

XXII Seminario Nazionale
LA VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA SICUREZZA
DEI FARMACI: ESPERIENZE IN ITALIA
9 dicembre 2013

Presentazione del Seminario

Giuseppe Traversa

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Prevenzione della Salute
Istituto Superiore di Sanità, Roma

XXII Seminario Nazionale
**LA VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA SICUREZZA
DEI FARMACI: ESPERIENZE IN ITALIA**

9 dicembre 2013

organizzato da
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

ID: 26D13

Origine della manifestazione. Il Seminario (giunto alla sua 22^a edizione) trae origine dall'attività di Farmacoepidemiologia svolta all'interno dell'Istituto mirata alla valutazione del profilo beneficio/rischio dei trattamenti farmacologici.

Scopo e obiettivi. Lo scopo è quello di offrire ai partecipanti un momento di riflessione sul corretto uso dei farmaci con l'obiettivo di promuovere un uso sempre più razionale dei farmaci nella popolazione.

Metodo di lavoro. Relazioni e discussione.

8.30 Registrazione dei partecipanti

9.00 Saluto di benvenuto
F. Oleari, Presidente ISS

9.15 Presentazione del Seminario
G. Traversa

9.30 Il ragionamento causale in
farmacoepidemiologia
R. Raschetti

I SESSIONE

10.00 L'uso e l'appropriatezza dei farmaci
Coordina: A. Vaccheri

10.15 Appropriatezza della profilassi antibiotica
perioperatoria in chirurgia pediatrica
M. Ciofi degli Atti

10.30 Fitoestrogeni per il trattamento dei sintomi in
menopausa: uso e percezione di benefici ed
eventi avversi
C. Piccinni

10.45 *Intervallo*

11.15 Sicurezza e appropriatezza d'uso dei farmaci
nelle strutture residenziali per anziani
C. Orsi

11.30 Uso della chemioterapia negli ultimi 30 giorni di
vita: l'esperienza dell'Azienda USL 1 di Massa e
Carrara
M.C. Dell'Amico

11.45 Eritropoietina biosimilare vs originator: analisi di
un quadriennio nella Asl Napoli 3 Sud
R. Ruggiero

II SESSIONE

12.00 La valutazione della sicurezza dei farmaci
Coordina: G. Pimpinella

12.15 Sicurezza della vaccinazione pandemica in
gravidanza
F. Trotta

12.30 Reazioni avverse a prodotti della medicina
naturale nei bambini
F. Auricchio

12.45 Farmaci per il trattamento delle malattie delle
ossa in Lombardia: farmacovigilanza e
farmacoutilizzazione
V. Conti

13.00 *Intervallo e visione poster*

14.30 Rischio di mortalità associato al trattamento
della BPCO: confronto tra tiotropio e Laba
S. Cascini

14.45 Analisi delle segnalazioni internazionali di
encefalomielite acuta disseminata post
vaccinazione
P. Pellegrino

15.00 Fotosensibilità da farmaci: i dati della
farmacovigilanza in Italia e nel mondo
E. Viola

III SESSIONE

15.15 Efficacia e sicurezza dei nuovi anticoagulanti
nella fibrillazione atriale
Coordina: P. Popoli

15.30 Dalla ricerca alla pratica clinica
F. Violi

15.50 Le linee guida per la prescrizione
A.M. Marata

16.10 Discussione

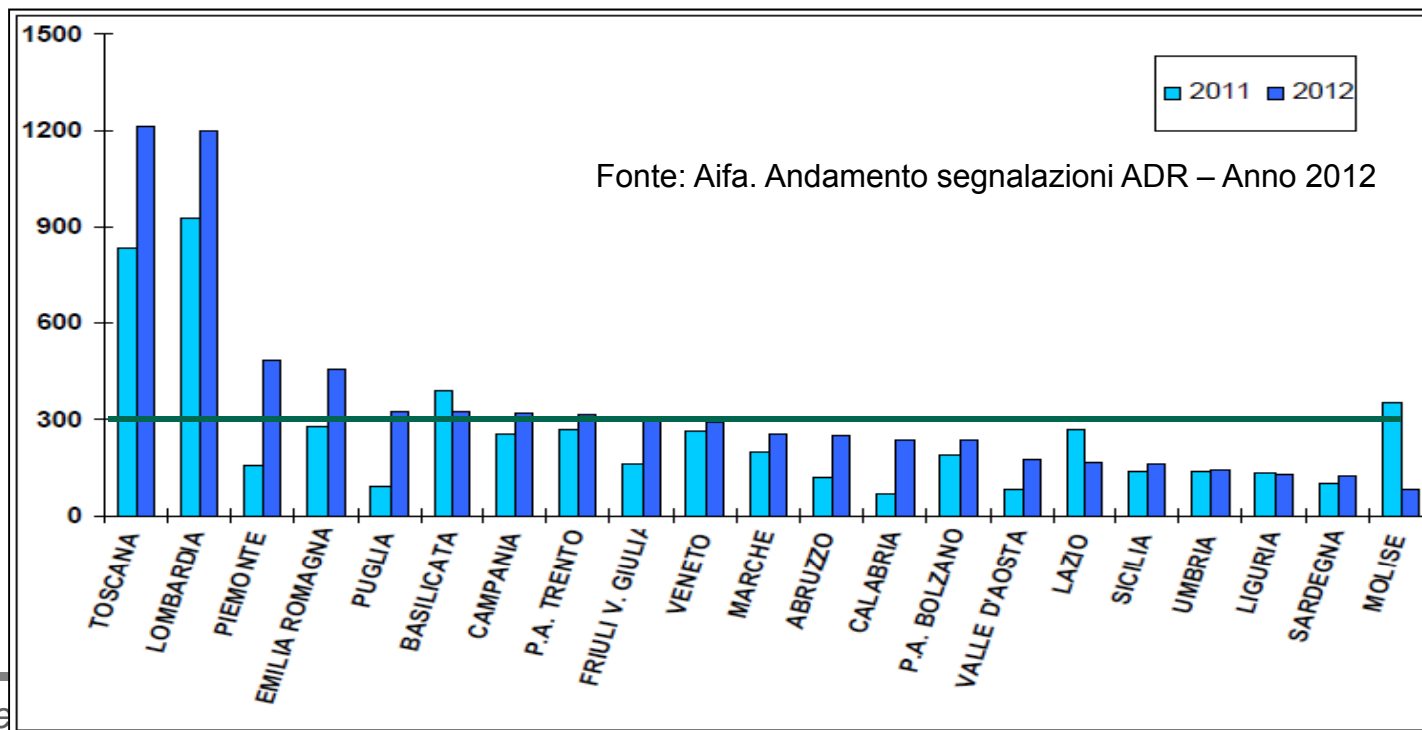
16.30 Chiusura della giornata

Gli argomenti

- I fondi per gli studi sull'uso, sicurezza ed efficacia ripagano l'investimento?
- Quali ricadute?
 - Conoscenze
 - Impatto sulla qualità dell'assistenza e/o sulla spesa SSN
 - Ricadute regolatorie
- Qualche esempio e qualche riflessione conclusiva

Fondi regionali di farmacovigilanza 2007 e 2008-2009

- Finanziati circa 200 progetti, una decina multiregionali
- Segnalazioni di ADR in Italia
 - 2002: 165 per milione di abitanti
 - 2012: 490 (+300%)



Punti di forza dei fondi per la FV

Non solo aumento segnalazioni spontanee

- Completezza e affidabilità delle informazioni raccolte
- Potenziamento centri regionali e analisi dei segnali
- Formazione medici e farmacisti
- Maggiore attenzione ai temi di uso appropriato e sicurezza dei farmaci
- Migliori competenze e avvio studi ad hoc

Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Lombardy and implications for therapeutic approaches

Carla Carnovale · Valentino Conti · Valentina Perrone ·
Stefania Antoniazzi · Marco Pozzi · Luca Merlino ·
Mauro Venegoni · Emilio Clementi · Sonia Radice

Received: 3 June 2013 / Accepted: 16 July 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract The persistent lack of information on the paediatric use of most medicinal products is a major hindrance towards an optimal treatment of paediatric patients. Several studies have documented the high prevalence of off-label use in paediatric population. No comprehensive studies, however, exist that analyse in full all prescriptions for all dispensed drugs, especially in view of the recent intervention by the European Medicine Agency to tackle this issue. We have assessed the drug prescription pattern in the paediatric outpatient population of Lombardy, which has a reliable record of such prescriptions focusing on off-label drug use. We analysed all dispensed outpatient prescriptions to children aged 0–18 years and the proportion of off-label drug use in 2011, using data from the regional administrative prescriptions database. A total of 4,027,119 prescriptions were dispensed, of which 133,619 (3.3 %) were off-label. The anatomical therapeutic chemical classes most involved in off-label prescriptions were antibiotics for systemic use (33,629), alimentary tract and

metabolism (31,739) and respiratory tract (31,458). The highest rate (8 %) of off-label drug prescriptions was observed in the age range 0–1. The study revealed also an inappropriate prescription pattern for fluoroquinolones and drugs targeting the cardiovascular and musculoskeletal systems. We identified inappropriate prescriptions for specific drug classes, highlighting the need of increasing pharmacological studies in the paediatric patients and specific critical drugs/drug classes in which such studies are particularly urgent. Depending on the region, inappropriate paediatric drug prescriptions may affect different drug classes, indicating the need of tailoring specific programmes of information.

Keywords Paediatric · Off-label use · Adverse drug reaction · Prescription

Introduction

Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Lombardy and implications for therapeutic approaches *(Carnovale et al., Eur J Pediatr 2013)*

- Domanda:
 - Frequenza uso off-label in pediatria?
- Metodi:
 - Prescrizioni SSN Regione Lombardia e confronto con SPC (off label per limiti età; non raccomandato; controindicazioni)
- Risultati:
 - Su oltre 4 milioni di confezioni prescritte nel 2011 3,3% sono risultate off-label

I bandi della ricerca indipendente AIFA negli anni 2005-2008

Totale progetti finanziati	189
Finanziamento <i>in milioni</i>	≈80

RESEARCH

Feasibility and effectiveness of a low cost campaign on antibiotic prescribing in Italy: community level, controlled, non-randomised trial

 OPEN ACCESS

Giulio Formoso *epidemiologist*, Barbara Paltrinieri *scientific journalist*, Anna Maria Marata *clinical pharmacologist*, Carlo Gagliotti *epidemiologist*, Angelo Pan *infectivologist*, Maria Luisa Moro *head of infective risk area*, Oreste Capelli *pneumologist*, Nicola Magrini *head of drug evaluation area*, for the LOCAAL Study Group

Emilia-Romagna Regional Agency for Health and Social Care, Viale Aldo Moro 21, 40127 Bologna, Italy

Abstract

Objectives To test the hypothesis that a multifaceted, local public campaign could be feasible and influence antibiotic prescribing for outpatients.

Design Community level, controlled, non-randomised trial.

Setting Provinces of Modena and Parma in Emilia-Romagna, northern Italy, November 2011 to February 2012.

Population 1 150 000 residents of Modena and Parma (intervention group) and 3 250 000 residents in provinces in the same region but where no campaign had been implemented (control group).

Interventions Campaign materials (mainly posters, brochures, and advertisements on local media, plus a newsletter on local antibiotic resistance targeted at doctors and pharmacists). General practitioners and paediatricians in the intervention area participated in designing the campaign messages.

Main outcomes measures Primary outcome was the average change in prescribing rates of antibiotics for outpatient in five months, measured as defined daily doses per 1000 inhabitants/day, using health districts as the unit of analysis.

Results Antibiotic prescribing was reduced in the intervention area compared with control area (−4.3%, 95% confidence interval −7.1% to −1.5%). This result was robust to "sensitivity analysis" modifying the baseline period from two months (main analysis) to one month. A higher decrease was observed for penicillins resistant to β lactamase and a lower decrease for penicillins susceptible to β lactamase, consistent with the content of the newsletter on antibiotic resistance directed at health professionals. The decrease in expenditure on antibiotics was not statistically significant in a district level analysis with a two month baseline period (main analysis), but was statistically significant in sensitivity analyses using either a one month baseline period or a more powered doctor level analysis. Knowledge and attitudes of the target population

Feasibility and effectiveness of a low cost campaign on antibiotic prescribing in Italy: community level, controlled, non-randomised trial *(Formoso et al., BMJ 2013)*

- Domanda:
 - è utile una campagna informativa rivolta ai cittadini, mirata all'uso appropriato degli antibiotici?

- Metodi:
 - coinvolgimento di medici e farmacisti del SSN
 - serie di interventi combinati (soprattutto, poster, brochure e pubblicità sui media locali).

Feasibility and effectiveness of a low cost campaign on antibiotic prescribing in Italy: community level, controlled, non-randomised trial *(Formoso et al., BMJ 2013)*

- Risultati:
 - nelle due province oggetto degli interventi, rispetto al resto della Regione Emilia Romagna, riduzione statisticamente significativa nell'uso di antibiotici
 - calo più intenso per penicilline resistenti alle beta-lattamasi (-13.5% vs -2.6% nel resto della Regione), sulle quali si era concentrata la campagna
- Discussione:
 - l'intervento contribuisce alla riduzione del fenomeno delle resistenze batteriche
 - anche in virtù di un basso costo di realizzazione, il risparmio per l'SSN è superiore alle spese sostenute

Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type *EGFR* tumours (TAILOR): a randomised controlled trial



Marina Chiara Garassino, Olga Martelli, Massimo Broggin, Gabriella Farina, Silvio Veronese, Eliana Rulli, Filippo Bianchi, Anna Bettini, Flavia Longo, Luca Moschetti, Maurizio Tomirotti, Mirko Marabese, Monica Ganzinelli, Calogero Lauricella, Roberto Labianca, Irene Floriani, Giuseppe Giaccone, Valter Torri, Alberto Scanni, Silvia Marsoni, on behalf of the TAILOR trialists

Summary

Background Erlotinib is registered for treatment of all patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). However, its efficacy for treatment of patients whose tumours are *EGFR* wild-type—which includes most patients—is still contentious. We assessed the efficacy of erlotinib compared with a standard second-line chemotherapy in such patients.

Methods We did this randomised controlled trial in 52 Italian hospitals. We enrolled patients who had metastatic NSCLC, had had platinum-based chemotherapy, and had wild-type *EGFR* as assessed by direct sequencing. Patients were randomly assigned centrally (1:1) to receive either erlotinib orally 150 mg/day or docetaxel intravenously 75 mg/m² every 21 days or 35 mg/m² on days 1, 8, and 15, every 28 days. Randomisation was stratified by centre, stage, type of first-line chemotherapy, and performance status. Patients and investigators who gave treatments or assessed outcomes were not masked to treatment allocation, investigators who analysed results were. The primary endpoint was overall survival in the intention-to-treat population. The study is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00637910.

Findings We screened 702 patients, of whom we genotyped 540. 222 patients were enrolled (110 assigned to docetaxel vs 112 assigned to erlotinib). Median overall survival was 8·2 months (95% CI 5·8–10·9) with docetaxel versus 5·4 months (4·5–6·8) with erlotinib (adjusted hazard ratio [HR] 0·73, 95% CI 0·53–1·00; *p*=0·05). Progression-free survival was significantly better with docetaxel than with erlotinib: median progression-free survival was 2·9 months (95% CI 2·4–3·8) with docetaxel versus 2·4 months (2·1–2·6) with erlotinib (adjusted HR 0·71, 95% CI 0·53–0·95; *p*=0·02). The most common grade 3–4 toxic effects were: low absolute neutrophil count (21 [20%] of 104 in the docetaxel group vs none of 107 in the erlotinib group), skin toxic effects (none vs 15 [14%]), and asthenia (ten [10%] vs six [6%]).

Interpretation Our results show that chemotherapy is more effective than erlotinib for second-line treatment for previously treated patients with NSCLC who have wild-type *EGFR* tumours.

Funding Agenzia Italiana del Farmaco.

Lancet Oncol 2013; 14: 981–88

Published Online

July 22, 2013

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70310-3)

[S1470-2045\(13\)70310-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70310-3)

See [Comment](#) page 916

Department of Medical Oncology (M C Garassino MD, G Farina MD, A Scanni MD),

Department of Pathology

(F Bianchi MD,

M Ganzinelli PhD)

Fatebenefratelli e Oftalmico Hospital, Milan, Italy;

Department of Medical

Oncology, San Giovanni e Addolorata Hospital, Rome, Italy (O Martelli MD);

Department of Oncology, IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy (M Broggin PhD,

E Rulli PhD, M Marabese PhD,

I Floriani PhD, V Torri MD);

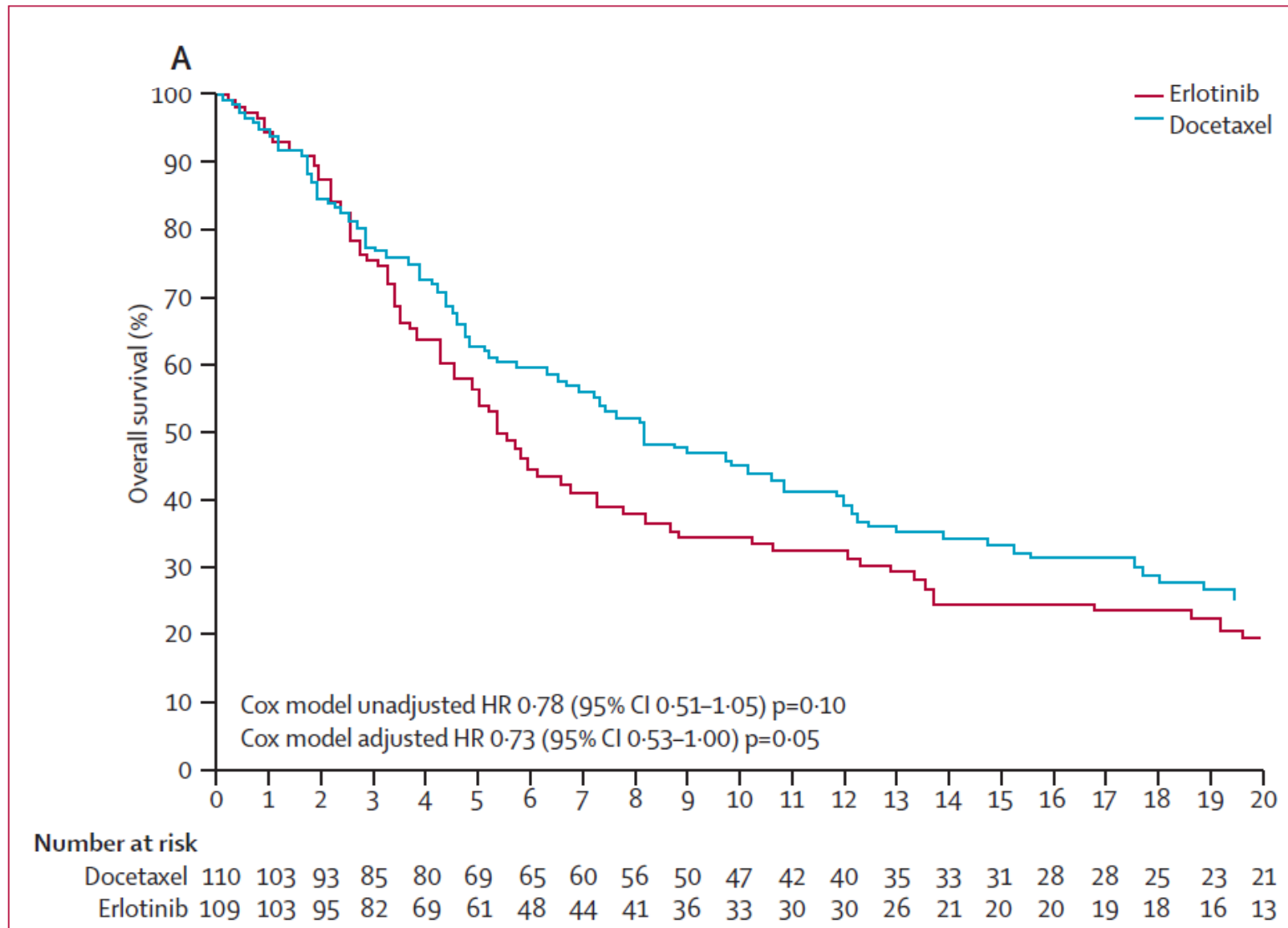
Department of Laboratory Medicine, Niguarda Cà Granda Hospital, Milan, Italy

(S Veronese PhD,

C Lauricella PhD); Department of Medical Oncology,

Papa Giovanni XXIII Hospital,

Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR *(Garassino et al., Lancet oncol 2013)*



Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR (*Garassino et al., Lancet oncol 2013*)

- Risultati dell'uso dell'erlotinib
 - peggioramento in termini di tempo alla progressione della malattia e di sopravvivenza complessiva
 - costo aggiuntivo di circa 2.000 euro per paziente
- Implicazioni dello studio
 - salute: l'erlotinib sarebbe potuto diventare il farmaco di riferimento per questi pazienti (il 90% circa dei pazienti con questo tumore)
 - riduzione spesa SSN: in 2-3 anni, più del finanziamento Aifa per tutti i progetti del 2007 (circa 13 milioni di euro)

Fondi per la ricerca: memo per il futuro

Per le istituzioni pubbliche

- Garantire continuità dei finanziamenti
- Sostegno alla scrittura dei progetti e avanzamento studi
- Valutazioni non burocratiche
- Rendere disponibili i dati raccolti nel SSN

Per i ricercatori

- Evitare attività ripetitive e condividere progetti ('fare rete')
- Pubblicazione di tutti i risultati
- Sfruttare al meglio i dati già disponibili (sistemi di monitoraggio, registri ecc.)

ASSOCIAZIONE ALESSANDRO LIBERATI
NETWORK ITALIANO COCHRANE



RIUNIONE ANNUALE
2013



#open13



oPen.

DALLA CONDIVISIONE DEI RISULTATI
AD UNA RICERCA TRASPARENTE
PER IL BENE COMUNE.

Napoli, 13 dicembre 2013

Quale risposta per trattamenti mai testati in precedenza?

(Dichiarazione di Helsinki: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=17603>)

Unproven Interventions in Clinical Practice

37. In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorised representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. This intervention should subsequently be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information must be recorded and, where appropriate, made publicly available.

In conclusione

- L'investimento in ricerca
 - migliora le evidenze disponibili in aree con limitato interesse commerciale
 - aiuta a promuovere l'uso appropriato
 - contribuisce alle decisioni regolatorie
 - favorisce il contenimento della spesa
 - rafforza le competenze e risposte razionali
- Necessario utilizzare al meglio i dati routinari
- Come per tutta la ricerca clinica, i risultati non arrivano da un giorno all'altro