



2° CONGRESSO NAZIONALE

# La Terapia farmacologica delle malattie infiammatorie immuno-mediate

BOLOGNA ROYAL HOTEL CARLTON 12-13 APRILE 2018

Presidenti

Corrado Blandizzi  
Professore Ordinario  
di Farmacologia  
Università di Pisa

Pier Luigi Canonico  
Professore Ordinario  
di Farmacologia  
Università del Piemonte Orientale

**V** :  
Università  
degli Studi  
della Campania  
*Luigi Vanvitelli*

## Farmacovigilanza post-marketing: ruolo dell'AIFA e dell'EMA

**Annalisa Capuano**

13 aprile 2018

**Nessuna delle attività umane si svolge a rischio zero**

***“Safety does not mean zero risk.***

***A safe product is one that has reasonable risks,  
given the magnitude of the benefit expected and the  
Alternative available”***

***U. S. Food and Drug Administration (1999)***

## Clinical Therapeutics and the Recognition of Drug-Induced Disease

Physicians and other health professionals should be aware of the extent and spectrum of drug-induced disease. Monitoring for and reporting adverse events can save lives and spare others from illness.

### Learning Objectives:

Upon completion of this program, health professionals should be able to:

- Understand the importance of postmarketing drug surveillance
- Identify basic limitations of premarketing clinical trials in the detection of adverse drug reactions
- Explain how the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a drug influence its efficacy and expected toxicity
- List the types of adverse drug reactions
- Describe the thought process involved in recognizing an adverse drug event (ADE)
- Differentiate which ADEs to report to the Food and Drug Administration's (FDA)

and 11% of hospital admissions could be attributed to adverse effects.<sup>4</sup> The chance a patient will experience an ADE during hospitalization ranges from 1% to 44%,<sup>5,6</sup> dependent on the type of hospital, definition of an adverse event, and study methodology.<sup>7</sup> A substantial portion of ADEs are potentially avoidable.<sup>8,9</sup>

Any drug can conceivably have toxic or undesired effects. In an effort to increase health professionals' awareness of the extent of drug and device-induced disease, the Commissioner of the Food and Drug Administration (FDA) announced in June 1993 the launch of MEDWATCH, an initiative designed both to educate physicians and other health professionals about the critical importance of being aware of, monitoring for, and reporting adverse events; and to facilitate reporting directly to the FDA.<sup>10</sup>

### Premarketing Studies

Although FDA has one of the most rigorous pre-approval processes in the world, clinical trials cannot uncover every safety problem, and they are not expected to do so.

Due to the limited size and controlled nature of premarketing clinical trials (See TABLE 1), only the most common adverse events (i.e., those occurring more frequently than 1 in 1000 exposures) will be observed and subsequently listed in the product's

longest duration trials, which can last several years, expose patients for less time than what will occur postmarketing with a chronically administered agent. Moreover, clinical trials are usually too short to detect adverse events with long latency. Because of these limitations, it is only after a product is marketed and widely used that a more complete safety profile emerges.

Furthermore, as new drugs enter the marketplace, the potential for interactions with other drugs, medical devices and foods increase.

**Concomitant use of drugs, medical devices, and other products must be continually evaluated in**

When a drug goes to market, we know everything about its safety.

Wrong.

1-800-FDA-1088.

**FDA** MEDWATCH  
If it's serious, we need to know.

# Limiti dei *trial* clinici pre-registrativi

## ***Pre-marketing risk assesement: problematiche ancora aperte***

- ➔ **Popolazioni NON SUFFICIENTEMENTE CONSIDERATE nella fase *pre-approval*:**
  - *Bambini*
  - *Anziani*
  - *Donne in gravidanza o allattamento*
  - *Pazienti con rilevanti patologie concomitanti come malattie epatiche o renali*
  - *Pazienti con una gravità della patologia differente da quella studiata nei trials*
  - *Sottopopolazioni con polimorfismo genetico noti e rilevanti per il metabolismo*
  - *Pazienti di differente origine etnica*
- ➔ **Numerosità della popolazione in studio non rappresentativa della realtà *post-approval***
- ➔ **Breve durata delle sperimentazioni cliniche → scarsa conoscenza degli eventi avversi a lungo termine che potrebbero derivare dal trattamento farmacologico cronico**

## ***Pre-marketing RISK ASSESSMENT:***

**È sufficiente a garantire la protezione  
della salute pubblica?**

***“THE ABSENCE OF EVIDENCE IS NOT THE EVIDENCE  
OF ABSENCE”***

# Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature

Igho J. Onakpoya\*, Carl J. Heneghan and Jeffrey K. Aronson

Una revisione sistematica della letteratura ha dimostrato che **tra il 1953 e il 2013 sono stati ritirati dal commercio 462 farmaci per motivi di sicurezza.**



**Table 2** Post-marketing withdrawal of medicinal products because of adverse drug reactions in different continents

Continent	No. of countries	Total population (millions)	No. of withdrawn products	Rate of withdrawals/ million population	Rates of withdrawal/ country	RR of withdrawal per country versus Africa (95 % CI) <sup>a</sup>	<sup>a</sup> P value versus Africa
Africa	54	1111	63	0.06	1.17	–	–
Asia	46	4427	150	0.03	3.26	1.42 (1.18–1.71)	0.001
Australasia & Oceania	11	30	32	1.07	2.91	1.38 (1.08–1.76)	0.045
Europe	50	742.5	309	0.42	6.18	1.60 (1.34–1.90)	<0.0005
N. America	23	528.7	134	0.25	5.83	1.59 (1.32–1.90)	<0.0005
S. America	12	387.5	65	0.17	5.42	1.57 (1.29–1.90)	<0.0005

# Farmacovigilanza

La **Farmacovigilanza** è l'insieme delle attività volte a rilevare, valutare, conoscere e prevenire l'insorgenza di eventi avversi o di un qualsiasi altro problema correlato all'utilizzo di un farmaco durante l'intero ciclo di vita del farmaco stesso, dalla fase pre-marketing a quella post-marketing.



# Perchè parlare di Farmacovigilanza?

- **Nessun farmaco è completamente sicuro;**
- Il **5-10%** di tutti gli accessi ospedalieri sono dovuti a reazioni avverse a farmaci;  
*(Bhalla et al, 2003)*
- Il **10-20%** di tutti i pazienti già ricoverati presenta una reazione avversa a farmaci **grave**;
- **Le reazioni avverse a farmaco causano circa 197.000 decessi/anno in tutta l'Unione Europea**  
*(Jacoline. et al., 2015)*
- **Le reazioni avverse da errore terapeutico rappresentano la terza causa di morte negli US;**
- Le reazioni avverse possono contribuire per il **5–10%** sui **costi ospedalieri**;  
*(Makary MA, et al. BMJ. 2016)*
- **Costo sociale delle ADR in Europa: 79 miliardi di euro annui.**

*(Pontes ET AL, 2014)*



# Reazioni avverse e prevenibilità

OPEN ACCESS Freely available online



## Percentage of Patients with Preventable Adverse Drug Reactions and Preventability of Adverse Drug Reactions – A Meta-Analysis

Katja M. Hakkarainen<sup>1\*§</sup>, Khadidja Hedna<sup>2§</sup>, Max Petzold<sup>1,3</sup>, Staffan Hägg<sup>4</sup>

**1** Nordic School of Public Health (NHV), Gothenburg, Sweden, **2** Laboratoire d'Enseignement et de Recherche sur le Traitement de l'Information Médicale, Université de la Méditerranée, Marseille, France, **3** Centre for Applied Biostatistics, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden, **4** Department of Drug Research/Clinical Pharmacology, Linköping University, Linköping, Sweden



Dallo studio è emerso che il ricovero ambulatoriale o l'accesso al pronto soccorso di circa il **2%** dei pazienti era **conseguente** alla **manifestazione di reazioni avverse a farmaco (ADR)**. Per di più, **circa il 50%** di queste **ADR era prevenibile**.



Expert Opinion on Drug Safety

ISSN: 1474-0338 (Print) 1744-764X (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com>



## Campania Region (Italy) spontaneous reporting system and preventability assessment through a case-by-case approach: a pilot study on psychotropic drugs

Maurizio Sessa, Concetta Rafaniello, Liberata Sportiello, Annamaria Mascolo, Cristina Scavone, Alessandra Maccariello, Teresa Ianna Michele Fabrazzo, Liberato Berrino, Francesco Rossi & Annalisa Capuano<sup>†</sup>

## Campania Preventability Assessment Committee (Italy): A Focus on the Preventability of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs' Adverse Drug Reactions

Maurizio Sessa<sup>\*†</sup>, Liberata Sportiello<sup>†</sup>, Annamaria Mascolo, Cristina Scavone, Silvia Gallipoli, Gabriella di Mauro, Daniela Cimmaruta, Concetta Rafaniello<sup>‡</sup> and Annalisa Capuano<sup>‡</sup>



Expert Opinion on Drug Safety

ISSN: 1474-0338 (Print) 1744-764X (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ieds20>

## Campania preventability assessment committee: a focus on the preventability of the contrast media adverse drug reactions

Maurizio Sessa, Claudia Rossi, Concetta Rafaniello, Annamaria Mascolo, Daniela Cimmaruta, Cristina Scavone, Sonia Fiorentino, Enrico Grassi, Alfonso Reginelli, Antonio Rotondo & Liberata Sportiello



Expert Opinion on Drug Safety

ISSN: 1474-0338 (Print) 1744-764X (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ieds20>

## Preventable statin adverse reactions and therapy discontinuation. What can we learn from the spontaneous reporting system?

Maurizio Sessa, Concetta Rafaniello, Cristina Scavone, Annamaria Mascolo, Gabriella di Mauro, Annamaria Fucile, Francesco Rossi, Liberata Sportiello & Annalisa Capuano

# Appropriatezza prescrittiva di un farmaco

**Un uso più appropriato e sicuro dei farmaci  
può essere garantito:**

- **Promuovendo un sistema ben strutturato di Farmacovigilanza**
- Identificazione di reazioni avverse non note
- Valutazione del rischio (in termini di incidenza e prevalenza)
- Minimizzazione del rischio
- **Comunicazione del rischio**
- **Prevenzione delle reazioni avverse a farmaci**



**Salvaguardia della sicurezza dei pazienti e in generale della salute pubblica**

# La nuova normativa di Farmacovigilanza

(Dir. 2010/84/EU)

Allo scopo di garantire la *salute pubblica* riducendo l' impatto delle ADRs e ottimizzando l' uso dei farmaci, la **nuova legislazione promette di cambiare significativamente la farmacovigilanza** introducendo regole volte a **rafforzare** la possibilità di ***identificazione del segnale*** e a rendere **più veloce** l' iter delle procedure europee per far fronte ai problemi di sicurezza dei medicinali.

# La nuova normativa di Farmacovigilanza

## Principali cambiamenti apportati dalla nuova legislazione:

→ nuova **definizione di ADR**

→ maggiore **coinvolgimento** di **pazienti** e **cittadini** nella farmacovigilanza

→ rafforzamento della **banca dati EudraVigilance** in cui vengono raccolte le segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti da tutti gli Stati membri dell'EU

→ maggiore **trasparenza** e **tempestività** e **comunicazione** delle informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza

→ **obbligo di “monitoraggio addizionale”** per i medicinali contenuti nell'apposito elenco tenuto dall'EMA (simbolo ▼ )

→ possibilità di **imporre ai titolari di AIC**, al momento della concessione della stessa o successivamente, di condurre **ulteriori studi sulla sicurezza e/o sull'efficacia del farmaco (studi PASS e PAES)**

→ istituzione all'interno dell'EMA del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (**Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC**)

**Con l'avvento del nuovo Regolamento, la conduzione di studi PASS e PAES può essere condizione per l'AIC**

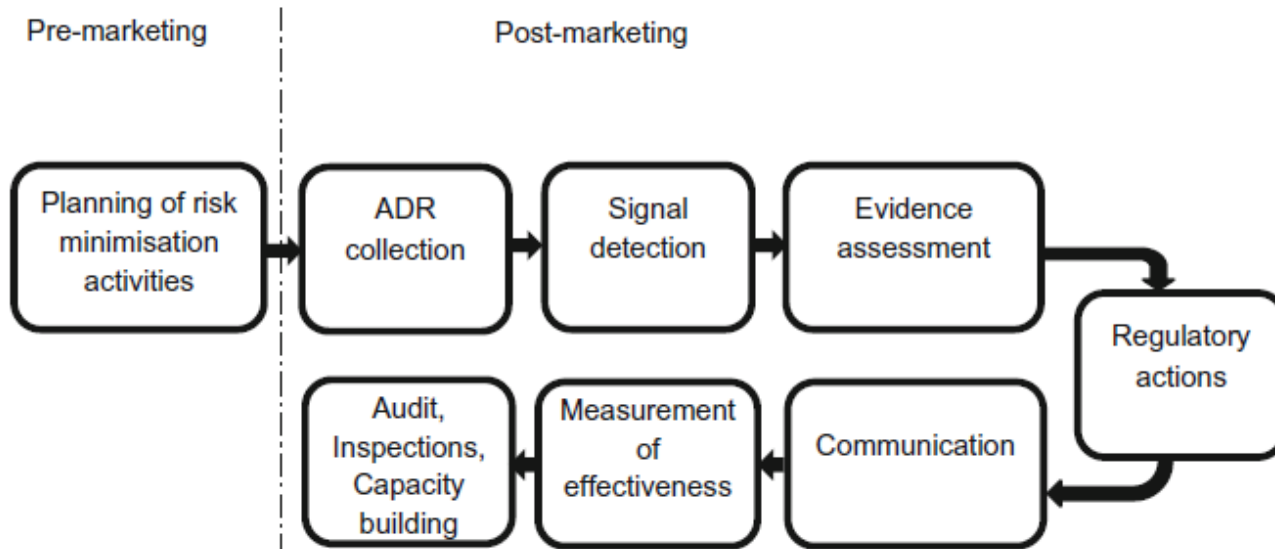
# Principali elementi del sistema di gestione del rischio nella nuova legislazione: Direttiva 2010/84/UE & Regolamento Europeo 1235/2010

## Introduzione del concetto di sistema di gestione del rischio (Risk Management System)

**RISK MANAGEMENT PLAN**: nuova procedura nell'ambito della "Strategia europea di gestione del rischio" costituito da un insieme di misure di farmacovigilanza volte ad ottimizzare la gestione dei problemi di sicurezza dei farmaci nella fase immediatamente successiva all'autorizzazione alla immissione in commercio in aggiunta ai dati raccolti con la segnalazione spontanea per la identificazione dei segnali.

- RMP richiesto per tutte le nuove AIC (anche per generici)
- RMP proporzionato al rischio
- Maggiori requisiti per il monitoraggio dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio
- Ruolo chiave del PRAC in relazione al RMP
- Il riassunto del RMP deve essere reso pubblico

# La farmacovigilanza in Europa: un approccio pianificato, proattivo e proporzionato al rischio



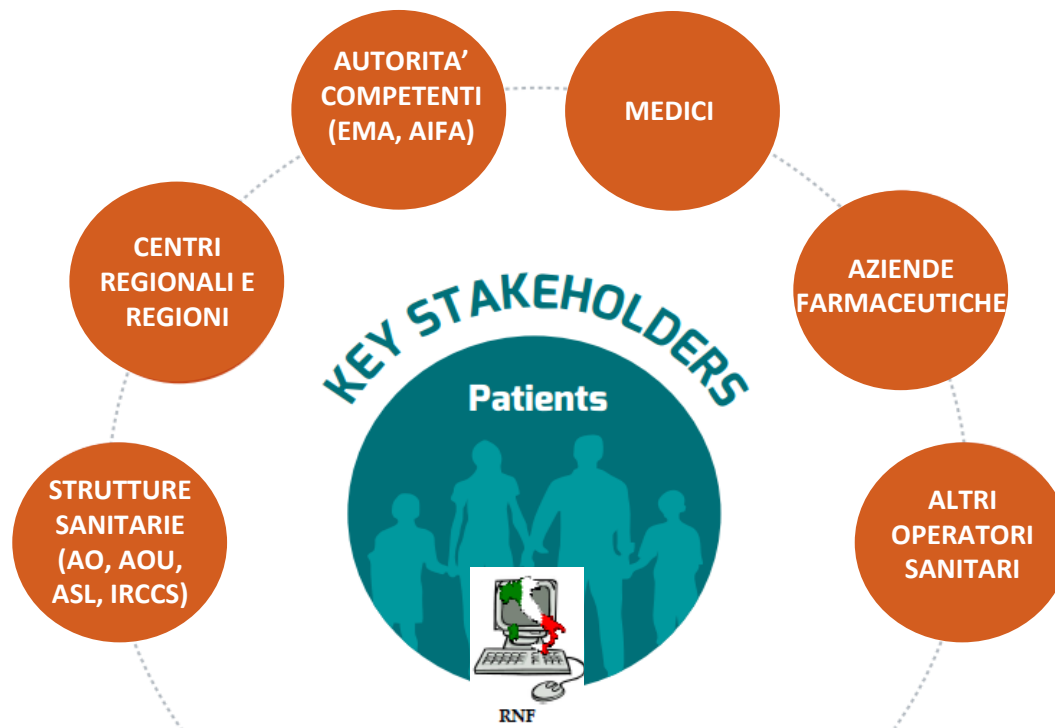
Oggi la **farmacovigilanza è integrata nell'intero ciclo di vita di un farmaco** e, nei paesi dell'UE, si identifica come **un'attività continua**, che va **dalla pianificazione delle attività di gestione dei rischi** durante la fase di pre-marketing **fino alle ispezioni e al capacity building della fase post-marketing**.

**Obiettivi del sistema di farmacovigilanza europeo:  
Promozione e protezione della salute pubblica**



# Il sistema di Farmacovigilanza in Italia

La sorveglianza *post marketing* dei farmaci in Italia viene svolta in collaborazione con gli altri stati europei. E' regolata da norme e procedure che coinvolgono diversi enti e figure professionali:



**Tutto il sistema di farmacovigilanza italiano è coordinato dall' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)**

# La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)

La **Rete nazionale di farmacovigilanza (RNF)**, attiva dal novembre 2001, è un *database* che permette la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR). Gestito direttamente dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), l'RNF permette, inoltre, di creare una rete informatizzata che collega in un unico network AIFA, le Regioni (e i relativi **Centri Regionali di Farmacovigilanza**, introdotti in Italia nel 2003 ma diventati operativi all'interno della RNF nel 2006), le unità sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) e le industrie farmaceutiche.



The screenshot shows the top navigation bar of the AIFA website. It includes the AIFA logo and name, a search bar, and social media icons for Facebook and Twitter. Below this is a horizontal menu with items: AIFA, Attività, Pillole dal Mondo, Concorsi, Bandi, Modulistica, Open Data, Position Paper, News, and Banca Dati Farmaci. A secondary menu below that lists Farmaci-line, Intranet, and RAM.



A row of five buttons for user role selection: 'Cittadino' (yellow), 'Operatore' (green with a medical cross icon), 'Azienda' (blue with a pill icon), 'Area stampa' (pink with a printer icon), and 'Servizi online' (light blue with a gear icon).

Home » Attività » Farmacovigilanza



The sidebar menu is titled 'Attività' and contains a 'Registrazione' link. Under 'Farmacovigilanza', there are several links: 'Attualità', 'La legislazione di farmacovigilanza', 'Rete Nazionale di Farmacovigilanza', 'Online i dati sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella RNF (sistema RAM)', and 'Come segnalare una sospetta reazione avversa'.

## Rete Nazionale di Farmacovigilanza

### Rete Nazionale di **Farmacovigilanza**

L'attuale sistema italiano di **farmacovigilanza** si basa sulla Rete Nazionale di **Farmacovigilanza** (RNF). Attiva dal novembre 2001, la rete garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR).

Dal 2006 le attività di **farmacovigilanza** sono state potenziate attraverso il consolidamento della rete nazionale (con il coinvolgimento dei centri regionali) ed il suo collegamento ad Eudravigilance.

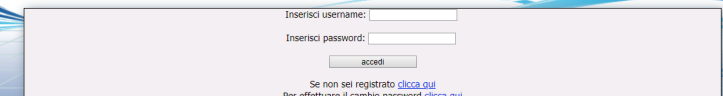
A partire dal 22 novembre 2017 le aziende titolari di **AIC** non sono più tenute a inviare le segnalazioni di sospette ADRs ai Responsabili di **farmacovigilanza** delle strutture sanitarie di appartenenza dei segnalatori o direttamente alla Rete Nazionale di **farmacovigilanza**, ma

### Link correlati

- **Accesso al Sistema - Rete Nazionale di Farmacovigilanza**
- Nuova versione di EudraVigilance: cosa cambia per il sistema italiano di FV a partire dal 22 novembre (18/10/2017)
- Eudravigilance e Rete Nazionale di Farmacovigilanza: AIFA incontra gli operatori del settore per presentare le novità europee e italiane (06/11/2017)
- AIFA: secondo incontro con gli operatori della farmacovigilanza sulle novità della RNF e di EudraVigilance (13/11/2017)



**Rete Nazionale di Farmacovigilanza**

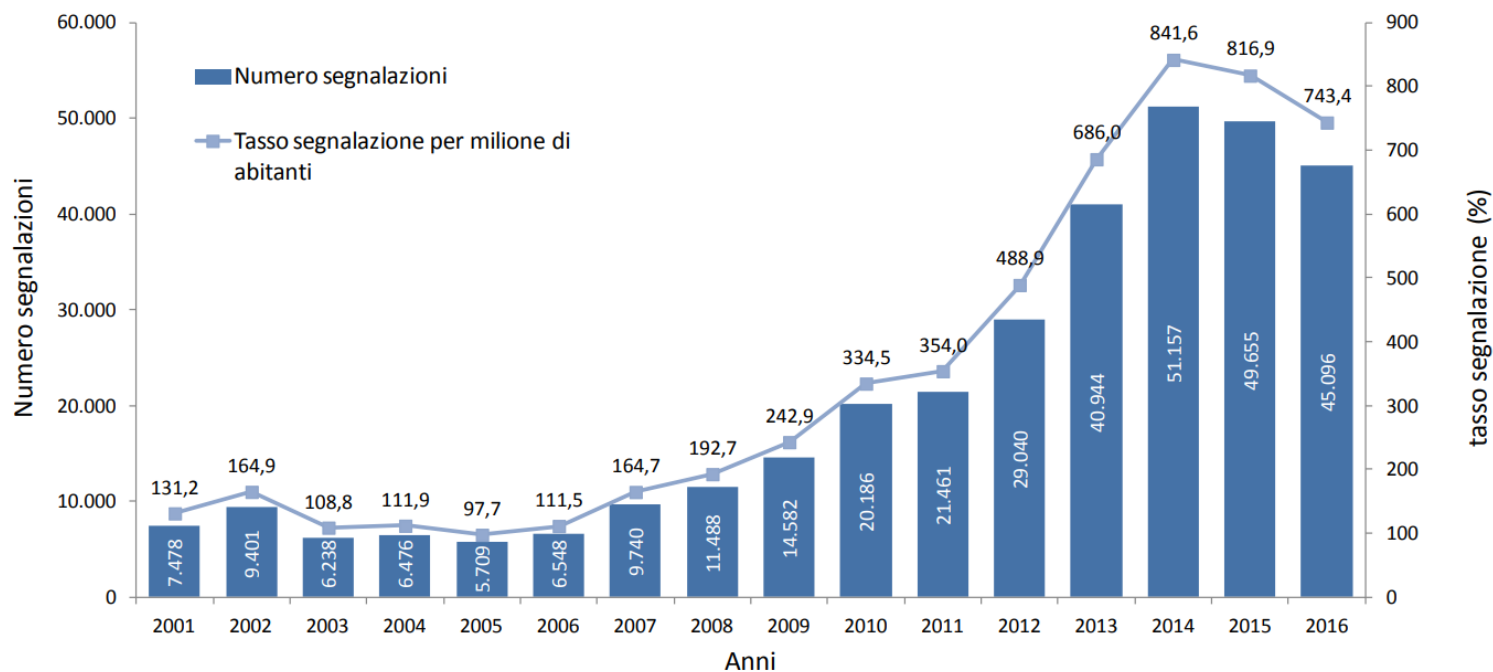


A login form with two input fields: 'Inserisci username:' and 'Inserisci password:'. Below the fields is an 'accedi' button. At the bottom, there are two small links: 'Se non sei registrato [clicca qui](#)' and 'Per effettuare il cambio password [clicca qui](#)'.



# La segnalazione spontanea: uno strumento della FV

Una segnalazione spontanea è una comunicazione non sollecitata, fatta dagli operatori sanitari o dai consumatori ad un'Autorità regolatoria, che descrive una o più ADR in un paziente che ha assunto uno o più farmaci. Un accurato sistema di segnalazione può fornire segnali di allarme precoci e contribuire a fornire un cospicuo numero di evidenze relative alla tollerabilità dei farmaci, tale da spingere le Autorità a prendere decisioni regolatorie.



Distribuzione annuale del numero e tasso di segnalazione per milione di abitanti (2001-2016) – Rapporto OsMed 2016

# Gestione dei segnali

A signal refers to *“reported information on a possible causal relationship between an adverse event and a drug, the relationship being unknown or incompletely documented previously”*

Il **Signal Management** è l'aspetto chiave della farmacovigilanza, in quanto permette di **scoprire nuovi effetti dei medicinali nel corso del loro uso post-autorizzativo.**

# Esempi di farmaci che hanno ricevuto la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per motivi di sicurezza



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 Marzo 2018  
EMA/134289/2018

L'EMA raccomanda la sospensione immediata dell'autorizzazione all'immissione in commercio e il richiamo dei lotti dal mercato del medicinale **Zinbryta** utilizzato per il trattamento della sclerosi multipla

Le evidenze indicano il rischio di gravi patologie infiammatorie del cervello

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha riaccolto la richiesta di sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio e il richiamo dei lotti di Zinbryta (daclizumab beta) in seguito alla segnalazione di gravi patologie infiammatorie del cervello, tra cui l'encefalite e stati fatali.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 gennaio 2018  
EMA/4068/2018

Il PRAC raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio delle soluzioni per infusione contenenti **amido idrossietilico**

La revisione riscontra che le misure per proteggere i pazienti non sono state sufficientemente efficaci

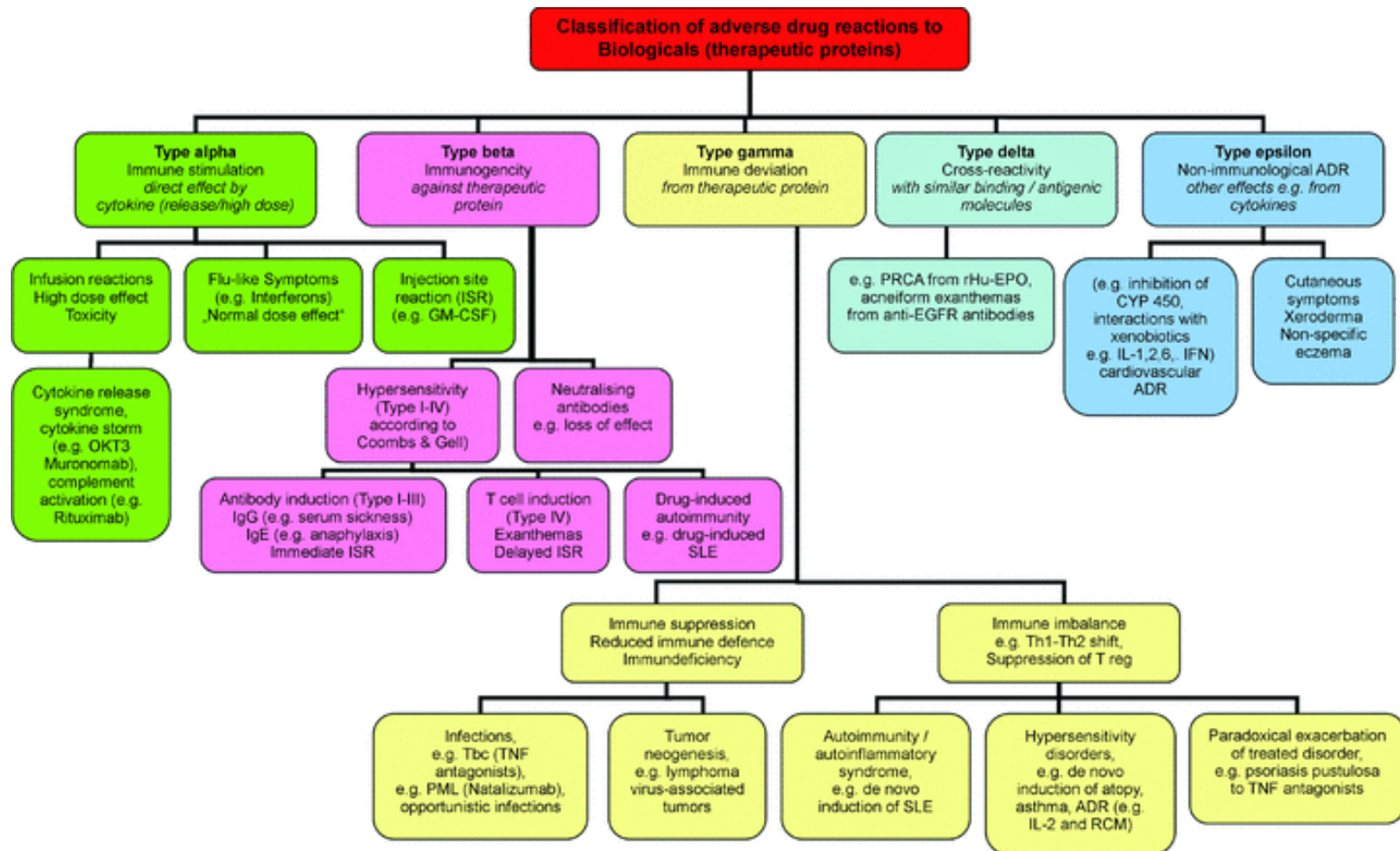
*Focus* sulla sicurezza dei farmaci  
biologici/biotecnologici

**I farmaci biotech rappresentano una  
PRIORITA' per i sistemi di  
farmacovigilanza**

# Classificazione ADR farmaci biologici

I metodi convenzionali per la classificazione delle ADR sono applicabili anche ai farmaci biologici/biotecnologici?

Data la loro natura e complessità, probabilmente NO.





Classe	Eziopatogenesi	Tipologia	Manifestazione clinica
<b>Alpha</b>	Immunostimolazione	Reazioni infusionali	SRC, SSI
		Reazioni in sede di iniezione	Eritema, dispnea, ipotensione
			Artralgia, segni sistemici
<b>Beta</b>	<b>Immunogenicità</b>	I tipo	Anafilassi, Rash, Orticaria
		II e III tipo	Malattia da siero, artralgia
		IV tipo	Citotossicità, esantema
			Autoimmunità
<b>Gamma</b>	Modifica della risposta immunitaria	Immunosoppressione	Infezioni Tumori
		Squilibrio della risposta immunitaria	Autoimmunità
			Ipersensibilità
			Esacerbazione della malattia
<b>Delta</b>	Cross-reattività	Interazione di Ab con Ag target su cellule sane	Esantema, tossicità cutanea
			Autoimmunità
<b>Epsilon</b>	Non-immune		Eventi cardiovascolari, tromboembolici, xerodermia

*SRC: Sindrome da rilascio di citochine  
SSI: Sindrome simil influenzale*

*Scherer K. Adverse drug reactions to biologics. J Dtsch Dermatol Ges. 2010*

# Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci *biotech*


I produttori di farmaci biologici e biosimilari sono tenuti ad istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto.

Ogni azienda è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un piano di gestione del rischio (*"Risk Management Plan"*; *EU-RMP*) che espliciti in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo:

- **il profilo di sicurezza del farmaco;**
- **le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale.**

L'EU-RMP per un medicinale biosimilare deve, in aggiunta, tener sempre conto del profilo di sicurezza noto del corrispondente medicinale di riferimento.

# Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci *biotech* secondo la nuova normativa europea

I **medicinali biologici e i biosimilari** vengono inclusi in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggi aggiuntivi. La Direttiva 2010/84/EU prevede, inoltre, che i medicinali sottoposti a monitoraggio aggiuntivo debbano riportare un triangolo nero capovolto  nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo.

La medesima Direttiva dispone che l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere subordinata alla condizione di eseguire **studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES)**.

# Monitoraggio *post-marketing* biologici



L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) al fine di fornire **indicazioni** su come **monitorare** e **gestire** meglio la **sicurezza dei farmaci biologici**, promuovere e ottimizzare l'uso sicuro ed efficace di questi prodotti in Europa, ha ufficializzato il **16 Agosto 2016** un nuovo capitolo delle Good Pharmacovigilance Practices (GVP) dal titolo "**Considerazioni specifiche per prodotto o popolazione II: I medicinali biologici**".

**Il nuovo Capitolo, è costituito da 3 moduli:**

**P.II.A:** affronta le caratteristiche peculiari dei farmaci biologici che rendono la safety di questi prodotti più complessa rispetto ai farmaci tradizionali e che pertanto dovrebbe richiedere una farmacovigilanza prodotto-specifica e attività di gestione del rischio. Sottolinea, inoltre, l'importanza soprattutto per i biologici di una continua attività di farmacovigilanza per l'intero ciclo di vita del prodotto e che **tenga conto dell'intrinseca variabilità presente anche all'interno di uno stesso lotto di produzione** al fine di individuare ogni importante cambiamento di sicurezza ed efficacia nel tempo.

**P.II.B:** Discute dei contenuti del Risk Management Plan (RMP), della **gestione e del reporting delle reazioni avverse ribadendo l'importanza del reporting di tutte le informazioni disponibili incluso il nome e il numero di lotto**. Viene sottolineata la **necessità che la signal detection** per i biologici **debba quindi essere specifica per prodotto e per il principio attivo** e che quindi tutti i passi del signal management debbano essere effettuati sia a livello del prodotto che a livello del principio attivo.

**P.II.C.:** vengono ulteriormente chiariti le responsabilità e i ruoli nelle attività di farmacovigilanza sia a livello UE che locale.

*L'introduzione della linea guida sui farmaci biologici insieme con le GVP tutte, ribadisce l'obiettivo EMA del miglioramento della trasparenza, della comunicazione e della sicurezza nell'ottica di garantire in modo sempre più capillare la salute del paziente.*

# Misure di minimizzazione del rischio per biosimilari

Differentemente dai farmaci di sintesi chimica a brevetto scaduto (generici), per i biosimilari sono previste ulteriori misure di monitoraggio post-marketing sulla sicurezza.

Ad esempio, l'autorizzazione del farmaco Benepali (biosimilare di etanercept) è stata condizionata all'attuazione di un programma obbligatorio post-marketing, comprendente l'analisi di dati provenienti da registri multipli – Rheumatoid arthritis Register, BADBIR, AQRITIS (tali analisi termineranno nel 2027).

Safety/efficacy concerns addressed	Study	Location(s)	Study overview	Estimated time lines
All safety concerns, including serious and/or opportunistic infections, cancers, heart failure and injection-site reactions	SB4-G31-RA (NCT01895309)	Europe	Randomized, double-blind study of the efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of Benepali® vs Enbrel® in patients with moderate-to-severe RA despite MTX therapy  The first 52 weeks will compare Benepali® and Enbrel®, and the next 48 weeks constitutes an open-label study switching the Enbrel® arm to Benepali®	100-week switching data reported at EULAR 2016
All safety concerns, including serious and/or opportunistic infections, cancers, heart failure and injection-site reactions	British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis (BSRBR-RA)	UK	An established nationwide register for patients with rheumatological disorders treated with biologic agents  The register is designed as a national prospective study, the primary purpose of which is to assess long-term toxicity from the use of these agents in routine practice	Final report planned for 2027 Annual interim reports, with PSUR/RMP updates where applicable
All safety concerns, including serious and/or opportunistic infections, cancers, heart failure and injection-site reactions	Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy (RABBIT)	Germany	Prospective, observational study to evaluate the long-term effectiveness, safety and costs of anti-TNF therapies for RA  Comparison with a cohort of patients with RA treated with non-biologic DMARDs	Final report planned for 2027 Annual interim reports, with PSUR/RMP updates where applicable
All safety concerns, including serious and/or opportunistic infections, cancers, heart failure and injection-site reactions	Anti-Rheumatic Therapies In Sweden (ARTIS)	Sweden	Prospective, observational study to assess the risk of selected adverse events in patients with RA, juvenile idiopathic arthritis and other rheumatic diseases receiving Benepali®	Final report planned for 2027 Annual interim reports, with PSUR/RMP updates where applicable
Long-term safety of biologic treatments for psoriasis	British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR)	UK	Nationwide registry to monitor the long-term safety of biologic treatments for psoriasis	Final report planned for 2027 Annual interim reports, with PSUR/RMP updates where applicable

# Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci biosimilari secondo la nuova normativa europea

## I medicinali biologici e i biosimilari rappresentano una “priorità” per le attività di farmacovigilanza

Per i farmaci biologici/biotecnologici sarebbe auspicabile avere la **tracciabilità dei singoli eventi avversi potenzialmente associati ai vari prodotti originator o biosimilari.**



Il “Product-level traceability” rappresenta oggi l’obiettivo principale della Farmacovigilanza dei farmaci biologici/biotecnologici. La problematica è come raggiungere questo obiettivo tra i diversi sistemi di Farmacovigilanza.

Nelle segnalazioni di ADR relative a tutti i farmaci biologici, **l'identificazione esatta del medicinale è particolarmente importante.** La **legislazione europea** richiede che ogni segnalazione di reazione avversa di un medicinale biologico debba includere **la denominazione (INN seguito dal manufacturer) e il numero di lotto del medicinale.** In questo modo è possibile collegare, senza equivoci, una sospetta reazione avversa al medicinale che l’ha provocata.



Un codice di identificazione univoco, chiamato **Biological qualifier (Bq)**, da applicare a tutti i farmaci biologici, compresi i medicinali biosimilari (OMS).

Il **codice Bq** è costituito da un suffisso di quattro lettere e garantirebbe, grazie alle circa 160 mila combinazioni possibili, una flessibilità sufficiente per il prossimo futuro.

Tutti i codici emessi sarebbero registrati in un database apposito.

Un sistema globale di denominazione unificato sarebbe fondamentale **per garantire l'uso sicuro dei biosimilari, dall'identificazione del prodotto in ambito clinico alla sua tracciabilità nella vigilanza post marketing.**

# **L'esperienza in *real life* per il biosimilare di infliximab**

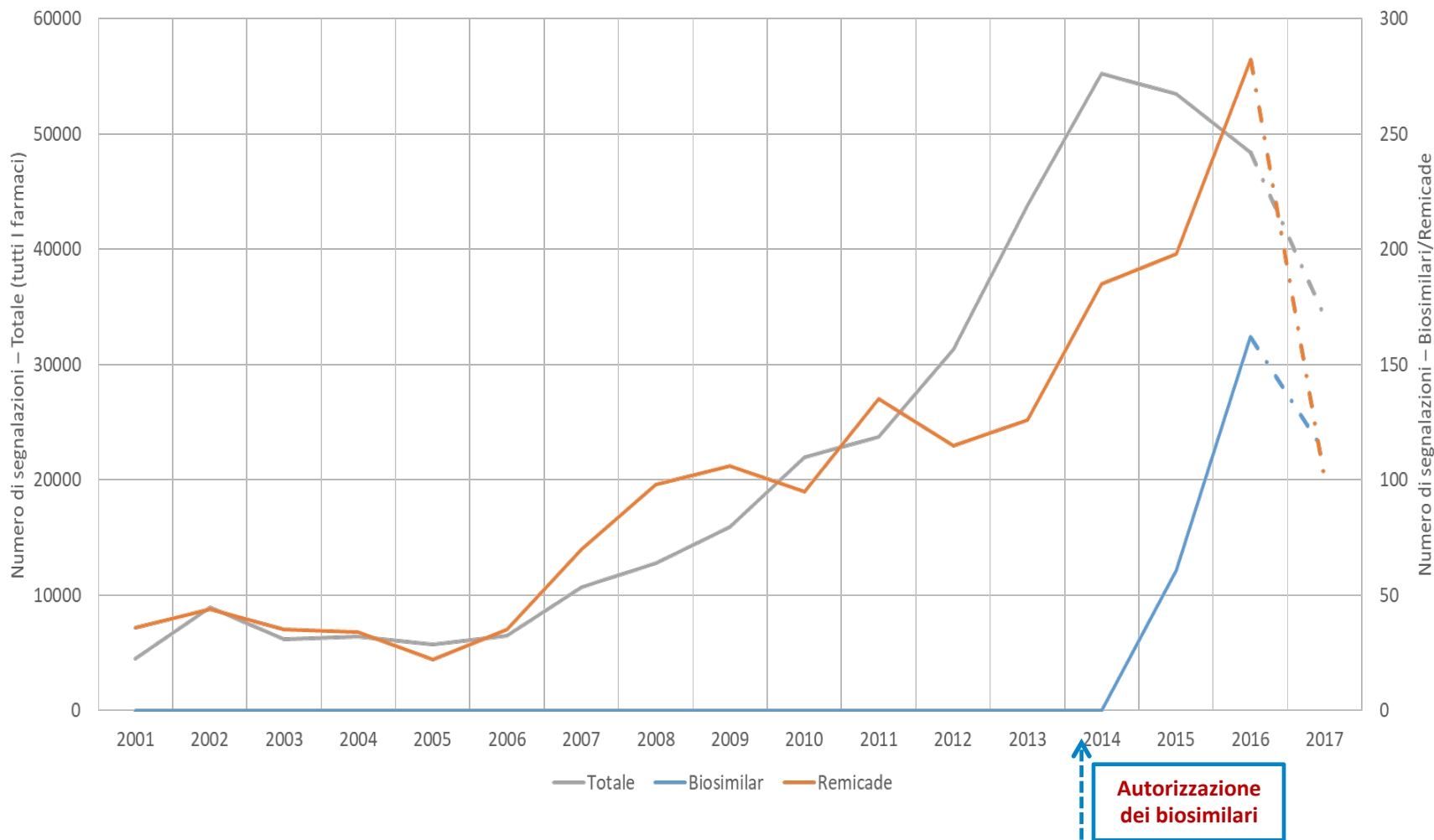
***Safety profile of infliximab product  
(originator and biosimilar) in five italian  
Region: a 2 year study***



**Risultati preliminari di uno studio condotto  
nelle Regioni Lombardia, Campania, Sicilia,  
Toscana e Veneto sui prodotti a base di  
infliximab (originator/biosimilari)**

# Andamento del numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa a Remicade® e biosimilari (Remsima®/Inflectra®) in **ITALIA**

Periodo: 01/01/2001 – 01/09/2017



**400 circa**

**Segnalazioni di sospetta reazione avversa da infliximab non identificabile**

## Periodo: ottobre 2015 – ottobre 2017

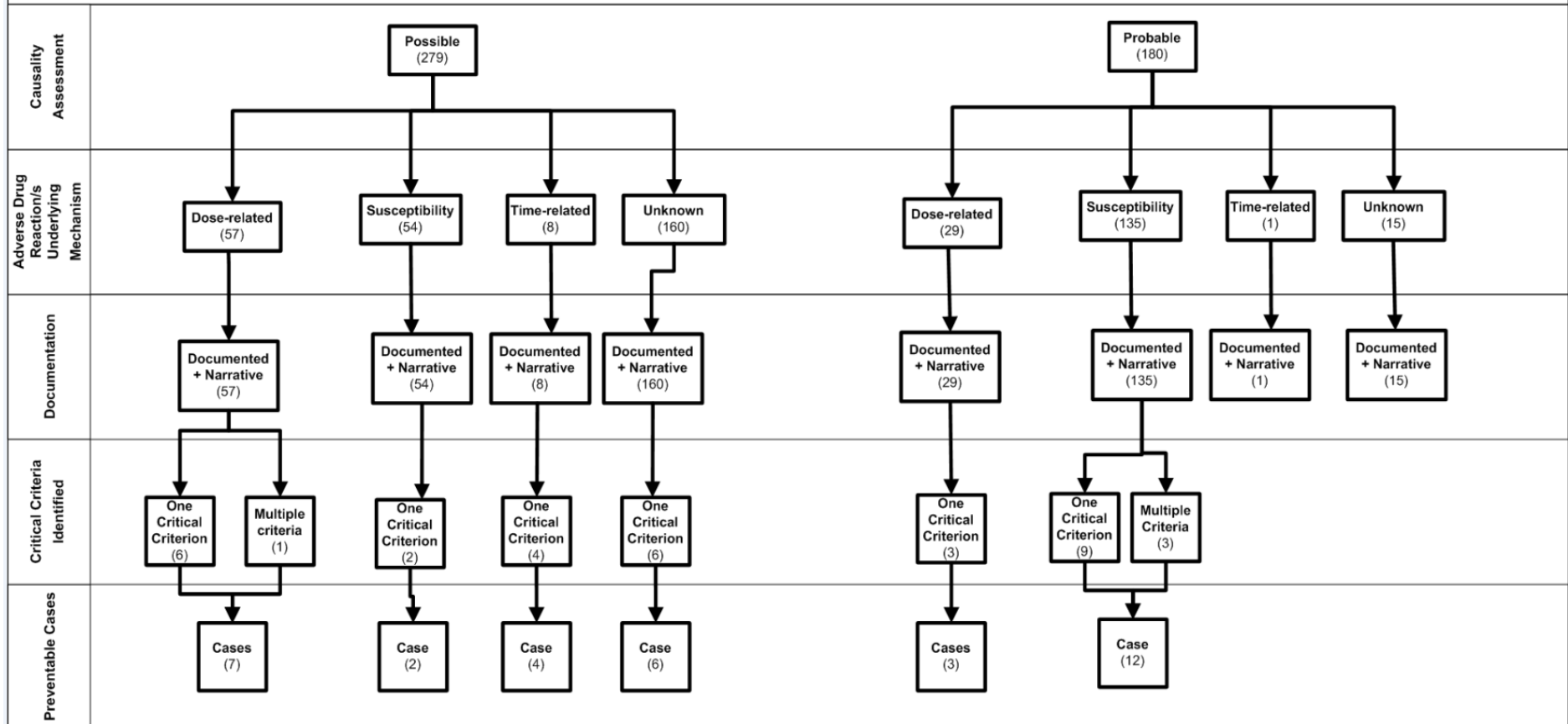
VARIABILE		BIOSIMILARE (n=237)	ORIGINATOR (n=222)	TOTALE (n=459)
<b>Età</b>	Età media (DS)	48.5 (15.4)	47.4 (15.6)	48.0 (15.5)
	Non riportata	16	3	19
<b>Genere</b>	F	126 (53.2)	124 (55.9)	250 (54.5)
	M	111 (46.8)	98 (44.1)	209 (45.5)
<b>Indicazione terapeutica</b>	Morbo di Crohn	70 (29.5)	43 (19.4)	113 (24.6)
	Artrite	56 (23.6)	100 (45.0)	156 (34.0)
	Colite ulcerosa	57 (24.1)	27 (12.2)	84 (18.3)
	Psoriasi	23 (9.7)	8 (3.6)	31 (6.8)
<b>Regione</b>	Spondilite	31 (13.1)	44 (19.8)	75 (16.3)
	Lombardia	56 (23.6)	119 (53.6)	175 (38.1)
	Campania	4 (1.7)	23 (10.4)	27 (5.9)
	Sicilia	81 (34.2)	54 (24.3)	135 (29.4)
	Toscana	50 (21.1)	16 (7.2)	66 (14.4)
	Veneto	46 (19.4)	10 (4.5)	56 (12.2)
<b>Numero di farmaci concomitanti riportati</b>	>=10	5 (2.1)	3 (1.4)	8 (1.7)
	1	136 (57.4)	145 (65.3)	281 (61.2)
	2	35 (14.8)	23 (10.4)	58 (12.6)
	3	25 (10.5)	19 (8.6)	44 (9.6)
	4	11 (4.6)	7 (3.2)	18 (3.9)
	5	12 (5.1)	3 (1.4)	15 (3.3)
	6	6 (2.5)	4 (1.8)	10 (2.2)
	7	3 (1.3)	10 (4.5)	13 (2.8)
	8	2 (0.8)	3 (1.4)	5 (1.1)
	9	2 (0.8)	5 (2.3)	7 (1.5)
<b>Numero di comorbidità riportate</b>	0	198 (83.5)	180 (81.1)	378 (82.4)
	1	19 (8.0)	19 (8.6)	38 (8.3)
	2	9 (3.8)	10 (4.5)	19 (4.1)
	3	7 (3.0)	5 (2.3)	12 (2.6)
	4	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	5	4 (1.7)	7 (3.2)	11 (2.4)
<b>Disturbi cardiaci</b>	Yes	12 (5.1)	18 (8.1)	30 (6.5)
<b>Disturbi respiratori</b>	Yes	2 (0.8)	4 (1.8)	6 (1.3)
<b>Dislipidemia</b>	Yes	2 (0.8)	14 (6.3)	16 (3.5)
<b>Diabete mellito</b>	Yes	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.4)
<b>Disturbi della tiroide</b>	Yes	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (0.9)
<b>Infezione acuta/cronica</b>	Yes	5 (2.1)	5 (2.3)	10 (2.2)
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Yes	6 (2.5)	1 (0.5)	7 (1.5)
<b>Disturbi neurologici</b>	Yes	1 (0.4)	3 (1.4)	4 (0.9)
<b>Squilibri elettrolitici</b>	Yes	3 (1.3)	7 (3.2)	10 (2.2)
<b>Disturbi ossei</b>	Yes	3 (1.3)	5 (2.3)	8 (1.7)
<b>Disturbi ematologici</b>	Yes	2 (0.8)	6 (2.7)	8 (1.7)

# Numero di casi potenzialmente prevenibili

34

**Il 7,4% delle ADR è risultata prevenibile**

**Analysis of individual case safety reports (ICSRs) characteristics**  
**459 ICSRs**



## Analisi crude (biosimilare vs originator [ref])

Infections							
Nome	Rate	CI lower	CI upper	Rate_trunc	CI lower_trunc	CI upper_trunc	Estimate
PRR	0.546023359	0.370051854	0.80567495	0.54	0.37	0.8	0.54 [0.37, 0.8]
ROR	0.512613823	0.273623771	0.960343945	0.51	0.27	0.96	0.51 [0.27, 0.96]
RRR	0.713797335	0.484630302	1.051330538	0.71	0.48	1.05	0.71 [0.48, 1.05]
IC	-0.486413579	-1.045043483	0.072216324	-0.48	-1.04	0.07	-0.48 [-1.04, 0.07]

## Analisi aggiustate (biosimilare vs originator [ref])

Adjusted by age, gender, comorbidities, indication of use,  
Region and number of concomitant drugs/medications

**ROR 0.33 (95%CI 0.12 – 0.89)**  
p-value=0.029

Infusion reactions							
Nome	Rate	CI lower	CI upper	Rate_trunc	CI lower_trunc	CI upper_trunc	Estimate
PRR	1.785282258	1.381031744	2.30786349	1.78	1.38	2.3	1.78 [1.38, 2.3]
ROR	1.865555556	0.905941195	3.841637349	1.86	0.9	3.84	1.86 [0.9, 3.84]
RRR	1.269239631	0.984112146	1.636977299	1.26	0.98	1.63	1.26 [0.98, 1.63]
IC	0.343964474	-0.023105366	0.711034315	0.34	-0.02	0.71	0.34 [-0.02, 0.71]

**ROR 4.09 (95%CI 1.26 – 13.32)**  
p-value=0.019

Lack of efficacy							
Nome	Rate	CI lower	CI upper	Rate_trunc	CI lower_trunc	CI upper_trunc	Estimate
PRR	0.480432937	0.37364721	0.61773727	0.48	0.37	0.61	0.48 [0.37, 0.61]
ROR	0.352499339	0.234426026	0.530042615	0.35	0.23	0.53	0.35 [0.23, 0.53]
RRR	0.657230063	0.515294733	0.838260762	0.65	0.51	0.83	0.65 [0.51, 0.83]
IC	-0.605529622	-0.956530248	-0.254528996	-0.6	-0.95	-0.25	-0.6 [-0.95, -0.25]

**ROR 0.35 (95%CI 0.20 – 0.61)**  
p-value<0.001

Hypersensitivity							
Nome	Rate	CI lower	CI upper	Rate_trunc	CI lower_trunc	CI upper_trunc	Estimate
PRR	1.953043704	1.678616158	2.27233587	1.95	1.67	2.27	1.95 [1.67, 2.27]
ROR	3.003007108	2.047194091	4.405078995	3	2.04	4.4	3 [2.04, 4.4]
RRR	1.307753696	1.147835648	1.489951747	1.3	1.14	1.48	1.3 [1.14, 1.48]
IC	0.387090848	0.198916086	0.575265609	0.38	0.19	0.57	0.38 [0.19, 0.57]

**ROR 1.60 (95%CI 0.95 – 2.67)**  
p-value=0.072



# CONCLUSIONI

In conclusione, la **Farmacovigilanza** rappresenta un strumento che consente di delineare al meglio il **profilo di sicurezza a lungo termine dei farmaci**, soprattutto in virtù dei limiti dei *trial* clinici pre-registrativi.

## Pertanto:

- ✓ È necessaria un'**implementazione** delle **attività di vigilanza post-marketing** al fine di ridurre i rischi associati all'utilizzo dei farmaci e di analizzare dettagliatamente il relativo profilo rischio/beneficio;
- ✓ I sistemi di segnalazione spontanea possono rappresentare un valido supporto nel monitoraggio continuo e sistematico del profilo di sicurezza dei farmaci dopo la loro immissione in commercio.

# PROSPETTIVE FUTURE

- ✓ **Nuovi approcci per la valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse**, anche alla luce della nuova definizione che tiene conto del misuso, abuso, errore terapeutico, sovradosaggio, off-label, esposizione professionale.
- ✓ **Maggiore coinvolgimento da parte dei pazienti**, grazie anche alla segnalazione on-line.
- ✓ **Inserimento della Farmacovigilanza nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e nei Tavoli di Health Technology Assessment (HTA), nei Percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA)** al fine di implementare l'appropriatezza prescrittiva e la gestione del rischio, nonché dei costi!