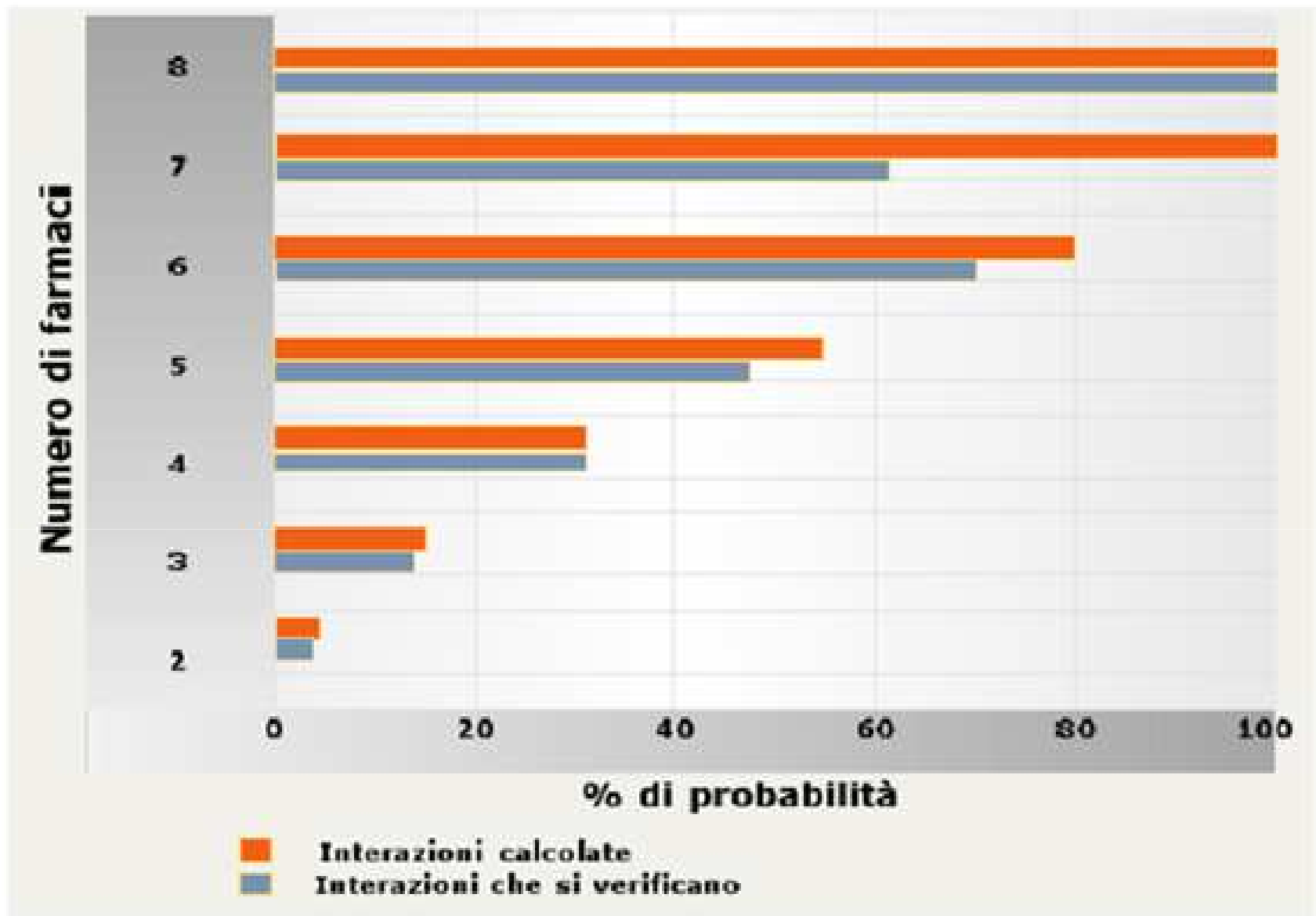
Reazione avversa

**Causality assessment**

# Causality assessment

## Algoritmi decisionali

1. **AD**-ADRIAN
2. **Aust**-Australian
3. **By**-Bayesiano
4. **B**-Blanc
5. **Ca**-Castle
6. **Co**-Cornelli
7. **CPMP**- Syst. ABO
8. **D**-Dangoumau
9. **Em**-Emanuelli
10. **Ev**-Evreux
11. **HM**-Hoskins & Maninno
12. **HS**-Hsu-Stoll
13. **I**-Irey
14. **Ja**-Jain
15. **Jo**-Jones
16. **KL**-Karch & Lasagna
17. **Ki**-Kitaguchi
18. **Kr**-Kramer
19. **La**-Lagier
20. **Lu**-Loupi
21. **N**-Naranjo
22. **WHO**
23. **R**-RUCAM
24. **Ru**-Ruskin
25. **St**-Stephens
26. **Sk**-Stricker
27. **T**-Taiwan
28. **V**-Venulet
29. **W**-Weber
30. **Wi** – Wiholm



Delafuente JC. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48:133-143

# Novità dalle agenzie sanitarie mondiali

The screenshot shows a web browser window with the URL <https://www.gov.uk/drug-safety-update/sglt2-inhibitors-updated-advice-on-the-risk-of-diabetic-ketoacidosis>. The page features the GOV.UK logo and a search bar. The main heading is "SGLT2 inhibitors: updated advice on the risk of diabetic ketoacidosis". Below the heading, it states the source as the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, published on 18 April 2016, in the therapeutic area of Endocrinology, diabetology and metabolism. The key message is: "Test for raised ketones in patients with ketoacidosis symptoms, even if plasma glucose levels are near-normal." A sidebar on the left contains links for "Reports of diabetic acidosis", "Risk factors", "SGLT2 inhibitors - medicines in this class", and "Further information". The main content area includes "Advice for healthcare professionals:" followed by a paragraph and a bulleted list of instructions.

**Drug Safety Update**  
**SGLT2 inhibitors: updated advice on the risk of diabetic ketoacidosis**

From: [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency](#)  
Published: 18 April 2016  
Therapeutic area: [Endocrinology, diabetology and metabolism](#)

Test for raised ketones in patients with ketoacidosis symptoms, even if plasma glucose levels are near-normal.

[Reports of diabetic acidosis](#)  
[Risk factors](#)  
[SGLT2 inhibitors - medicines in this class](#)  
[Further information](#)

Advice for healthcare professionals:

When treating patients who are taking a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor (canagliflozin, dapagliflozin, or empagliflozin):

- inform them of the signs and symptoms of diabetic ketoacidosis (DKA) – see below – and advise them to seek immediate medical advice if they develop any of these
- discuss the risk factors for DKA with patients (see below)
- discontinue treatment with the SGLT2 inhibitor immediately if DKA is suspected or diagnosed
- do not restart treatment with any SGLT2 inhibitor in patients who experienced DKA during use, unless another cause for DKA was identified and resolved
- interrupt treatment with the SGLT2 inhibitor in patients who are

✓ Gli inibitori del cotrasportatore renale sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin (in monoterapia o in associazione a metformina) sono autorizzati per il trattamento del diabete di tipo II.

✓ Nei pazienti esposti a questi nuovi farmaci sono stati segnalati casi gravi di chetoacidosi diabetica, che in alcuni casi ha determinato anche il decesso del paziente. La revisione di sicurezza eseguita dall'EMA ha concluso che questo effetto collaterale è da considerarsi raro (colpisce tra 1 su 1000 e 1 su 10.000 pazienti).

- ✓ Tuttavia, al servizio sanitario britannico, a febbraio 2016 risultano pervenute 118 segnalazioni (yellow card) di chetoacidosi diabetica da inibitori SGLT21. In diversi casi, i livelli di glucosio nel sangue erano solo moderatamente elevati (ad esempio  $<14\text{mmol / L}$ ), quindi con una presentazione atipica di chetoacidosi, che potrebbe aver anche ritardato la diagnosi e il conseguente trattamento.
- ✓ La prima raccomandazione è quindi quella di informare i pazienti circa i segni e sintomi di chetoacidosi diabetica (rapida perdita di peso, nausea o vomito, mal di stomaco, respirazione profonda e rapida, sonnolenza, odore dolce al respiro, sapore dolce o metallico in bocca, ecc.). Gran parte di questi casi si sono verificati durante i primi 2 mesi di trattamento e anche dopo poco tempo dalla sospensione della terapia.

- ✓ L'EMA, nel suo comunicato, ha altresì evidenziato che molti casi si sono verificati in pazienti con diabete di tipo I, per i quali il trattamento non è indicato (uso off-label).
- ✓ Il meccanismo d'azione con cui si manifesta chetoacidosi diabetica da questi farmaci non è noto, tuttavia esistono dei fattori di rischio che devono essere tenuti presenti, come ad esempio bassa funzionalità delle cellule beta (ad esempio, pazienti con diabete di tipo 2 che hanno bassi livelli di peptide C o una storia di pancreatite), condizioni che portano a scarsa assunzione di cibo o grave disidratazione, improvvisa riduzione di insulina, incremento del fabbisogno insulinico a causa di una malattia acuta, interventi chirurgici e abuso di alcool.

## Implicazioni pratiche

Nei pazienti esposti a questi farmaci, si raccomanda di informarli dei segni e dei sintomi della chetoacidosi diabetica, di sospendere il trattamento con l'inibitore SGLT2 immediatamente se si sospetti la reazione avversa, di non riavviare il trattamento con qualsiasi inibitore SGLT2 nei pazienti che hanno sperimentato chetoacidosi diabetica da questi farmaci, di interrompere il trattamento con l'inibitore SGLT2 in pazienti che sono ricoverati in ospedale per un intervento chirurgico per o gravi malattie acute, di segnalare le sospette reazioni avverse alle autorità sanitarie competenti.





Text size: [A](#) [A](#) [A](#)

Site-wide search  [GO](#)

[Search document library](#)

Follow us: [Twitter](#) [RSS](#) [YouTube](#)

**News and press release archive**

[Committee meeting highlights](#)

[Calendar](#)

[Public consultations](#)

[Statistics](#)

[What's new](#)

[Press contacts](#)

[Logo and visual identity](#)

[Leaflets](#)

[RSS feeds](#)

[Newsletters](#)

[Social media](#)

[Disease areas](#)

Home > News and Events > News and press release archive

## EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

**Press release**

26/02/2016

### EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes

#### Healthcare professionals should be aware of possible atypical cases

The European Medicines Agency (EMA) has confirmed recommendations<sup>1</sup> to minimise the risk of diabetic ketoacidosis in patients taking SGLT2 inhibitors (a class of type 2 diabetes medicines).

Diabetic ketoacidosis is a serious complication of diabetes caused by low insulin levels. Rare cases of this condition, including life-threatening ones, have occurred in patients taking SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes and a number of these cases have been atypical, with patients not having blood sugar levels as high as expected.

An atypical presentation of diabetic ketoacidosis can delay diagnosis and treatment. Healthcare professionals should therefore consider the possibility of ketoacidosis in patients taking SGLT2 inhibitors who have symptoms consistent with the condition even if blood sugar levels are not high.

#### Related information

[SGLT2 inhibitors: Article 20 procedures](#)

#### Related content

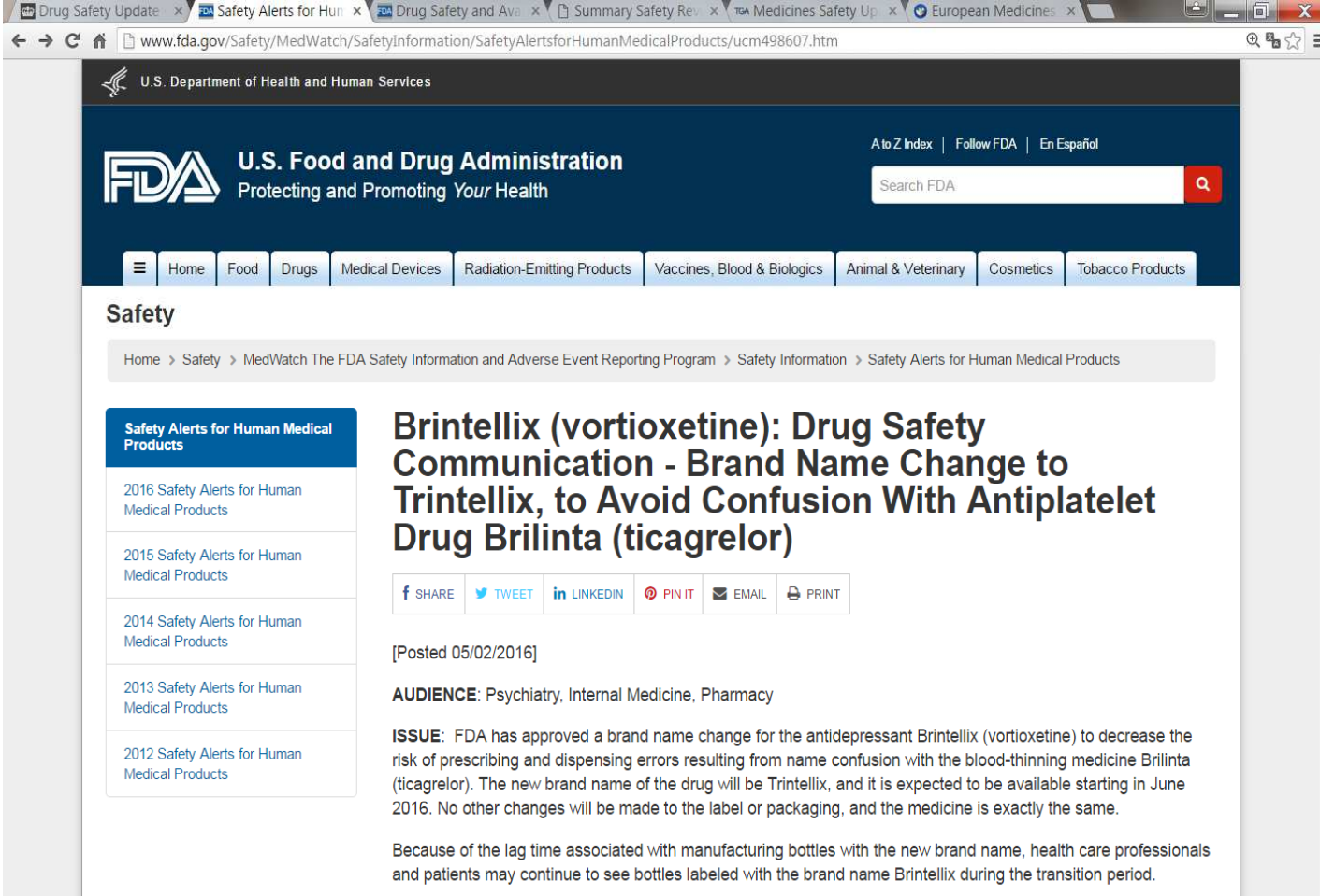
[Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\) 22-25 February 2016 \(26/02/2016\)](#)

#### Contact point:

Monika Benstetter  
Tel. +44 (0)20 3660 8427  
E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)  
Follow us on Twitter [@EMA\\_News](#)

# Novità dalle agenzie sanitarie mondiali 2

## Due casi di farmaci *LASA*



The screenshot shows the FDA website's 'Safety Alerts for Human Medical Products' page. The main heading is 'Brintellix (vortioxetine): Drug Safety Communication - Brand Name Change to Trintellix, to Avoid Confusion With Antiplatelet Drug Brilinta (ticagrelor)'. The page includes a sidebar with links to safety alerts from 2012 to 2016, a social media sharing section, and a detailed 'ISSUE' section explaining the brand name change to reduce prescribing and dispensing errors. The 'AUDIENCE' is listed as Psychiatry, Internal Medicine, and Pharmacy. The post is dated 05/02/2016.

U.S. Department of Health and Human Services

**FDA** U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting *Your* Health

A to Z Index | Follow FDA | En Español

Search FDA

Home Food Drugs Medical Devices Radiation-Emitting Products Vaccines, Blood & Biologics Animal & Veterinary Cosmetics Tobacco Products

**Safety**

Home > Safety > MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program > Safety Information > Safety Alerts for Human Medical Products

**Safety Alerts for Human Medical Products**

- 2016 Safety Alerts for Human Medical Products
- 2015 Safety Alerts for Human Medical Products
- 2014 Safety Alerts for Human Medical Products
- 2013 Safety Alerts for Human Medical Products
- 2012 Safety Alerts for Human Medical Products

### Brintellix (vortioxetine): Drug Safety Communication - Brand Name Change to Trintellix, to Avoid Confusion With Antiplatelet Drug Brilinta (ticagrelor)

SHARE TWEET LINKEDIN PIN IT EMAIL PRINT

[Posted 05/02/2016]

**AUDIENCE:** Psychiatry, Internal Medicine, Pharmacy

**ISSUE:** FDA has approved a brand name change for the antidepressant Brintellix (vortioxetine) to decrease the risk of prescribing and dispensing errors resulting from name confusion with the blood-thinning medicine Brilinta (ticagrelor). The new brand name of the drug will be Trintellix, and it is expected to be available starting in June 2016. No other changes will be made to the label or packaging, and the medicine is exactly the same.

Because of the lag time associated with manufacturing bottles with the new brand name, health care professionals and patients may continue to see bottles labeled with the brand name Brintellix during the transition period.

✓ In a July 2015 MedWatch Alert, FDA warned that name confusion between Brintellix and Brilinta had resulted in prescribing and dispensing errors since Brintellix was approved in September 2013. Due to continued reports of name confusion between the two medicines used for very different purposes, FDA worked with Brintellix manufacturer Takeda Pharmaceuticals to change the drug's brand name.

✓ FDA has approved a brand name change for the antidepressant **Brintellix (vortioxetine)** to decrease the risk of prescribing and dispensing errors resulting from name confusion with the blood-thinning medicine **Brilinta (ticagrelor)**. The new brand name of the drug will be Trintellix, and it is expected to be available starting in June 2016. No other changes will be made to the label or packaging, and the medicine is exactly the same.

## Safety

Home > Safety > MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program > Safety Information > Safety Alerts for Human Medical Products

### Safety Alerts for Human Medical Products

[2016 Safety Alerts for Human Medical Products](#)

[2015 Safety Alerts for Human Medical Products](#)

[2014 Safety Alerts for Human Medical Products](#)

[2013 Safety Alerts for Human Medical Products](#)

[2012 Safety Alerts for Human Medical Products](#)

# Noxafil (posaconazole): Drug Safety Communication - Dosing Errors when Switching between Different Oral Formulations; Label Changes Approved

[f SHARE](#) [t TWEET](#) [in LINKEDIN](#) [p PIN IT](#) [e EMAIL](#) [p PRINT](#)

[Posted 01/04/2016]

**AUDIENCE:** Internal Medicine, Infectious Disease

**ISSUE:** The FDA is cautioning that differences in dosing regimens between the two oral formulations of the antifungal Noxafil (posaconazole) have resulted in dosing errors. To help prevent additional medication errors, the drug labels were revised to indicate that the two oral formulations cannot be directly substituted for each other but require a change in dose. Direct mg for mg substitution of the two formulations can result in drug levels that are lower or higher than needed to effectively treat certain fungal infections.

Since the approval of Noxafil delayed-release tablets in November 2013, FDA received eleven reports of the wrong oral formulations being prescribed and/or dispensed to patients. One case resulted in death, and an additional

**Novità dalla letteratura scientifica  
internazionale e trasferibilità alla  
pratica quotidiana**

# I nuovi anticoagulanti orali

3

Già autorizzati per la prevenzione delle complicazioni tromboemboliche in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore (pari efficacia e sicurezza vs. EBPM in studi di non-inferiorità con il vantaggio della somministrazione orale al posto di quella parenterale);

Dal 2011-2012, **dabigatran, rivaroxaban** e **apixaban (e in ultimo edoxaban)** hanno ricevuto l'indicazione anche nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare;

# I nuovi anticoagulanti orali

- Dabigatran e rivaroxaban devono essere somministrati due volte al giorno mentre l'apixaban una volta al giorno
- il dabigatran è controindicato nei soggetti con funzione renale compromessa e non sono stati evidenziati problemi di epatotossicità;
- hanno dimostrato **non inferiorità/equivalenza** in termini di efficacia, minori rischio di emorragie intracraniche ma maggiore tendenza a sanguinamenti GI e con il dabigatran si è osservato un maggior rischio di infarto. L'apixaban ha evidenziato di avere minori rischi complessivi di sanguinamenti.

# I nuovi anticoagulanti orali

I **vantaggi**, molto pubblicizzati, sono rappresentati dalla mancanza delle numerose interazioni farmacologiche del warfarin, dall'indice terapeutico più ampio e dalla prevedibilità dell'effetto farmacologico senza la necessità di sottoporre costantemente i pazienti al controllo dei parametri coagulativi.

Veniva tuttavia raccomandato di non trasferire i pazienti ben compensati da anni con il warfarin a uno dei nuovi trattamenti.



# I nuovi anticoagulanti orali

Gli **svantaggi** erano rappresentati dalla assoluta necessità di garantire l'aderenza ottimale al trattamento da parte del trattamento e dalla mancanza di un antidoto in caso di sovradosaggio (il solo dabigatran è dializzabile ed è da poco disponibile l'idarucizumab come antidoto mentre per gli altri l'adexamet è in fase di valutazione).

In **termini economici** si passa da un prezzo al pubblico di circa 2 € per il warfarin ai circa 110 € della specialità a base di dabigatran.

**La percezione  
sulla  
sicurezza del  
dabigatran  
inizia a  
cambiare  
quando il BMJ  
pubblica il  
numero del  
27 luglio  
2014**



ANTICOAGULANTS

BMJ 2014;349:g4670 doi: 10.1136/bmj.g4670 (Published 23 July 2014)

## Dabigatran: how the drug company withheld important analyses

In an investigation by *The BMJ* **Deborah Cohen** finds that recommendations for use of new generation oral anticoagulants may be flawed because regulators did not see evidence showing that monitoring drug plasma levels could improve safety

Deborah Cohen *investigations editor, The BMJ*

BMJ 2014;349:g4756 doi: 10.1136/bmj.g4756 (Published 24 July 2014)

## Boehringer Ingelheim withheld safety analyses on new anticoagulant, *The BMJ* investigation finds

Zosia Kmietowicz

The BMJ

# **I nuovi anticoagulanti orali: l'indagine del BMJ sul dabigatran**

La Ditta produttrice del dabigatran avrebbe omesso di presentare alle agenzie regolatorie dati clinici essenziali per poter utilizzare il dabigatran in modo più efficace e, soprattutto, più sicuro;

queste informazioni sono emerse per l'inchiesta del BMJ ma anche per la pubblicazione di documenti riservati della ditta a seguito di una causa intentata da associazioni di pazienti americani (chiusa dalla ditta dietro pagamento di 650 milioni di dollari);

# I nuovi anticoagulanti orali: l'indagine del BMJ sul dabigatran

La Boehringer Ingelheim non avrebbe condiviso dati clinici importanti con le agenzie regolatorie mondiali riguardanti la necessità di monitorare l'attività anticoagulante (mediante controllo dei livelli ematici) con eventuale aggiustamento del dosaggio al fine di garantire l'uso più efficace e sicuro possibile del farmaco.

I dati dimostravano che **il controllo dei livelli ematici di dabigatran e il conseguente aggiustamento di dose avrebbero potuto ridurre del 30-40% il rischio di emorragie vs. warfarin** senza alterare l'efficacia nella prevenzione dell'ictus.

I dati sono talmente accurati che sarebbe stato individuato il livello ematico a cui far scattare la modifica della dose di dabigatran (40-200 ng/dL).

# I nuovi anticoagulanti orali: l'indagine del BMJ sul dabigatran

*BMJ* 2014;349:g4670 doi: 10.1136/bmj.g4670 (Published 23 July 2014)

The conclusion of the analyses was: “Optimally used (=titrated) dabigatran has the potential to provide patients an even better efficacy and safety profile than fixed dose dabigatran and also a better safety and efficacy profile than a matched warfarin group.”

But the company has told *The BMJ* that it has not shared this information with either doctors or regulators. The European Medicines Agency confirmed this, adding, “If we discover that the company withheld any relevant information, we will not hesitate to take necessary action” and will make “changes to the current recommendations.”

# **I nuovi anticoagulanti orali: l'indagine del BMJ sul dabigatran**

Dall'aprile 2012, negli USA, il dabigatran ha garantito vendite per 1 miliardo di dollari ed è diventato in breve tempo un farmaco *blockbuster*

sarebbe stato prescritto a circa 850 mila americani ma già nel corso degli anni precedenti, alla FDA erano giunte oltre 542 segnalazioni spontanee di emorragie fatali da dabigatran mentre, nello stesso periodo, al warfarin venivano associati 72 casi ad esito fatale

# **I nuovi anticoagulanti orali: l'indagine del BMJ sul dabigatran**

Questi nuovi dati clinici non potevano essere diffusi altrimenti il pilastro della efficace attività di marketing del dabigatran «Unlike warfarin, which requires patients to undergo periodic monitoring with blood tests, such monitoring is not necessary for dabigatran», sarebbe venuto a mancare

**Risulta infine evidente come gli interessi commerciali siano stati anteposti alla salute e alla sicurezza dei pazienti**



# La segnalazione spontanea negli USA aveva già fornito dei «segnali» aggiuntivi sul rischio di emorragie dei nuovi anticoagulanti orali

---

ANTICOAGULANT ADVERSE EVENTS

## Post-approval adverse events of new and old anticoagulants

Keith B Hoffman *vice president, scientific affairs*, Andrea Demakas *analyst*, Colin B Erdman *technical lead*, Mo Dimbil *senior analyst*

AdverseEvents, Santa Rosa, CA 95403, USA

*BMJ* 2014;348:g1859 doi: 10.1136/bmj.g1859 (Published 5 March 2014)

Anticoagulants are some of the most widely used drugs worldwide. Dabigatran is commonly assumed to be safer than warfarin, but because debate continues on this question,<sup>1</sup> we analysed post-marketing safety signals across this drug class.



Compared with three other anticoagulants, warfarin had higher RORs (10.2-12.1) for haemorrhage related categories but lower RORs (0.8-1.9) for embolic and thrombotic adverse events. Both dabigatran and rivaroxaban had haemorrhage related RORs in the 8.0 range. Apixaban, however, was in the 4.0 range. For embolic and thrombotic categories, dabigatran and apixaban had similar results in the 1.4-3.6 range, whereas rivaroxaban showed higher RORs of 5.6 and 13.5.

These data show that the assumption that dabigatran is generally safer than warfarin is not entirely accurate.

**caso di farmacovigilanza  
particolarmente critici**

---

## France's New Framework for Regulating Off-Label Drug Use

Joseph Emmerich, M.D., Ph.D., Nathalie Dumarcet, M.D., and Annie Lorence, Pharm.D.

Off-label use of drugs is relatively common in medical practice, even if it's often not supported by strong scientific evidence. Studies in the United States have shown that off-label use may account for approximately 20% of prescriptions, or 150 million prescriptions per year.<sup>1</sup> In addition to its economic effect on the health care system, the inappropriate off-label use of drugs

### **Off-label e danni mortali ai pazienti: il caso benfluorex (Mediator® , Medi axial® in Italia)**

- ✓ uno dei più grandi scandali farmaceutici nel vecchio continente degli ultimi anni che ha visto protagonista la casa farmaceutica Servier;
- ✓ il benfluorex, derivato del potente anoressizzante fenfluramina, in commercio dal 1976, era indicato per le iperlipidemie che non rispondono al trattamento dietetico e come coadiuvante nella obesità associata ad alterazioni del metabolismo glico-lipidico (diabete);
- ✓ a parte le sue indicazioni registrate (già di dubbia efficacia), essendo un derivato anfetaminico è stato prescritto off-label per le sue proprietà di soppressore dell'appetito e quindi di anoressizzante;
- ✓ già nel 1997, la FDA aveva revocato dal commercio i prodotti a base di fenfluramina e dexfenfluramina perché erano stati associati a casi gravi di valvulopatia cardiaca;
- ✓ nonostante le preoccupazioni di sicurezza e la evidenza dell'uso improprio del farmaco, esso viene ritirato in Italia solo nel 2003 e in Francia addirittura nel 2009;
- ✓ le stime odierne parlano di circa 500-2000 casi mortali di valvulopatia da benfluorex e un numero imprecisato di pazienti danneggiati in tutta Europa (nella rete di farmacovigilanza Italiana sono presenti 16 segnalazioni da benfluorex, nessun decesso);

**COME È STATO POSSIBILE TUTTO CIÒ?**

Nel luglio 2009, Jacques Servier riceve la Legion d'Onore, la più alta onorificenza della Repubblica francese, dalle mani del presidente Nicolas Sarkozy, già avvocato dell'azienda prima di diventare ministro dell'Interno.

L'agenzia francese dei medicinali (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* - ANSM) è stata profondamente modificata e ha annunciato recentemente l'adozione di una procedura nazionale molto più severa per gli usi off-label dei medicinali (N Engl J Med 2012;367:1279-81)

***GRAZIE PER L'ATTENZIONE***