

## CORRISPONDENZA

### QUANDO UN APPROCCIO PURAMENTE OSSERVAZIONALE NON PRODUCE EVIDENZE AFFIDABILI

Nel Supplemento 1 al numero di ottobre 2018 del Giornale Italiano di Cardiologia, Massimo Ugucioni, Antonio Terranova e Luca di Lullo<sup>1</sup> hanno pubblicato l'articolo dal titolo: "Valutazione delle reazioni avverse agli anticoagulanti orali diretti registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza mediante uno specifico indice di rischio". Gli autori, avvalendosi del sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali), raccolgono tutte le sospette segnalazioni di ADR (reazioni avverse da farmaci) dei nuovi anticoagulanti orali (NOAC), in particolare le ADR gravi e ipotizzano un indice di rischio calcolando il rapporto tra queste e il tasso d'impiego dei quattro NOAC. Le fonti dei dati sono il sistema RAM disponibile sul sito AIFA per le ADR e IQVIA per il numero di prescrizioni.

Secondo questo indice di rischio, nel 2017, rivaroxaban risulta il NOAC a più basso rischio di ADR, mentre si evidenzia un rischio più elevato e crescente rispettivamente per apixaban, edoxaban e dabigatran.

#### Commento

Valutare le segnalazioni ADR di un farmaco è utile dal punto di vista della farmacovigilanza per identificare possibili eventi avversi non previsti o non rilevati nei trial clinici o trend di rischio di un farmaco in popolazioni non selezionate.

Mettere in relazione dati di vendita con queste segnalazioni per calcolare un indice di rischio e ancora per confrontare più farmaci tra di loro esula dallo scopo del sistema RAM di AIFA ed è una metodologia scientificamente infondata e sottoposta a innumerevoli bias:

1. Le ADR comprendono segnalazioni di variabile gravità. Sul totale delle ADR segnalate, edoxaban ad esempio è comunque il NOAC che ha la percentuale minore di ADR gravi, e ciò è riportato anche nell'articolo di Ugucioni et al. All'interno delle ADR gravi, è importante conoscere quali sono quelle che effettivamente mettono il paziente a rischio per la vita (per esempio le emorragie intracraniche). Per queste ragioni non ha senso giudicare il rischio di un farmaco senza conoscere la gravità effettiva degli eventi segnalati.
2. Esiste una tendenza diversa a segnalare le ADR per le diverse molecole, soprattutto in base al momento dell'introduzione in commercio del rispettivo farmaco, poiché è nota la tendenza dei clinici a segnalare maggiormente gli eventi avversi severi nei pazienti trattati con molecole di più recente introduzione<sup>2,3</sup> (come riportato anche dallo stesso Ugucioni nel testo e come si evince anche dalla Figura 1). Detto ciò, tra i NOAC edoxaban dovrebbe essere quello più sottoposto a segnalazioni di ADR perché è il farmaco di più recente introduzione. Apparebbe quindi di maggiore logica confrontare le segnalazioni del primo anno di commercializzazione dei rispettivi NOAC, al fine di rilevarne la reale incidenza di ADR.
3. I dati IQVIA riportano solamente le confezioni vendute, ma di queste non c'è modo di verificare quante siano state effettivamente consumate (il paziente può aver interrotto o cambiato farmaco) e da quali pazienti. Il registro AIFA è l'unico che permette di rilevare le sospensioni e gli switch tra i diversi NOAC. Appare quindi

non ragionevole confrontare i dati IQVIA con le segnalazioni di ADR.

4. Esiste disomogeneità tra il tipo e il rischio dei pazienti trattati con i rispettivi NOAC. Se guardiamo con attenzione ai risultati più recenti degli studi pubblicati, l'ultimo nato tra i NOAC, edoxaban, è stato particolarmente considerato il farmaco di scelta per i pazienti "fragili" e politrattati. È corretto quindi pensare che questa tipologia di pazienti sia più a rischio di andare incontro ad eventi avversi, quindi probabilmente più suscettibili a segnalazione di ADR. E del resto se guardiamo ai dati del registro XANTUS, questi riportano per rivaroxaban un'età media di 71.5 anni, mentre il registro ETNA-AF Global riporta per edoxaban un'età media di 73.5 anni. Se poi guardiamo specificatamente l'età media dei pazienti ETNA-AF in Italia, questa è di 75.0 anni<sup>4-6</sup>.

La possibilità che le prescrizioni non siano omogenee in termini di caratteristiche di pazienti da avviare al trattamento è il punto critico sostanziale di questa analisi, che ne rende non affidabili i risultati e soprattutto la loro interpretazione clinica, in termini di confronto fra anticoagulanti orali vecchi e nuovi. I flussi di dati utilizzati per l'analisi sono utili solo ai fini descrittivi e non comparativi.

Anche se fossero disponibili dati clinici che descrivano i diversi gradi di severità dei pazienti e fosse possibile, quindi, un aggiustamento per le diverse variabili cliniche di confondimento, le conclusioni sarebbero molto discutibili. In questo articolo, peraltro, non esiste nemmeno questa possibilità di aggiustamento.

Bisognerebbe proprio seguire i suggerimenti che gli autori stessi riportano nell'introduzione del loro lavoro e che cioè "non è metodologicamente corretto trarre alcuna conclusione sui profili di efficacia e sicurezza delle singole molecole anticoagulanti sulla base dei trial clinici registrativi per le rilevanti differenze nei protocolli, nella tipologia della popolazione inclusa, negli endpoint ed outcome considerati e nella definizione stessa degli outcome". Se questa affermazione è valida per i trial, ancora di più è essenziale per gli studi osservazionali.

In conclusione, a nostro avviso, il metodo scientificamente più solido per confrontare il profilo di rischio e beneficio di più molecole è condurre uno studio clinico randomizzato. Il confronto tra gli indici di rischio dei NOAC proposto da Ugucioni et al. non può essere valido per i motivi riportati sopra e bisogna stare molto attenti al messaggio complessivo che ne deriva in quanto, a nostro avviso, risulta metodologicamente non corretto definire un farmaco più o meno rischioso in base a questi criteri e a questa metodologia di analisi.

Michele Massimo Gulizia<sup>1,2\*</sup>, Aldo Pietro Maggioni<sup>3</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

<sup>2</sup>Fondazione per il Tuo cuore - HCF onlus, Firenze

<sup>3</sup>Centro Studi ANMCO, Fondazione per il Tuo cuore - HCF onlus, Firenze

\*e-mail: michele.gulizia60@gmail.com, centrostudi@anmco.it

#### BIBLIOGRAFIA

1. Ugucioni M, Terranova A, Di Lullo L. Valutazione delle reazioni avverse agli anticoagulanti orali diretti registrate nella Rete Nazio-

CORRISPONDENZA

nale di Farmacovigilanza mediante uno specifico indice di rischio. *G Ital Cardiol* 2018;19(10 Suppl 1):3S-11S.

2. Ghosh P, Dewanji A. Effect of reporting bias in the analysis of spontaneous reporting data. *Pharm Stat* 2015;14:20-5.

3. Matsuda S, Aoki K, Kawamata T, et al. Bias in spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan. *PLoS One* 2015;10:e0126413.

4. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al.; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients

treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-53.

5. De Caterina R, Bruggenjurgen B, Kim YH, et al. Prior anti-thrombotic therapy: a snapshot of 17,769 patients from the global edoxaban treatment in routine clinical practice in patients with non-valvular atrial fibrillation programme (global ETNA-AF) [abstract]. *Eur Heart J* 2018;39(Suppl 1):1009.

6. ETNA-AF Italia: data on file.