

# Industrializzazione e regolamentazione



## di prodotti biotecnologici

### ❖ **Obiettivi formativi**

Prospettiva industriale relativa ai requisiti di sviluppo e produzione di prodotti biotecnologici per la cura e la prevenzione di malattie, sia dal punto di vista tecnico che normativo.

### ❖ **Docente**

PhD Gabriele Meli

### ❖ **FOCUS**

Industrializzazione di processo

### ❖ **Orario lezioni**

Martedì e Mercoledì 17-19

### ❖ **Modalità di esame**

Scritto

### ❖ **Contatto preferenziale**

[gabriele.meli78@gmail.com](mailto:gabriele.meli78@gmail.com)

Questo corso contiene informazioni a scopo didattico, non correlate in alcun modo a dati rilevanti per Bracco Imaging S.p.A. e fa riferimento alla formazione personale ed all'esperienza professionale secondo il mio punto di vista.

GABRIELE MELI

# Post approval: sicurezza (ICH E2D)



## ❖ Gestione dei dati di sicurezza dopo l'immissione in commercio

È importante stabilire una procedura standardizzata a livello internazionale al fine di migliorare la qualità delle informazioni di sicurezza post-approvazione e armonizzare le modalità di raccolta e comunicazione delle informazioni.

- Evento Avverso

Un evento avverso è qualsiasi evento medico indesiderato in un paziente a cui è stato somministrato un medicinale e che non deve necessariamente avere una relazione causale con questo trattamento.

Un evento avverso può quindi essere qualsiasi segno sfavorevole e non intenzionale (ad esempio un risultato anormale in laboratorio), un sintomo o una malattia temporalmente associati all'uso di un medicinale, indipendentemente dal fatto che siano considerati correlati a questo medicinale.

# Post approval: sicurezza (ICH E2D)



## ❖ Gestione dei dati di sicurezza dopo l'immissione in commercio

- Reazioni Avverse al Farmaco

Le reazioni avverse ai farmaci riguardano risposte nocive e indesiderate che conseguono l'uso di un medicinale.

L'espressione "risposte a un medicinale" significa che una relazione causale tra un medicinale e un evento avverso è almeno una ragionevole possibilità.

Una reazione, in contrasto con un evento, è caratterizzata dal fatto che si sospetta una relazione causale tra il farmaco e il verificarsi.

Ai fini della segnalazione normativa, se un evento viene segnalato spontaneamente, anche se la relazione è sconosciuta o non dichiarata, soddisfa la definizione di reazione avversa al farmaco.

# Post approval: sicurezza (ICH E2D)

## ❖ Gestione dei dati di sicurezza dopo l'immissione in commercio

- EA e RAF grave

Un evento avverso o una reazione grave è qualsiasi evento medico indesiderato che a qualsiasi dose:

1. provoca la morte;
2. è pericoloso per la vita;
3. richiede il ricovero ospedaliero o comporta un prolungamento del ricovero esistente;
4. provoca disabilità / incapacità persistenti o significative;
5. provoca un'anomalia congenita/difetto alla nascita;
6. è un evento o una reazione importante dal punto di vista medico.

# Post approval: sicurezza (ICH E2D)



## ❖ Gestione dei dati di sicurezza dopo l'immissione in commercio

- Reazioni Avverse al Farmaco inaspettate

Una reazione avversa la cui natura, gravità, specificità o risultato non sia coerente con il termine o la descrizione utilizzati nell'etichettatura dei prodotti (ad es. Foglietto illustrativo o riassunto delle caratteristiche del prodotto) deve essere considerato inaspettato.

Quando un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è incerto se una reazione avversa è prevista o imprevista, allora andrebbe comunque trattata come imprevista.

Un reazione avversa attesa con esito fatale dovrebbe essere considerata inaspettata a meno che l'etichettatura del prodotto non specifichi che ad essa potrebbe essere associato un esito fatale.

# Post approval: sicurezza (ICH E2D)

## ❖ Gestione dei dati di sicurezza dopo l'immissione in commercio

### • Comunicazioni/Reports

Le relazioni richieste sono quelle derivate da sistemi organizzati di raccolta dati, che includono:

1. studi clinici;
2. registri;
3. programmi post uso approvati per l'uso del paziente;
4. altri programmi di supporto e gestione della malattia;
5. sondaggi su pazienti o operatori sanitari;
6. raccolta di informazioni sull'efficacia o sulla conformità del paziente.

I rapporti sugli eventi avversi ottenuti da uno di questi non devono essere considerati spontanei.

# Post approval: sicurezza (ICH E2D)



## ❖ Gestione dei dati di sicurezza dopo l'immissione in commercio

- Comunicazioni/Reports

Un rapporto spontaneo è una comunicazione non richiesta da parte di un operatore sanitario o di un consumatore ad una società, autorità regolatoria o altra organizzazione (ad es. OMS, Centro regionale, Centro antiveneni) che descrive una o più reazioni avverse al farmaco in un paziente a cui sono state somministrate una o più medicinali e che non derivano da uno studio o da uno schema organizzato di raccolta dei dati.

Altri tipi di comunicazione possono avvenire per mezzo di:

1. Internet;
2. Letteratura;
3. Autorità regolatorie.

# Post approval: sicurezza (ICH E2D)

---

## ❖ Gestione dei dati di sicurezza dopo l'immissione in commercio

- Altre osservazioni

Oltre alle segnalazioni di singoli casi, qualsiasi informazione sulla sicurezza derivante da altre osservazioni che potrebbero modificare la valutazione del rapporto rischio-beneficio per il prodotto deve essere comunicata quanto prima alle autorità regolatorie.

Gli esempi includono qualsiasi risultato di sicurezza imprevisto significativo da uno studio in vitro, animale, epidemiologico o clinico che suggerisca un rischio umano grave, come evidenza di mutagenicità, teratogenicità, carcinogenicità o mancanza di efficacia con un farmaco usato nel trattamento di un pericolo di vita o malattia grave.



# Post approval: sicurezza (ICH E2D)



## ❖ Gestione dei dati di sicurezza dopo l'immissione in commercio

- Manca di efficacia

La prova della mancanza di efficacia non dovrebbe di norma essere comunicata rapidamente, ma dovrebbe essere discussa nel relativo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza.

Tuttavia, in determinate circostanze e in alcune regioni, le segnalazioni individuali di mancanza di efficacia sono considerate soggette a segnalazioni accelerate.

I medicinali usati per il trattamento di malattie gravi o potenzialmente letali, i vaccini e i contraccettivi sono esempi di classi di medicinali in cui la mancanza di efficacia deve essere presa in considerazione per la segnalazione accelerata.

Il giudizio clinico dovrebbe essere usato nella segnalazione, tenendo conto dell'etichettatura del prodotto locale e della malattia da trattare.

# Post approval: sicurezza (ICH E2D)

---

## ❖ Gestione dei dati di sicurezza dopo l'immissione in commercio

- Sovradosaggio

Le segnalazioni di sovradosaggio, senza esito avverso associato, non devono essere segnalate come reazioni avverse.

I casi associati a gravi reazioni avverse sono considerati soggetti a segnalazioni accelerate, se non diversamente specificato dalla normativa locale.

Dovrebbero essere regolarmente seguiti per garantire che le informazioni siano il più complete possibile per quanto riguarda sintomi, trattamento ed esito.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe raccogliere tutte le informazioni disponibili sul sovradosaggio relativo ai suoi prodotti.

# Post approval: sicurezza (ICH E2D)

## ❖ Gestione dei dati di sicurezza dopo l'immissione in commercio

- Follow-up Information

Le informazioni sulle reazioni avverse al farmaco sono generalmente incomplete nel primo invio della documentazione (pre-approval).

Idealmente, sarebbero disponibili informazioni complete su tutti i casi, ma in pratica dovrebbero essere fatti sforzi per cercare informazioni aggiuntive.

Per ottimizzare il valore del follow-up, la prima considerazione dovrebbe essere la priorità delle segnalazioni di casi per importanza:

1. gravi e inattesi;
2. gravi e previsti;
3. non gravi e imprevisi.

Oltre alla serietà e alla prevedibilità come criteri, i casi "di particolare interesse" meritano un'attenzione particolare come priorità (ad esempio, reazioni avverse sotto sorveglianza attiva su richiesta regolatoria).

# Post approval: sicurezza (ICH E2D)



## ❖ Gestione dei dati di sicurezza dopo l'immissione in commercio

- Follow-up Information

Le informazioni di follow-up possono essere fatte, tramite una telefonata e/o una visita in loco e/o una richiesta scritta.

L'azienda dovrebbe fornire domande specifiche a cui vorrebbe avere una risposta.

I metodi di follow-up dovrebbero essere personalizzati per ottimizzare la raccolta di informazioni mancanti.

La conferma scritta dei dettagli forniti verbalmente dovrebbe essere ottenuta ogniqualvolta possibile.

In circostanze eccezionali, se il reporter rifiuta le richieste di informazioni, un'autorità regolatoria potrebbe essere in grado di assistere un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'ottenimento di dati di follow-up.

# Post approval: sicurezza (ICH E2D)

## ❖ Gestione dei dati di sicurezza dopo l'immissione in commercio

- Follow-up Information

Per facilitare la raccolta di informazioni clinicamente rilevanti e complete, è incoraggiato l'uso di un questionario mirato/modulo specifico, preferibilmente al momento della relazione iniziale.

Idealmente, gli operatori sanitari con un'adeguata formazione in farmacovigilanza ed esperienza terapeutica dovrebbero essere coinvolti nella raccolta e nel follow-up diretto dei casi segnalati (in particolare quelli di rilevanza medica).

Per le ADR gravi, è importante continuare il follow-up e riferire nuove informazioni fino a quando il risultato non è stato stabilito o la condizione è stabilizzata.

È importante che al momento della relazione originale siano raccolti e conservati sufficienti dettagli sul paziente e sul reporter per consentire future indagini, nei limiti imposti dalle leggi locali sulla privacy dei dati.

# Post approval: sicurezza (ICH E2D)

---

## ❖ Gestione dei dati di sicurezza dopo l'immissione in commercio

- Esposizione in gravidanza

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero seguire tutte le segnalazioni di gravidanza degli operatori sanitari o consumatori in cui l'embrione/feto potrebbe essere stato esposto a uno dei suoi medicinali.

Quando un principio attivo, o uno dei suoi metaboliti, ha una lunga emivita, questo dovrebbe essere preso in considerazione quando si considera se un feto potrebbe essere stato esposto (ad esempio, se si dovrebbero prendere in considerazione medicinali assunti prima del periodo gestazionale).

# Valutazione Rischio/Beneficio (ICH E2C)



## ❖ Concetti fondamentali

Quando un nuovo medicinale è approvato per la commercializzazione, la dimostrazione di sicurezza ed efficacia si basa generalmente sui dati di un numero limitato di pazienti, molti studiati in condizioni controllate attraverso studi randomizzati.

Spesso, i sottogruppi ad alto rischio e i pazienti con malattie concomitanti che richiedono l'uso di altri farmaci sono esclusi dagli studi clinici e i dati di trattamento a lungo termine sono limitati.

Inoltre, i pazienti negli studi sono attentamente monitorati per l'evidenza di eventi avversi.

Nella pratica clinica, il monitoraggio è meno intensivo, viene trattata una gamma più ampia di pazienti (età, comorbilità, farmaci, anomalie genetiche) e possono essere osservati eventi troppo rari per verificarsi negli studi clinici (ad es. Grave danno epatico).

# Valutazione Rischio/Beneficio (ICH E2C)



## ❖ Concetti fondamentali

Questi fattori sono alla base della necessità di continuare ad analizzare le informazioni pertinenti sulla sicurezza e l'efficacia:

1. durante tutto il ciclo di vita di un medicinale;
2. quando si verificano importanti risultati;
3. per consentire una valutazione complessiva dei dati accumulati.

Sebbene la maggior parte delle nuove informazioni siano legate alla sicurezza, nuove informazioni sull'efficacia, i limiti di utilizzo, i trattamenti alternativi e molti altri aspetti della posizione del farmaco nella terapia possono essere pertinenti alla sua valutazione del rapporto rischio-beneficio.



# Valutazione Rischio/Beneficio (ICH E2C)



## ❖ Concetti fondamentali

Quando un farmaco è approvato per la commercializzazione, è stata raggiunta la conclusione che, se utilizzato in conformità con le informazioni sul prodotto approvato, i suoi benefici superano i suoi rischi.

Man mano che emergono nuove informazioni sul farmaco durante l'esperienza di marketing, è necessario effettuare una valutazione del rapporto rischio-beneficio per determinare se i benefici continuano a superare i rischi.

Valutare se è necessario adottare misure per migliorare l'equilibrio rischio-beneficio attraverso attività di minimizzazione del rischio, ad es. , etichettatura delle modifiche, comunicazioni con i prescrittori o altri passaggi.

# Valutazione Rischio/Beneficio (ICH E2C)



## ❖ Concetti fondamentali

Ogni medicinale deve avere una data della prima approvazione di commercializzazione per qualsiasi prodotto contenente il principio attivo concesso a qualsiasi azienda in qualsiasi paese del mondo.

Quando un rapporto contiene informazioni su diverse forme di dosaggio, formulazioni o usi (indicazioni, vie di somministrazione e/o popolazioni), viene considerata la data della prima approvazione di commercializzazione per una delle varie autorizzazioni.

Sulla base di questa viene determinata la data designata come limite per i dati da includere in un rapporto periodico di valutazione del rapporto rischi/benefici.

Tramite un rapporto periodico di valutazione del rapporto rischi/benefici, le stesse informazioni aggiornate sulla sicurezza, sui rischi e benefici possono essere riviste a livello globale dalle diverse autorità regolatorie.

# Valutazione Rischio/Beneficio (ICH E2C)



## ❖ Concetti fondamentali

Il rapporto periodico di valutazione del rapporto rischio/beneficio dovrebbe fornire informazioni su tutte le indicazioni, le forme di dosaggio e i regimi approvati per il principio attivo.

In alcune circostanze, sarà opportuno presentare i dati mediante indicazione, forma di dosaggio, regime posologico o popolazione (ad es. Bambini vs. adulti) all'interno delle sezioni pertinenti del Rapporto periodico di valutazione del rapporto rischio/beneficio.

In casi eccezionali, la presentazione di una relazione periodica separata sulla valutazione del rischio e del beneficio potrebbe essere appropriata, ad esempio un principio attivo utilizzato in due formulazioni per la somministrazione sistemica e topica in indicazioni completamente diverse.

In questi casi, le autorità di regolamentazione dovrebbero essere informate e il loro accordo ottenuto, preferibilmente al momento dell'approvazione.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

**La farmacovigilanza** è l'insieme delle attività finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, al fine di assicurare un rapporto rischio/beneficio favorevole per la popolazione.

In linea con questa definizione generale, gli obiettivi alla base della [farmacovigilanza](#), in conformità con la vigente normativa europea, sono:

- prevenire i danni causati da reazioni avverse conseguenti all'uso di un medicinale secondo le condizioni di autorizzazione ma anche agli errori terapeutici, all'esposizione professionale, agli usi non conformi incluso l'uso improprio e l'abuso.
- promuovere l'uso sicuro ed efficace dei medicinali, in particolare fornendo tempestivamente informazioni sulla sicurezza dei medicinali ai pazienti, agli operatori sanitari e al pubblico in generale.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)



La **farmacovigilanza** è quindi un'attività che contribuisce alla tutela della salute pubblica.

I dati sulla sicurezza dei farmaci possono essere ricavati da differenti fonti: segnalazioni di sospette reazioni avverse (spontanee e non), studi clinici, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, ecc.

L'AIFA promuove anche programmi e gli studi di farmacovigilanza attiva con l'obiettivo di:

- aumentare le conoscenze sui medicinali e definire meglio la loro sicurezza d'uso;
- migliorare le modalità con cui vengono utilizzati;
- stabilire un profilo di sicurezza che meglio corrisponda alla reale pratica medica;
- descrivere in maniera più realistica le caratteristiche dei pazienti in trattamento.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Background

La decisione di approvare un farmaco si basa sul fatto che abbia un soddisfacente equilibrio tra rischi e benefici nelle condizioni specificate nell'etichettatura del prodotto.

Questa decisione si basa sulle informazioni disponibili al momento dell'approvazione.

Una volta che un prodotto è commercializzato, verranno generate nuove informazioni, che possono avere un impatto sui benefici o sui rischi del prodotto; la valutazione di tali informazioni dovrebbe essere un processo continuo, in collaborazione con le autorità di regolamentazione.

L'industria farmaceutica e le autorità di regolamentazione hanno identificato la necessità di una pianificazione migliore e anticipata delle attività di farmacovigilanza prima che un prodotto sia approvato.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)



## Background

Lo scopo della linea guida è di proporre una struttura per un piano di farmacovigilanza in cui vengano riassunti i rischi identificati e potenziali del prodotto da affrontare nel piano.

La linea guida è suddivisa nelle seguenti sezioni:

- Specifiche di sicurezza;
- Piano di farmacovigilanza;
- Metodi di farmacovigilanza.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Background

Nel corso dell'attuazione delle varie componenti del Piano, qualsiasi informazione importante e riguardante i benefici o i rischi dovrebbe essere discussa e utilizzata per rivedere il Piano.

I principi alla base di questa linea guida sono i seguenti:

- Pianificazione delle attività di farmacovigilanza durante l'intero ciclo di vita del prodotto;
- Approccio scientifico alla documentazione del rischio;
- Collaborazione efficace tra regolatori e industria;
- Applicabilità del piano di farmacovigilanza tra le tre regioni ICH



# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

---

## Sicurezza

Le specifiche di sicurezza dovrebbero essere un riepilogo di:

- rischi identificati di un farmaco;
- rischi potenziali;
- informazioni mancanti.

Dovrebbe anche affrontare le popolazioni potenzialmente a rischio (dove è probabile che il prodotto venga utilizzato) e le questioni di sicurezza in sospeso che giustificano ulteriori indagini per affinare la comprensione del profilo rischio-beneficio durante il periodo post-approvazione.

Questa specifica di sicurezza ha lo scopo di aiutare l'industria e i regolatori a identificare qualsiasi necessità di raccolta di dati specifici e anche a facilitare la costruzione del piano di farmacovigilanza.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)



## Sicurezza

Il Common Technical Document (CTD), in particolare la panoramica sulla sicurezza, le conclusioni su benefici e rischi e il riassunto della sicurezza clinica, raccoglie le informazioni relative alla sicurezza del prodotto e costituisce la base per la definizione delle specifiche.

Il focus delle specifiche di sicurezza è sui rischi identificati, i rischi potenziali importanti e le eventuali informazioni mancanti.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Sicurezza: aspetti *non clinici*.

Vengono presentati i risultati di sicurezza non clinica che non sono stati adeguatamente trattati dai dati clinici, ad esempio:

- Tossicità (inclusa tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva/sullo sviluppo, nefrotossicità, epatotossicità, genotossicità, cancerogenicità ecc.);
- farmacologia generale (cardiovascolare; sistema nervoso);
- interazioni farmacologiche;
- altre informazioni o dati relativi alla tossicità.

Se il prodotto è destinato all'uso in popolazioni speciali, è necessario prendere in considerazione l'eventuale necessità di dati non clinici specifici.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Sicurezza: aspetti clinici.

a. Limitazioni della banca dati sulla sicurezza umana

È necessario prendere in considerazione le limitazioni dei dati sulla sicurezza:

- Relative alla dimensione della popolazione dello studio;
- criteri di inclusione/esclusione dello studio.

Le implicazioni di tali limitazioni rispetto alla previsione della sicurezza del prodotto sul mercato dovrebbero essere esplicitamente discusse.

Particolare riferimento dovrebbe essere fatto alle popolazioni che potrebbero essere esposte durante l'uso previsto del prodotto nella pratica medica.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Sicurezza: aspetti clinici.

b. Popolazioni non studiate nella fase di pre-approvazione

La specifica dovrebbe discutere quali popolazioni non sono state studiate o sono state studiate solo in misura limitata nella fase di pre-approvazione.

Devono essere discusse le implicazioni di ciò rispetto alla previsione della sicurezza del prodotto sul mercato.

Le popolazioni da considerare dovrebbero includere (ma non essere limitato a):

- Bambini;
- Anziani;
- Donne in gravidanza o in allattamento;
- Pazienti con relativa comorbidità come disturbi epatici o renali;
- Pazienti con gravità della malattia diversa da quella studiata negli studi clinici;
- Sottopopolazioni portatrici di polimorfismo genetico noto e rilevante;
- Pazienti di diverse origini razziali e/o etniche.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Sicurezza: eventi avversi e reazioni avverse al farmaco.

- Rischi identificati che richiedono un'ulteriore valutazione

Informazioni più dettagliate dovrebbero essere incluse sui più importanti eventi avversi e/o sulle reazioni avverse al farmaco identificati;

Va specificato quelli che sono gravi o frequenti e che potrebbero anche avere un impatto sul bilancio rischio/beneficio del prodotto.

Tali informazioni dovrebbero includere elementi di prova su una relazione causale, gravità, frequenza, reversibilità e gruppi a rischio, se disponibili.

Dovrebbero essere discussi i fattori di rischio e i potenziali meccanismi.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Sicurezza: eventi avversi e reazioni avverse al farmaco.

- Potenziali rischi che richiedono un'ulteriore valutazione

Importanti rischi potenziali dovrebbero essere descritti in questa sezione.

Dovrebbero essere presentate le prove che hanno portato alla conclusione che c'era un potenziale rischio.

Si prevede che per ogni potenziale rischio importante, ci dovrebbe essere un'ulteriore valutazione per caratterizzare l'associazione.

- Interazioni identificate e potenziali, comprese le interazioni Food-Drug e Drug-Drug

Devono essere discusse le potenziali interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche identificate e potenziali: le prove a sostegno dell'interazione e del possibile meccanismo dovrebbero essere sintetizzate e dovrebbero essere discussi i potenziali rischi per la salute presentati per le diverse indicazioni e nelle diverse popolazioni.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Sicurezza

**L'epidemiologia** è la parte dell'igiene che studia la frequenza con cui si manifestano le malattie e le condizioni che favoriscono od ostacolano il loro sviluppo.

L'epidemiologia costituisce la base per una razionale profilassi delle malattie.

La discussione dell'epidemiologia dovrebbe includere l'incidenza, la prevalenza, la mortalità e la comorbilità e dovrebbe tenere conto della stratificazione per età, sesso e razza e/o origine etnica.

Inoltre, per importanti eventi avversi che potrebbero richiedere ulteriori accertamenti, è utile rivedere i tassi di incidenza di questi eventi tra i pazienti nei quali è indicato il farmaco.



# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Piano di farmacovigilanza

Il piano di farmacovigilanza dovrebbe basarsi sulle specifiche di sicurezza.

Il piano verrebbe normalmente sviluppato dall'azienda farmaceutica e potrà essere discusso con le autorità di regolamentazione durante lo sviluppo del prodotto, prima dell'approvazione (ovvero, quando viene presentata la domanda di marketing) di un nuovo prodotto o quando sorgono problemi di sicurezza post-marketing.

Può essere un documento autonomo ma alcuni elementi potrebbero anche essere incorporati nel CTD.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Piano di farmacovigilanza

La farmacovigilanza di routine deve essere condotta per tutti i medicinali e dovrebbe includere quanto segue:

- sistemi e processi che assicurano che le informazioni su tutte le sospette reazioni avverse comunicano dal personale dell'azienda siano raccolti in modo accessibile;
- la preparazione delle relazioni per l'autorità regolatoria:
  - ❑ Rapporti accelerati di reazione avversa ai farmaci (ADR);
  - ❑ Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).
- Monitoraggio continuo del profilo di sicurezza dei prodotti approvati, incluso rilevamento dei segnali, valutazione dei problemi, aggiornamento delle etichette e collegamento con le autorità di controllo;
- Altri requisiti, come definito dalle normative locali.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Metodi di farmacovigilanza

### 1. Rapporti spontanei.

Un rapporto spontaneo è una comunicazione non richiesta da parte di operatori sanitari o consumatori ad un'azienda, autorità di regolamentazione o altra organizzazione (ad es. WHO, Centri regionali, Centro antiveleni) che descrive una o più reazioni avverse ai farmaci in un paziente a cui sono state somministrate uno o più medicinali e che non derivano da uno studio o da uno schema organizzato di raccolta dei dati.

Le segnalazioni spontanee svolgono un ruolo importante nell'identificazione dei segnali di sicurezza una volta che un farmaco è commercializzato. In molti casi, un'azienda può essere avvisata di eventi avversi rari che non sono stati rilevati in precedenti studi clinici o altri studi pre-marketing. Le segnalazioni spontanee possono anche fornire informazioni importanti su gruppi a rischio, fattori di rischio e caratteristiche cliniche di reazioni avverse al farmaco gravi già note.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)



## Metodi di farmacovigilanza

I *case reports* possono fornire prove di un'associazione tra un farmaco e un evento avverso, ma sono generalmente più utili per generare ipotesi che per verificare un'associazione tra esposizione e risultato del farmaco.

Esistono alcuni eventi avversi distinti, noti per essere associati più frequentemente alla terapia farmacologica, come anafilassi, anemia aplastica, necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson.

Pertanto, quando eventi come questi vengono segnalati spontaneamente, le aziende dovrebbero porre maggiormente l'accento su questi rapporti per un seguito dettagliato e rapido.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Metodi di farmacovigilanza

### 2. Rapporti suggeriti

Sono stati usati diversi metodi per incoraggiare e facilitare la segnalazione da parte degli operatori sanitari in situazioni specifiche (ad es., Strutture ospedaliere) per nuovi prodotti o per periodi di tempo limitati.

Tali metodi includono la segnalazione online di eventi avversi e il suggerimento sistematico della segnalazione di eventi avversi sulla base di un metodo pre-progettato.

Sebbene sia stato dimostrato che questi metodi migliorano la segnalazione, non sono privi dei limiti della sorveglianza passiva, in particolare la segnalazione selettiva e le informazioni incomplete.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Metodi di farmacovigilanza

### 2. Rapporti suggeriti

Durante la prima fase post-marketing, le aziende dovrebbero fornire attivamente informazioni sulla sicurezza agli operatori sanitari e allo stesso tempo incoraggiare l'uso prudente di nuovi prodotti e la presentazione di segnalazioni spontanee quando viene identificato un evento avverso.

La segnalazione di eventi avversi suggeriti nella prima fase post-marketing può indurre le aziende a informare i professionisti sanitari delle nuove terapie e fornire informazioni sulla sicurezza nelle prime fasi di utilizzo da parte della popolazione generale (ad es. vigilanza di fase post-marketing precoce).

Questo dovrebbe essere considerato come una forma di segnalazione di eventi spontanei, e quindi i dati ottenuti dalla segnalazione non possono essere utilizzati per generare tassi di incidenza precisi, ma è possibile stimare i tassi di segnalazione.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)



## Metodi di farmacovigilanza

### 3. Sorveglianza attiva

- Siti Sentinella

La sorveglianza attiva può essere ottenuta esaminando le cartelle cliniche o intervistando pazienti e/o medici in un campione di siti sentinella per garantire dati completi e accurati sugli eventi avversi segnalati da questi siti.

I siti selezionati possono fornire informazioni, come dati provenienti da specifici sottogruppi di pazienti, che non sarebbero disponibili in un sistema passivo di segnalazione spontanea.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Metodi di farmacovigilanza

### 3. Sorveglianza attiva

- Drug Event Monitoring

Il monitoraggio degli eventi farmacologici è un metodo di sorveglianza attiva della farmacovigilanza: i pazienti potrebbero essere identificati da dati di prescrizione elettronici o richieste di assicurazione sanitaria automatizzate.

Un questionario di follow-up può quindi essere inviato a ciascun medico o paziente, a intervalli prestabiliti, per ottenere informazioni sui risultati.

Nel questionario possono essere incluse informazioni su dati demografici dei pazienti, indicazioni per il trattamento, durata della terapia (comprese le date di inizio), dosaggio, eventi clinici e motivi per l'interruzione del trattamento.



# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

## Metodi di farmacovigilanza

### 3. Sorveglianza attiva

- Registri

Si tratta di un elenco di pazienti che presentano le stesse caratteristiche. Questa caratteristica può essere una malattia (registro delle malattie) o un'esposizione specifica (registro dei farmaci).

Entrambi i tipi di registri possono raccogliere una serie di informazioni utilizzando questionari standardizzati in modo prospettico.

I registri di esposizione (farmaci) si rivolgono alle popolazioni esposte a farmaci di interesse (ad es. Registro dei pazienti con artrite reumatoide esposti a terapie biologiche) per determinare se un farmaco ha un impatto speciale su questo gruppo di pazienti.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)



## Metodi di farmacovigilanza

### 4. Studi comparativi

I metodi epidemiologici tradizionali sono una componente chiave nella valutazione degli eventi avversi. Esistono numerosi progetti di studio osservazionali utili per convalidare i segnali provenienti da segnalazioni spontanee o case studies.

- Studi trasversali

I dati raccolti su una popolazione di pazienti in un singolo momento o in un intervallo di tempo, indipendentemente dall'esposizione al farmaco o dallo stato della malattia costituiscono uno studio trasversale.

Il principale svantaggio degli studi trasversali è che la relazione temporale tra esposizione ed esito non può essere affrontata direttamente.

Questi studi sono utilizzati al meglio per esaminare la prevalenza di una malattia in un determinato momento o per esaminare le tendenze nel tempo.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)

---

## Metodi di farmacovigilanza

### 4. Studi comparativi

- Studio caso-controllo

In uno studio caso-controllo, vengono identificati casi di malattia (o eventi).

- Studio di coorte

In uno studio di coorte, una popolazione a rischio per la malattia (o evento) è seguita nel tempo per l'insorgenza della malattia (o evento). Le informazioni sullo stato di esposizione sono note durante il periodo di follow-up per ciascun paziente.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)



## Metodi di farmacovigilanza

### 5. Indagini cliniche mirate

Quando vengono identificati rischi significativi da studi clinici pre-approvazione, potrebbero essere richiesti ulteriori studi clinici per valutare il meccanismo d'azione per la reazione avversa.

In alcuni casi, potrebbero essere condotti studi farmacodinamici e farmacocinetici per determinare se una particolare istruzione posologica può esporre i pazienti ad un aumentato rischio di eventi avversi.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)



## Metodi di farmacovigilanza

### 6. Studi descrittivi

Gli studi descrittivi sono una componente importante della farmacovigilanza, anche se non sono utilizzati per la rilevazione o la verifica di eventi avversi associati all'esposizione ai farmaci.

Questi studi vengono principalmente utilizzati per ottenere il tasso di background degli eventi di esito e/o stabilire la prevalenza dell'uso di farmaci in determinate popolazioni.

- Decorso naturale della malattia

La scienza dell'epidemiologia si è inizialmente concentrata sulla storia naturale della malattia, comprese le caratteristiche dei pazienti malati e la distribuzione della malattia in popolazioni selezionate, nonché sulla stima.

# Post approval: farmacovigilanza (ICH E2E)



## Metodi di farmacovigilanza

### 6. Studi descrittivi

- Studio sull'utilizzo del medicinale;

Gli studi sull'utilizzo della droga descrivono come un farmaco viene commercializzato, prescritto e usato in una popolazione e in che modo questi fattori influenzano l'incidenza degli esiti di interesse.

# Summary



# Summary

