

# FARMACOVIGILANZA & REAZIONI AVVERSE

# Perché serve una farmacovigilanza?

- 5% degli accessi al Pronto Soccorso è dovuto a reazioni avverse da farmaci – ADR (16% nei pazienti anziani);
- 5,1% dei ricoveri ospedalieri è dovuto a ADR;
- Una parte significativa delle reazioni avverse gravi da farmaci sono “nuove”, cioè non riportate nel foglietto illustrativo, e come tali imprevedibili



Le sperimentazioni cliniche condotte ai fini dell'autorizzazione al commercio dei farmaci non sono in grado di identificare tutti i rischi connessi alla loro assunzione

# Perché le informazioni derivanti dagli **studi pre-registrativi** non sono sufficienti a delineare il reale profilo di rischio?

- Breve durata
- Numero ristretto di pazienti arruolati
- Popolazione selezionata
- Ambiente non rappresentativo del contesto reale



**Contesto ideale** per stabilire l'efficacia di una molecola,  
ma non altrettanto adatto a valutarne la sicurezza

## Confronto tra il numero di pazienti esposti a farmaci (alcuni poi ritirati dal commercio) durante i trial clinici rispetto all'utilizzo reale dopo l'approvazione

Farmaco	N. Pazienti esposti durante la sperimentazione	N. Pazienti esposti post-marketing prima del ritiro del farmaco
Terfenadina	5.000	7.500.000
Fenfluramina	340	6.900.000
Dexfenfluramina	1.200	2.300.000
Mibefradil	3.400	600.000
Bromfenac	2.400	2.500.000

A causa delle ridotte dimensioni del campione di pazienti nei trial clinici, non sempre è possibile osservare tutte le ADR, soprattutto quelle rare. Per tale motivo, un notevole numero di pazienti viene trattato dopo la commercializzazione prima che eventuali gravi ADR siano identificate ed il farmaco sia ritirato dal mercato, come si evince dalla tabella.

La caratterizzazione del profilo di sicurezza di un qualsiasi medicamento non si conclude con la sua approvazione al commercio, ma si deve estendere per tutto il periodo in cui esso viene usato dalla comunità

Molti rischi possono essere ridotti in modo significativo attraverso un uso razionale ed appropriato dei medicinali



Fino all'80% delle ADR sono prevedibili e quindi potenzialmente evitabili

## Percentuale di ADR evitabili riportate in alcuni studi

<b>Autore</b>	<b>Riferimento bibliografico</b>	<b>% ADR prevenibili</b>
Gurwitz JH et al.	JAMA 2003, 289:1107-16	28
Pirmohamed M et al.	BMJ 2004, 329: 15-9	72
Corral Baena S et al.	Farm Hosp 2004, 28: 258-65	57
Temple ME et al.	Drug Safety 2004, 27: 819-29	21
Leendertse AJ et al.	Arch Intern Med 2008, 168: 1890-6	47
Franceschi M et al.	Drug Safety 2008, 31:545-56	76
Davis EC et al.	PLoS One 2009,4:e4439	50

# Definizione delle ADR

Fenomeni estremamente eterogenei per manifestazioni e meccanismi

Reazione avversa da farmaco = *“una reazione nociva e non voluta ad un medicinale”*

## CLASSIFICAZIONE DELLE ADR PER SCOPI REGOLATORI

In base a **gravità e prevedibilità**

- Effetto collaterale
- Reazione avversa inattesa
- Evento avverso
- Reazione avversa o evento avverso serio

## CLASSIFICAZIONE CLINICA DELLE ADR in base al **meccanismo responsabile**

- A – *Augmented*, ADR dovute alla normale azione farmacologica del principio attivo
- B – ADR che rappresentano una risposta totalmente anomala e imprevedibile (*Bizarre*)
- C – *Chronic*, ADR croniche, dose e tempo-dipendenti
- D – *Delayed*, reazioni a insorgenza tardiva e ritardata
- E – *End of use*, da sospensione del farmaco
- F – *Failure*, da insuccesso/fallimento terapeutico

# FATTORI RILEVANTI PER LA COMPARSA DI UNA ADR

## RELATIVI AL FARMACO

- Caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche
- Dose
- Frequenza e via di somministrazione
- Durata terapia
- Formulazione farmaceutica

## RELATIVI AL PAZIENTE

- Età
- Genere
- Gravidanza
- Patologie concomitanti
- Allergie
- Polimorfismi genetici

## ADDIZIONALI

- Interazioni tra farmaci (problema autosomministrazione)
- Interazioni con cibo e bevande (es. alcol, succo di pompelmo)
- Conservazione dei farmaci (es. scadenza)
- Interazioni con l'ambiente (es. inquinanti)



## LE INTERAZIONI TRA FARMACI COME CAUSA DI ADR

- ❑ La relazione esponenziale (frutto delle interazioni) tra il numero dei farmaci prescritti e la comparsa di ADR è stata dimostrata da più di 40 anni (May FE et al. Clin Pharmacol Ther 1977, 22: 322)
- ❑ In ospedale oltre il 50% delle reazioni avverse da farmaci sono dovute a interazioni (Davies EC et al. PLoS One 2009, 4: e4439)
- ❑ Nell'ambito della segnalazione italiana delle ADR, il 3% delle reazioni sono dovute a interazioni. Il 22% delle interazioni potenziali diventano delle ADR (Leone R et al. Drug Safety 2010, 33: 667).

# Gravità e costi delle ADR

- Diversi studi hanno stimato il contributo delle ADR come causa di morte: più di 10.000 morti/anno in UK e quarta causa di morte negli USA (BMJ 2004, 329: 15-9; JAMA 1998, 279: 1200-5)
- Negli USA per ogni \$ speso per farmaci si spendono 1,33\$ per spese sanitarie legate a ADR; in Germania circa il 58% dei costi sanitari legati a ADR sono per l'ospedalizzazione, 11% per visite al Pronto Soccorso, 21% per cure a lungo termine (J Am Pharm Assoc 2001, 41:192; BMC Health Serv Res 2011, 11: 9)

# Farmacovigilanza

il rapporto beneficio/rischio dei farmaci



Secondo l'OMS:

*“la scienza e le attività connesse all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi e di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei farmaci”*

Obiettivi principali:

- Individuare il più rapidamente possibile nuove ADR
- Migliorare ed ampliare le informazioni su ADR sospette o già note
- Valutare i vantaggi di un farmaco rispetto ad altri o altri tipi di terapia
- Diffondere tali informazioni per migliorare e correggere la pratica clinica terapeutica

## PIU' IN DETTAGLIO

<b>Rilevare segnali</b>	Rilevare, dopo l'approvazione del farmaco alla commercializzazione, un effetto avverso precedentemente ignoto
<b>Identificare sottogruppi a rischio</b>	Valutare i rischi in sottogruppi di pazienti (in base a genere, età, malattie, etc...)
<b>Stimare incidenza delle ADR</b>	Valutare tutte le ADR sulla base di ulteriori informazioni (es. numero di pazienti esposti al farmaco)
<b>Identificare potenziali interazioni farmaco-farmaco</b>	Identificare interazioni farmaco-farmaco precedentemente ignote e stimare l'incidenza di quelle note
<b>Fornire ipotesi per capire la causa dell'effetto avverso</b>	Identificare/proporre il meccanismo di insorgenza della ADR in base a analisi prospettiche e retrospettive di dati clinici
<b>Minimizzare e gestire il rischio</b>	Identificare strategie e fornire raccomandazioni per identificare le persone a rischio e migliorare la sicurezza d'uso del farmaco

# Da dove nasce la farmacovigilanza?

- 1961: su Lancet viene pubblicata la lettera di W. McBride “Thalidomide and congenital abnormalities”

## THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide (‘Distaval’) during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

## TALIDOMIDE

Sedativo-ipnotico, in seguito ritirato dal mercato

## DOPO LA TRAGEDIA DELLA TALIDOMIDE, LA SEGNALAZIONE SPONTANEA DIVIENE:

da

NON SISTEMATICA

- Non organizzata
- Non sollecitata
- Non regolamentata



a

SISTEMATICA

- Organizzata
- Sollecitata
- Regolamentata

Inizio della segnalazione spontanea sistematica:

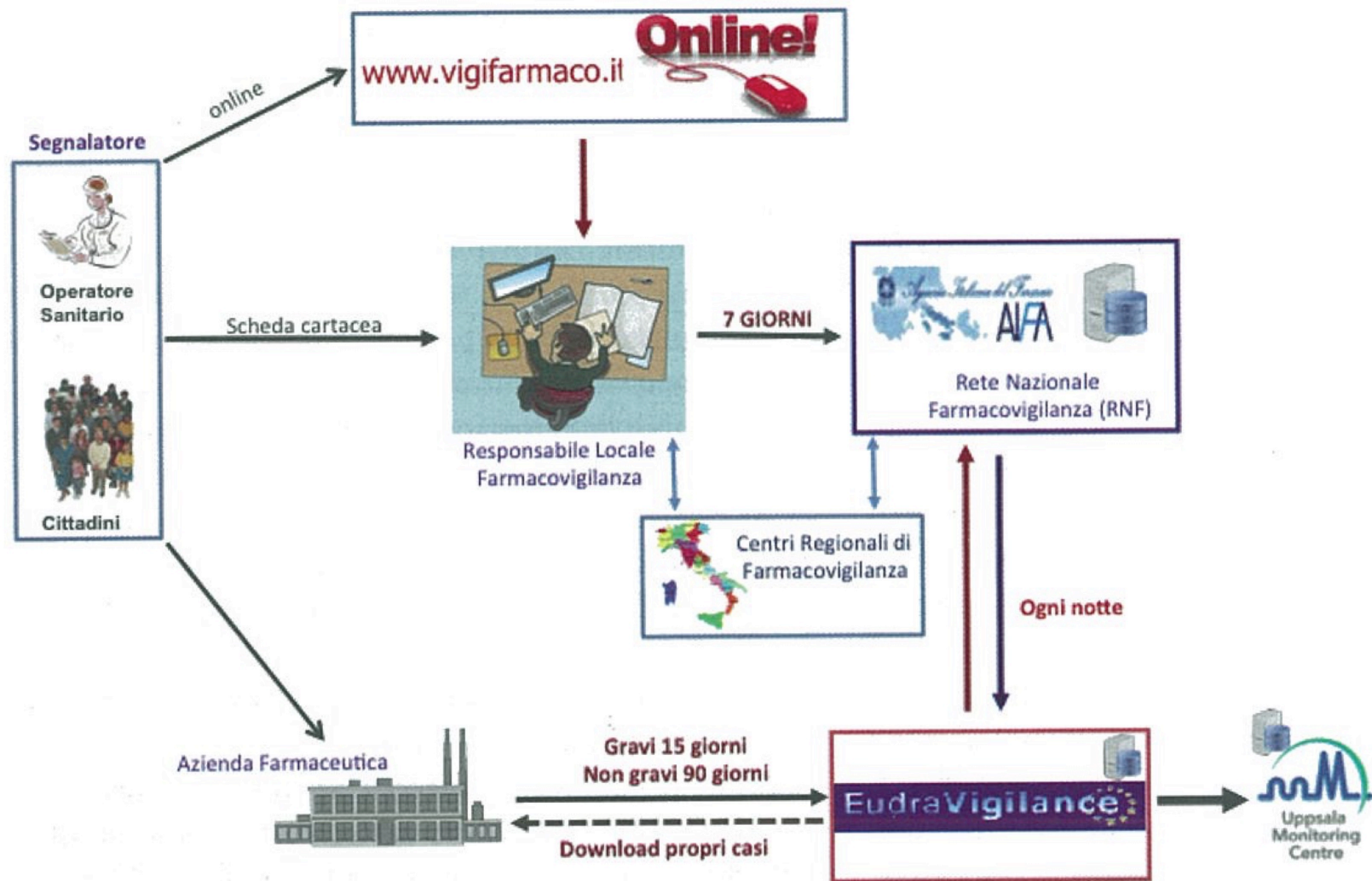
1962 USA

1964 UK

1968 WHO istituisce *International Drug Monitoring Programme*

# Organizzazione in Italia – EU - Mondo

1. Operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri, etc...) + pazienti
2. Responsabili della farmacovigilanza del territorio e delle strutture ospedaliere & Centri Regionali di Farmacovigilanza → Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA
3. Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA
4. EudraVigilance (banca dati europea creata da EMA)
5. Centro di farmacovigilanza dell'OMS (archivio mondiale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, Uppsala)



**Figura 5.2.** Il sistema italiano di Farmacovigilanza e il suo collegamento con il sistema europeo e dell'OMS.



# Metodi in farmacovigilanza

La segnalazione di eventi clinici avversi diventa un “segnale”

Per generare e validare i segnali si usa un metodo:



- ❖ Descrittivo – raccolta e analisi delle segnalazioni sospette (segnalazioni spontanee) inviate agli operatori sanitari → genera il segnale di allarme
- ❖ Analitico – conferma/smentisce i segnali di allarme attraverso RCT, studi caso-controllo, studi di coorte, monitoraggio intensivo, metanalisi, etc...

# Segnalazione spontanea

Volontaria compilazione di una scheda da parte di un qualsiasi operatore sanitario o cittadino ogni qualvolta viene osservato (o riferito) un evento clinico indesiderato e/o nocivo che si sospetta essere correlato alla terapia farmacologica

- Metodo diffuso e facile da attuare
- Segnalare ogni “**sospetta**” reazione avversa

# SCHEDA DI SEGNALAZIONE PER OPERATORE SANITARIO

 <b>SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)</b> 					
<small>A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: <a href="http://www.agenziafarmaco.it/it/responsabili">www.agenziafarmaco.it/it/responsabili</a>)</small>					
<b>1. INIZIALI PAZIENTE</b> <small>Nome - Cognome</small>	<b>2. DATA di NASCITA o ETÀ</b>	<b>3. SESSO</b> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	<b>4. DATA INSOGENZA REAZIONE</b>	<b>5. ORIGINE ETNICA</b>	<b>CODICE SEGNALAZIONE</b>
1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE	1.d. GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> sconosciuta	1.e. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
<b>6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI</b> ( <i>*se il segnalatore è un medico</i> )					
<b>7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA:</b> <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE			<b>8. GRAVITA' DELLA REAZIONE:</b> <b>GRAVE</b> <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE <input type="checkbox"/> NON GRAVE		
<b>9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR</b> ( <i>riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti</i> ):			<b>10. ESITO DATA:</b> <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE		
<b>11. AZIONI INTRAPRESE</b> ( <i>specificare</i> ):			<i>In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20</i>		
INFORMAZIONI SUI FARMACI					
<b>12. FARMACO/I SOSPETTO/I</b> ( <i>indicare il nome della specialità medicinale o del generico</i> ). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici					
A)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA ( <i>specificare</i> )			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL AL			
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		
B)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA ( <i>specificare</i> )			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL AL			
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		
C)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA ( <i>specificare</i> )			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL AL			
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		
<small>* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione</small>					

Prego, girare il foglio →

<b>21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO</b> ( <i>le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente</i> ):	
A:	
B:	
C:	
<b>22. FARMACO/I CONCOMITANTE/I</b> ( <i>indicare il nome della specialità medicinale o del generico</i> ). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici	
A)	23. LOTTO 24. DOSAGGIO/FREQUENZA ( <i>specificare</i> )
25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 26. DURATA DELL'USO: DAL AL	
27. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO 28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO 30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
B)	23. LOTTO 24. DOSAGGIO/FREQUENZA ( <i>specificare</i> )
25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 26. DURATA DELL'USO: DAL AL	
27. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO 28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO 30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
<small>* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione</small>	
<b>31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO</b> ( <i>le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra</i> ):	
A:	B:
<b>32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICIALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc.</b> ( <i>specificare</i> ):	
<b>33. CONDIZIONI PREDISPONENTI e/o CONCOMITANTI</b> ( <i>se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione</i> )	
<b>34. ALTRE INFORMAZIONI</b>	
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE	
<b>35. INDICARE SE LA REAZIONE E' STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI:</b> <input type="checkbox"/> Progetto di Farmacovigilanza Attiva <input type="checkbox"/> Registro Farmaci	
<input type="checkbox"/> Studio Osservazionale, <i>specificare: titolo studio</i> <b>tipologia</b> <b>numero</b>	
<b>36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE</b> <input type="checkbox"/> MEDICO MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> MEDICO PEDIATRA LIBERA SCELTA <input type="checkbox"/> PEDIATRA LIBERA SCELTA <input type="checkbox"/> SPECIALISTA <input type="checkbox"/> MEDICO DISTRETTO <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> INFERMIERE <input type="checkbox"/> CAV <input type="checkbox"/> ALTRO ( <i>specificare</i> ):	<b>37. DATI DEL SEGNALATORE</b> ( <i>i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale</i> ) NOME E COGNOME:  INDIRIZZO:  TEL E FAX: E-MAIL:
<b>38. ASL DI APPARTENENZA:</b>	<b>39. REGIONE:</b>
<b>40. DATA DI COMPILAZIONE:</b>	<b>41. FIRMA DEL SEGNALATORE</b>

# SCHEDA DI SEGNALAZIONE PER IL CITTADINO

## Scheda per il paziente di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci o vaccini

### 1. Informazioni sul paziente che ha avuto la reazione avversa

Chi ha avuto la reazione? Io  Mio figlio/a  Altra persona   
 Iniziali (Nome e cognome)      Data di nascita o età      Sesso M  F   
 Peso (kg)      Altezza (cm)      Data ultima mestruazione  
 Gravidanza: 1° trimestre  2° trimestre  3° trimestre  Sconosciuta  Allattamento  SI  NO

### 2. Informazioni sulla sospetta reazione avversa

#### Quale reazione avversa è stata osservata?

La reazione avversa deriva da un errore (es. sbaglio di farmaco, di dose, via di somministrazione)   
 La reazione avversa deriva da un uso eccessivo del farmaco

#### Quando sono iniziati i sintomi? (indicare la data)

Quanto grave è stata la reazione?  Non grave

Ricovero in ospedale       Pericolo di vita       Invalidità permanente  
 Difetto alla nascita       Morte

Quanto ha influito la reazione sulla qualità di vita? Indicare un valore da 1 (per niente) a 10 (moltissimo):

Scegliere valore

Quanto è durata?

Ha utilizzato dei farmaci o altro per curare la reazione?

Adesso la reazione avversa è?

Risolta       Risolta con conseguenze       Migliorata       Non ancora risolta       Non so

### 3. Informazioni sui farmaci assunti

#### Informazioni sul/i farmaco/i che possono aver causato la reazione

*Se i farmaci sospettati sono più di due usare un foglio aggiuntivo*

1. Nome del farmaco      N. Lotto (se conosciuto)

Prescritto dal medico?  Sì  No

Data inizio assunzione      Data fine assunzione

Quante volte al giorno?      Come (per bocca, iniezione, uso cutaneo, ecc)?

Per quale motivo?

Il farmaco è stato sospeso a causa della reazione avversa?  Sì  No

Il farmaco era stato preso in passato?  Sì  No      Era avvenuta la stessa reazione?  Sì  No

2. Nome del farmaco      N. Lotto (se conosciuto)

Prescritto dal medico?  Sì  No

Data inizio assunzione      Data fine assunzione

Quante volte al giorno?      Come (per bocca, iniezione, uso cutaneo, ecc)?

Per quale motivo?

Il farmaco è stato sospeso a causa della reazione avversa?  Sì  No

Il farmaco era stato preso in passato?  Sì  No      Era avvenuta la stessa reazione?  Sì  No

Oltre al farmaco/i indicati in precedenza riportare eventuali altri farmaci o prodotti (es: integratori, erbe medicinali) assunti contemporaneamente:

### 4. Informazioni sul medico curante

Il medico curante è stato informato di questa reazione?  Sì  No

Nel caso in cui fosse necessario approfondire il suo caso, possiamo contattare il suo medico curante?  Sì  No

Se Sì, potrebbe indicare le seguenti informazioni relative al suo medico curante:

Nome      Cognome

Indirizzo      Numero di telefono

### 5. Altre informazioni mediche rilevanti

Indicare eventuali altre malattie del paziente (per esempio allergie, malattie croniche)

### 6. Informazioni sul compilatore della scheda

Nome      Cognome

Indirizzo e telefono

Indirizzo e-mail

ASL di appartenenza      Regione

Data compilazione      Firma

### COME INVIARE LA SCHEDA

- Per FAX o E-MAIL o POSTA al Responsabile di Farmacovigilanza della propria ASL, gli indirizzi sono presenti sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)) → Sicurezza → Responsabili di farmacovigilanza).

## E' particolarmente importante segnalare ADR:

- ✧ Non presenti nel foglietto illustrativo
- ✧ Dovute a farmaci di recente introduzione sul mercato (anche se banali!)
- ✧ Gravi (che mettono in pericolo la vita, prolungano l'ospedalizzazione, determinano disabilità o morte)

**Vantaggio:** l'indagine si estende all'intera popolazione di pazienti:

- ➔ indicata per individuare ADR rare o inattese (reazioni di tipo B) o
- ➔ quando esiste una lunga latenza tra la somministrazione del farmaco e lo sviluppo dell'ADR
- ➔ Relativamente economica

### **Principali limiti:**

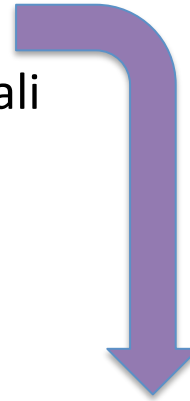
- Sottosegnalazione
- Completezza e affidabilità dei dati inseriti nella scheda
- Non permette di calcolare l'incidenza (solo una stima)

## LA SOTTOSEGNALAZIONE DELLE ADR

- Si ritiene che, complessivamente, vengano segnalate circa il 5% delle ADR osservate. La sottosegnalazione può variare a seconda del farmaco, della reazione avversa, del paese segnalatore
- Difficile rimediare, le cause sono molteplici
- Causa il ritardo dell'identificazione dei segnali

## LE CAUSE DELLA SOTTOSEGNALAZIONE

- Scarsa attenzione e sottostima della dimensione del problema “reazioni avverse” (eccessiva fiducia sulla sicurezza dei farmaci in commercio)
- Incertezza sulla diagnosi e sul tipo di ADR da segnalare
- Non conoscenza del ruolo e degli obiettivi della farmacovigilanza e dubbi sulla sua utilità
- Difficoltà organizzative (es. manca la scheda), non conoscenza delle procedure di segnalazione (a chi devo inviare la scheda? Etc...)
- La farmacovigilanza vissuta come adempimento burocratico e con paure legali



# *Case reports & case series*

I *case reports* sono comunicazioni ad una rivista da parte di un singolo medico, di un evento indesiderato insorto in un suo paziente, sotto forma di breve descrizione del caso clinico.

*Case series* → gruppo di pazienti

Esempi: focomelia da talidomide, neutropenia da cloramfenicolo

Svantaggi:

- Molto raramente sono in grado di determinare “da soli” se il farmaco è effettivamente stato la causa dell’evento avverso
- Non si può quantificare l’incidenza

# Studi epidemiologici

- Studi rigorosi che permettono di stabilire il nesso di causalità e la frequenza dell'evento avverso;
- Scaturiscono dall'allarme generato dalle segnalazioni spontanee;
- Studi di farmacovigilanza → stesse metodiche della farmacoepidemiologia:
  - Grandi banche dati
  - Information technology
  - Tempi estremamente rapidi

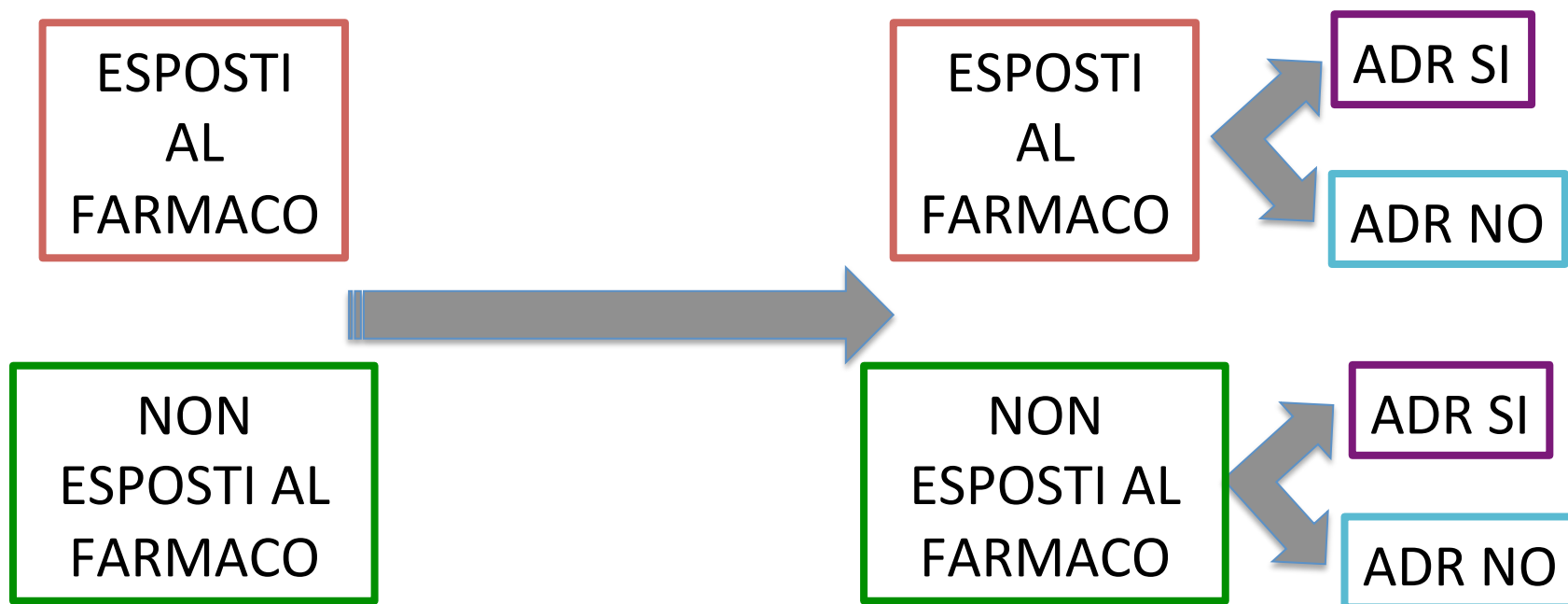


# Studi epidemiologici

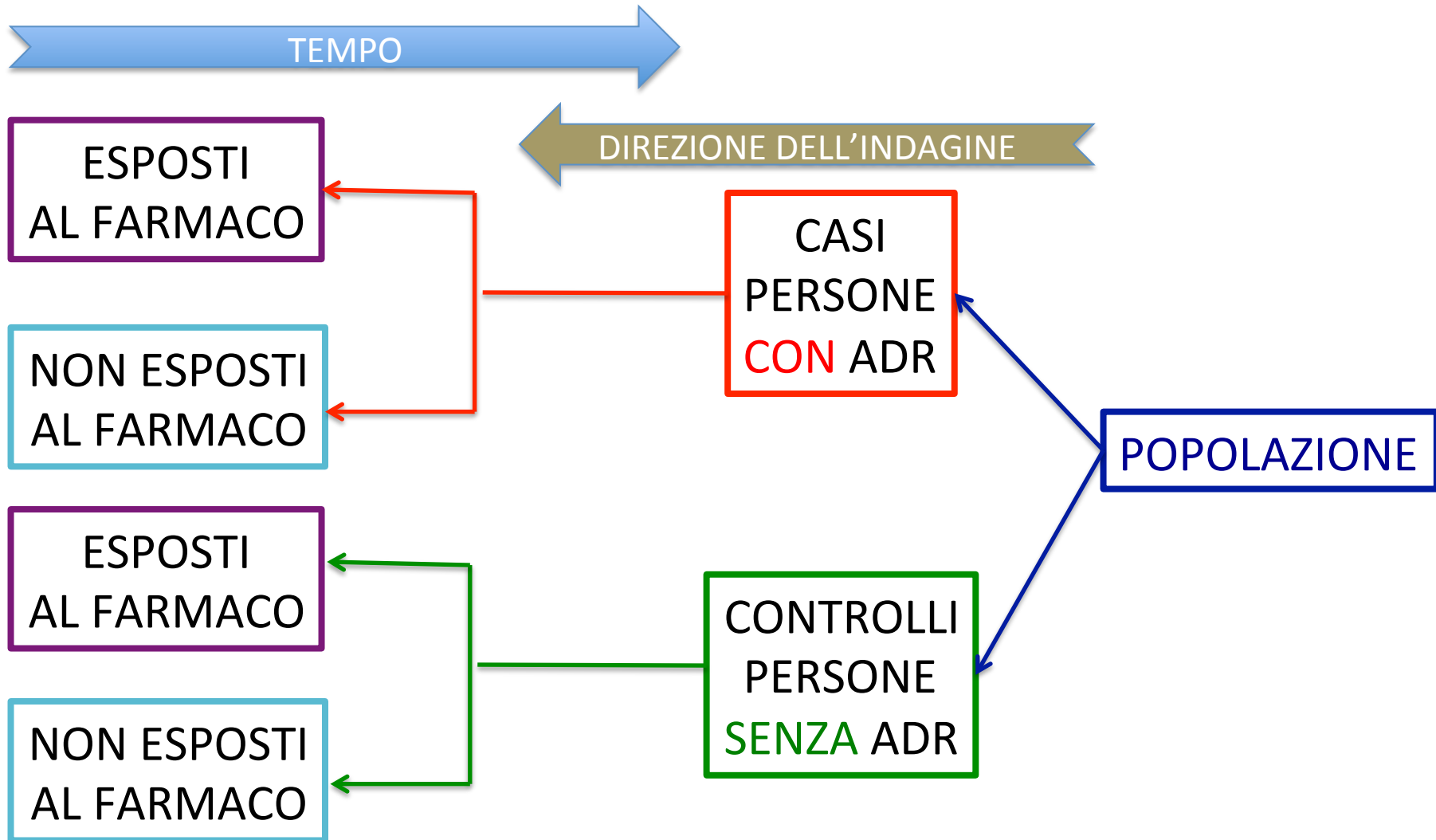
## Studi epidemiologici:

- Descrittivi (es. di farmaco-utilizzazione)
- Eziologici:
  - Sperimentali (es. RCT)
  - Osservazionali:
    - Coorte
    - Caso-controllo

# Lo studio di coorte



# Lo studio caso-controllo



# Meta-analisi di studi clinici

- ✧ Fornisce una stima complessiva dall'analisi delle evidenze provenienti da più studi clinici relativi a un particolare argomento
- ✧ Metodo migliore per confermare nuove evidenze
- ✧ Aumenta la potenza statistica nell'individuare una differenza tra due trattamenti, ma è insufficiente per identificare eventi rari.

# PRESCRIPTION EVENT MONITORING – PEM

- ✧ Metodica di farmacovigilanza attiva post-marketing su scala nazionale
- ✧ Attuata principalmente in Inghilterra dalla Drug Surveillance Research Unit (DSRU)
- ✧ L'obiettivo è identificare tutti gli eventi avversi associati all'uso di nuovi farmaci selezionati dalla DSRU
- ✧ Vengono raccolte le prescrizioni dei farmaci effettuate dai medici di medicina generale inglesi (GPs)
- ✧ Dopo un intervallo di 3 – 12 mesi dalla prima prescrizione, il DSRU invia ai prescrittori una scheda – questionario (green form) ove vengono richieste informazioni sugli eventi avversi comparsi successivamente alla prescrizione



# Prescription Event Monitoring – PEM

- Strumento di sorveglianza post-marketing dei farmaci di nuova introduzione
- Studio di coorte (10.000 – 11.000 pazienti)
- Monitora gli eventi in seguito a prescrizione
- Reazioni avverse non troppo rare (incidenza 1:5.000)
- Durata limitata del monitoraggio (non per ADR lunga latenza)
- Relativamente economico
- Farmaci di uso prevalentemente ospedaliero non possono essere oggetto
- Non utile per rispondere a problemi urgenti relativi alla sicurezza di un farmaco → usare uno studio caso-controllo

## **Esempi:**

Discrasie ematiche e amitriptilina (no correlazione)

Sordità & enalapril

# Banche dati

Come banche dati si utilizzano:

- I registri degli eventi di malattia della medicina generale e degli ospedali;
- I registri delle prescrizioni farmaceutiche della medicina generale e degli ospedali:
  - Flussi amministrativi
  - Registri di monitoraggio dei farmaci
- Le banche dati su morbilità/mortalità (es. GPRD inglese)

## Vantaggi:

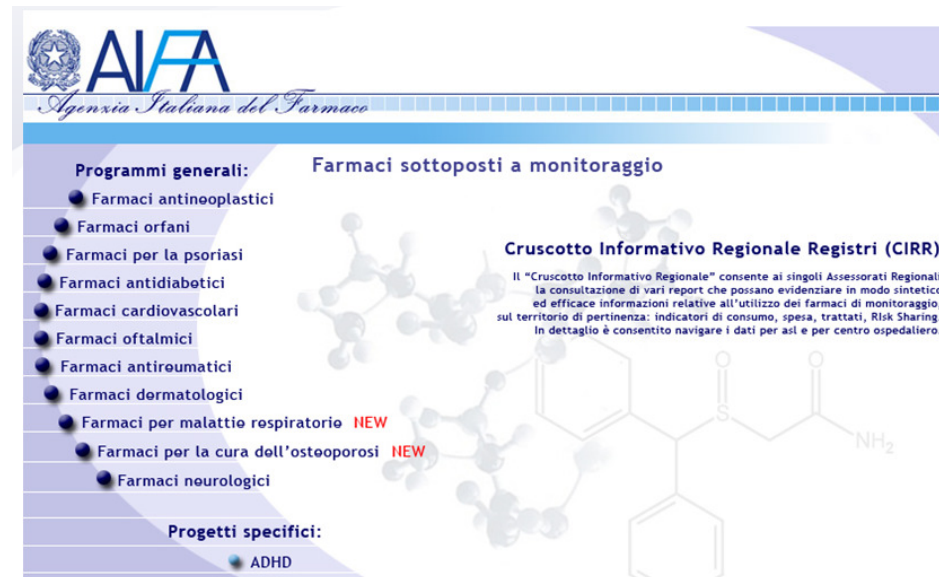
- Gli studi sulla sicurezza dei farmaci possono essere condotti rapidamente in risposta a indagini urgenti (associazione tra tromboembolismo venoso e uso di contraccettivi orali)
- Notevole flessibilità metodologica (studi di coorte, caso-controllo)
- Possibile il calcolo dell'incidenza

# I registri di farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA

I farmaci innovativi in monitoraggio appartengono a varie aree terapeutiche: cancro, patologie rare, dermatologia, diabetologia, cardiovascolare, oftalmologia, neurologia

I registri permettono di definire:

- ❖ L'appropriatezza prescrittiva
- ❖ La tollerabilità dei trattamenti



**AIFA**  
*Agenzia Italiana del Farmaco*

**Programmi generali:**

- Farmaci antineoplastici
- Farmaci orfani
- Farmaci per la psoriasi
- Farmaci antidiabetici
- Farmaci cardiovascolari
- Farmaci oftalmici
- Farmaci antireumatici
- Farmaci dermatologici
- Farmaci per malattie respiratorie **NEW**
- Farmaci per la cura dell'osteoporosi **NEW**
- Farmaci neurologici

**Progetti specifici:**

- ADHD

**Farmaci sottoposti a monitoraggio**

**Cruscotto Informativo Regionale Registri (CIRR)**

Il "Cruscotto Informativo Regionale" consente ai singoli Assessorati Regionali la consultazione di vari report che possano evidenziare in modo sintetico ed efficace informazioni relative all'utilizzo dei farmaci di monitoraggio, sul territorio di pertinenza: indicatori di consumo, spesa, trattati, Risk Sharing. In dettaglio è consentito navigare i dati per asl e per centro ospedaliero.

NC(=O)CCSC(=O)C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2



# METODICHE IN RELAZIONE ALLA FREQUENZA DELLE ADR

Metodo	Frequenza reazione avversa						
	> 1/10	1/10 1/100	1/100 1/1000	1/1000 1/5000	1/5000 1/10000	1/10000 1/50000	>1/50000
Segnalazione spontanea a livello nazionale	-	+	++	++	++	++	+
Segnalazione spontanea a livello internazionale	-	-	+	++	++	++	++
Studi coorte	-	+	++	++	+	-	-
Caso-controllo	-	-	+	++	++	-	-
Record-linkage	-	-	++	++	+	+	-
Trial clinici	++	++	+	-	-	-	-

Scala del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) per la frequenza delle reazioni avverse da farmaci

	<b>N. ADR/N. pazienti esposti</b>
Molto frequente	$\geq 1/10$
Frequente	$1/100 \leq \text{frequenza} < 1/10$
Occasionale	$1/1.000 \leq \text{frequenza} < 1/100$
Rara	$1/10.000 \leq \text{frequenza} < 1/1.000$
Molto rara	$< 1/10.000$

# Rete nazionale di farmacovigilanza e nuovo regolamento europeo

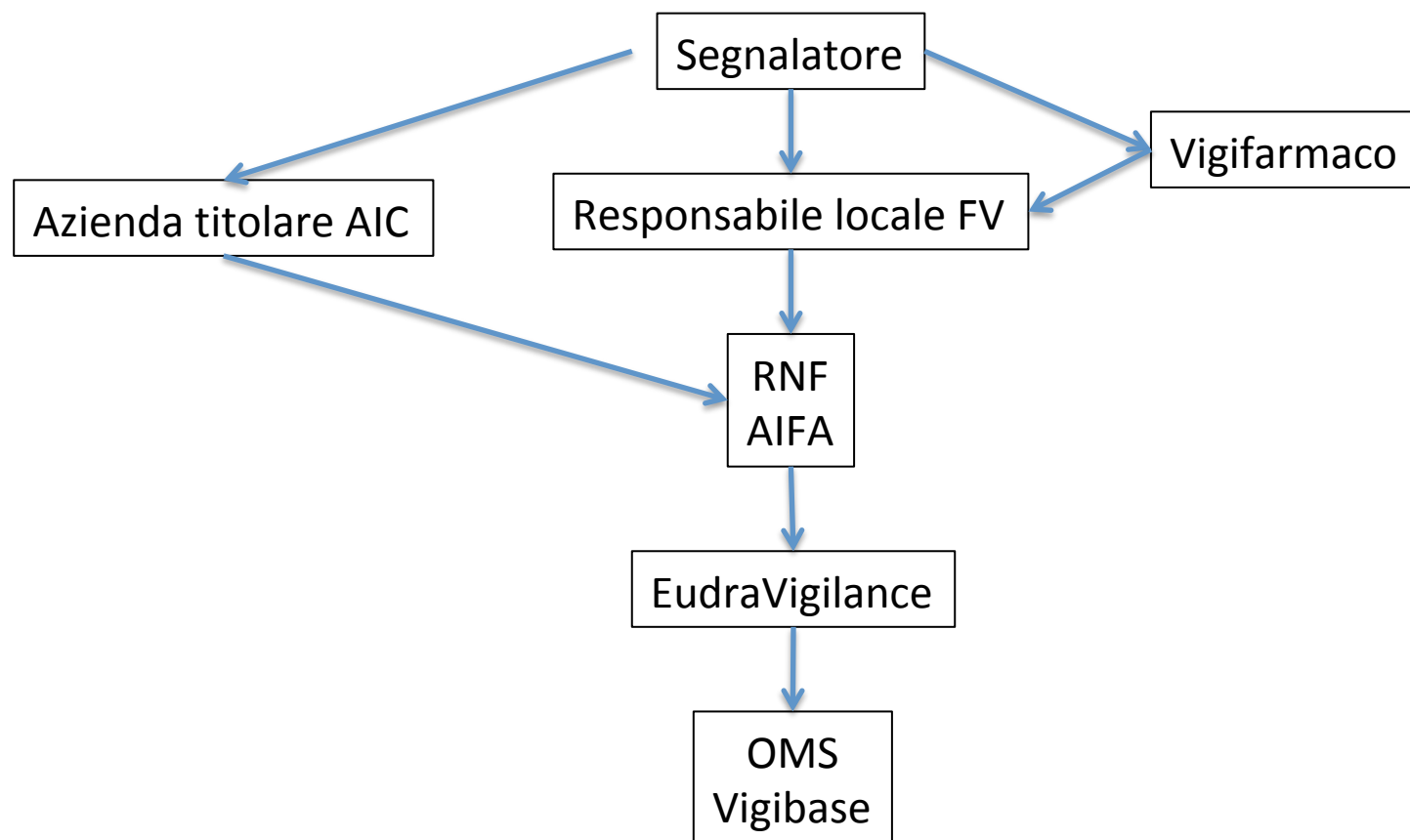
Le attività di farmacovigilanza sono coordinate da AIFA, l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci

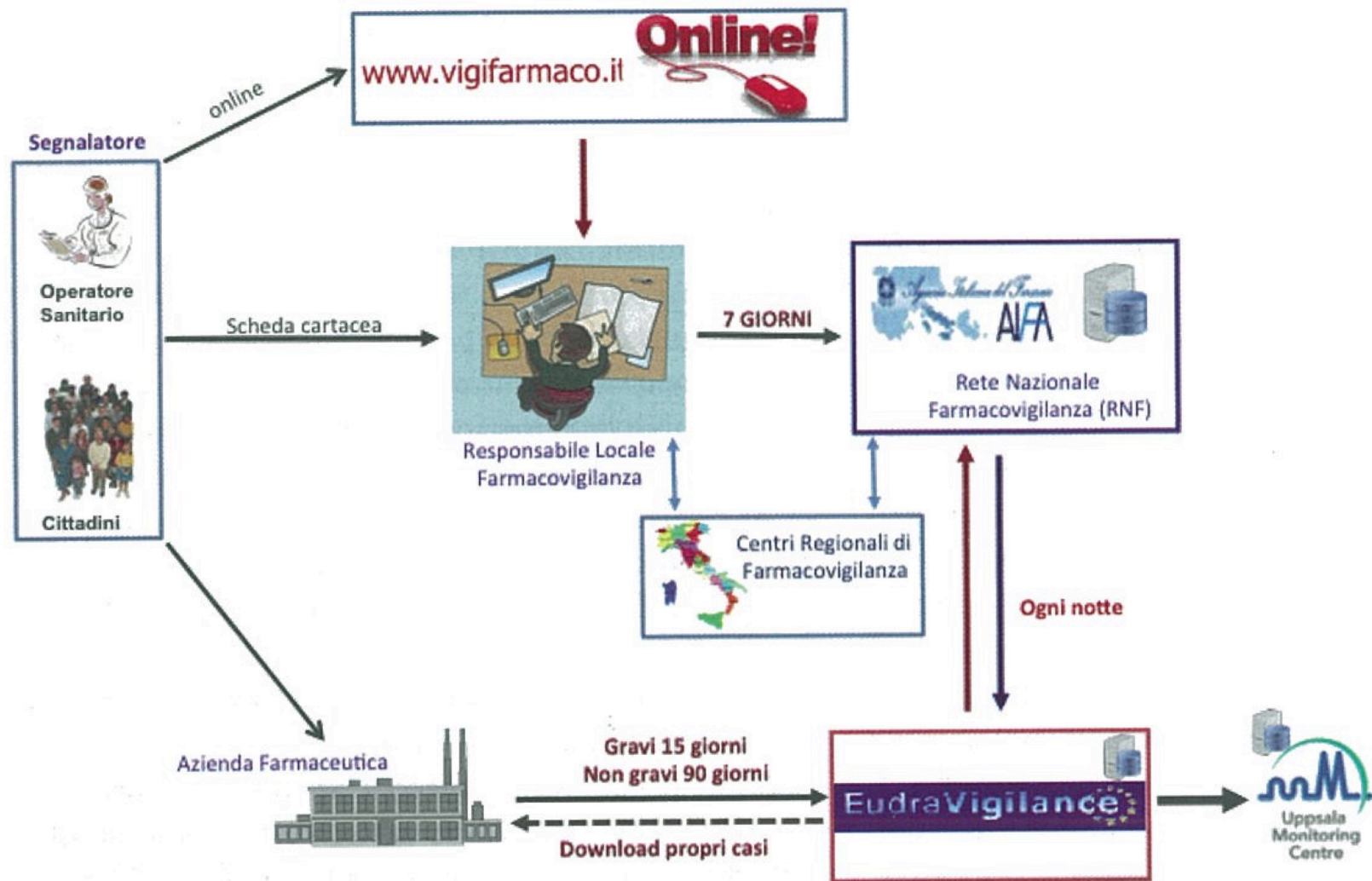
La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) raccoglie, gestisce e analizza le segnalazioni spontanee di ADR in un network che coinvolge anche AIFA, le Regioni e le Province Autonome di TN e BZ, le Aziende Sanitarie Locali, gli Ospedali, gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e le industrie farmaceutiche.

La RNF collabora con EMA, la Commissione Europea e l'Istituto Superiore di Sanità.

La segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa può avvenire da parte di operatori sanitari e/o cittadini attraverso la compilazione di:

- Una scheda di segnalazione cartacea (scaricabile e stampabile dal sito AIFA);
- Una scheda compilabile in versione elettronica (anche questa reperibile nel sito AIFA).





**Figura 5.2.** Il sistema italiano di Farmacovigilanza e il suo collegamento con il sistema europeo e dell'OMS.

# Algoritmo di Naranjo

		SI	NO	NON SO
1.	Ci sono rapporti precedenti <u>conclusivi</u> su questa reazione?	+1	0	0
2.	L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
3.	La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco?	+1	0	0
4.	La reazione è ricomparsa alla <u>risomministrazione</u> del farmaco?	+2	-1	0
5.	Ci sono cause alternative?	-1	+2	0
6.	La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di un placebo?	-1	+1	0
7.	Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?	+1	0	0
8.	La gravità della reazione era dose-dipendente?	+1	0	0
9.	Il paziente aveva già presentato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile?	+1	0	0
10.	L'evento avverso era stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0	0

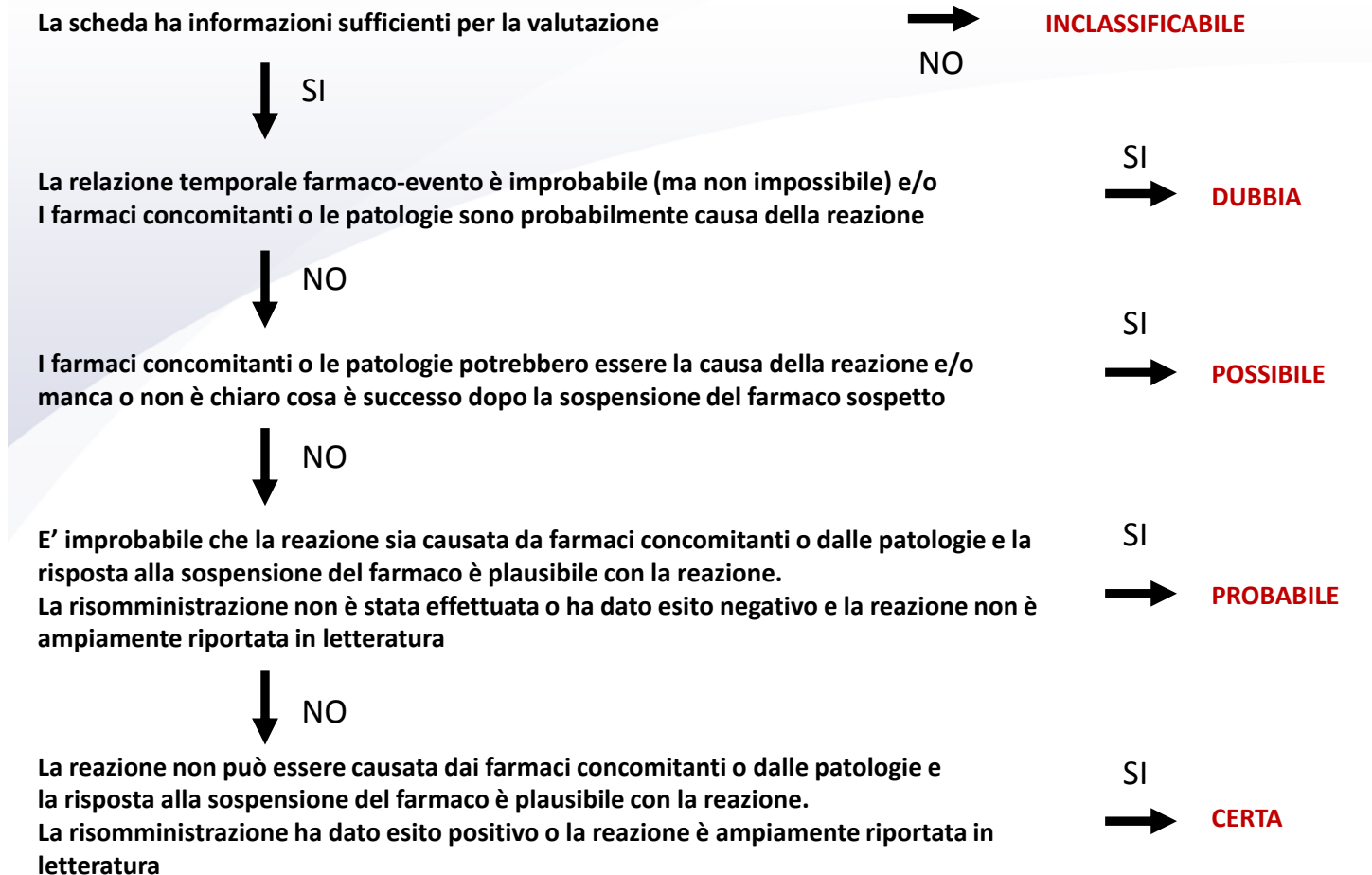
  

INTERPRETAZIONE:	<= 0	DUBBIA
	1-4	POSSIBILE
	5-8	PROBABILE
	>= 9	CERTA

Totale 6 → probabile
----------------------

# ALGORITMO DELL'UPPSALA MONITORING CENTRE DELL'OMS PER LA VALUTAZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI ADR



## RNF

Attivata nel 2001

Intero territorio nazionale

Coadiuvata dai Centri Regionali di FV (CRFV)

Collegata direttamente con il database europeo EudraVigilance

Tempistiche differenti secondo la gravità della ADR (15 e 90 gg)

Inserimento di una nuova scheda →

Comunicazione inviata automaticamente a:

- Regione di competenza
- Azienda titolare di AIC


## Nuova normativa europea (2010/84/UE) – obiettivi

Aumentare l'efficacia, la rapidità e la trasparenza degli interventi di FV attraverso regole che mirano a:

- Rafforzare i sistemi di FV
- Razionalizzare le attività tra gli Stati Membri
- Incrementare la partecipazione di pazienti e di operatori sanitari
- Migliorare i sistemi di comunicazione delle decisioni e darne motivazione
- Aumentare la trasparenza



## Nuova normativa europea – cambiamenti più significativi

- Modifica della **definizione di reazione avversa** al farmaco: “un effetto nocivo e non voluto conseguente all’uso di un medicinale” → definizione indipendente dal tipo d’uso del medicinale → consente la segnalazione di TUTTE le reazioni avverse!!!
- Maggiore coinvolgimento di pazienti e cittadini
- Rafforzamento della banca dati EudraVigilance (segnalazioni da tutti gli Stati membri europei)
- Maggiore trasparenza: le informazioni sono pubblicate sul portale AIFA
- Possibilità di imporre all’azienda titolare di AIC ulteriori studi di sicurezza (Post Authorization Safety Studies, PASS) o di efficacia (Post Authorization Efficacy Studies (PAES)
- Obbligo di **monitoraggio aggiuntivo** per alcuni medicinali (es. con nuove sostanze attive, biologici/biotecnologici, etc...) identificati da 
- Obbligo di presentare un “Piano di Gestione del Rischio” (**Risk Management Plan – RMP**) per tutte le nuove domande di AIC
- Istituzione del PRAC (**Pharmacovigilance Risk Assessment Committee**)

Da una farmacovigilanza **ATTIVA** (rischio già verificato) a



una **PROATTIVA** (prevenzione e minimizzazione dei rischi)

# Reazione avversa da farmaci

## 1972 - OMS

*“E’ una risposta ad un **farmaco** che procuri danno e che sia non intenzionale e che si verifichi alle **dosi normalmente utilizzate** nell’uomo per profilassi, diagnosi o terapia”*

## 2010 - EMA

*“E’ una risposta a un **medicinale** che è dannosa e non intenzionale”*

# Studi di sicurezza post-autorizzazione

## - PASS -

- E' un qualsiasi studio correlato a un prodotto medicinale autorizzato che abbia lo scopo di identificare, caratterizzare o quantificare un problema di sicurezza, confermare il profilo di sicurezza del farmaco o misurare l'efficacia delle misure attuate dal Risk Management Plan
- Un PASS può essere condotto o finanziato dall'azienda produttrice volontariamente o a seguito di un obbligo imposto dall'autorità regolatoria competente e viene introdotto nel Risk Management Plan
- Nell'EU, l'esecuzione di PASS può essere imposta durante la valutazione iniziale del dossier di autorizzazione o durante la fase post-marketing dalle agenzie regolatorie, qualora vi siano preoccupazioni sui rischi di un prodotto autorizzato.

*“Un **segnale** si basa su informazioni provenienti da una o più fonti che suggeriscono un’associazione tra un farmaco e un evento o un insieme di eventi correlati; rappresenta un’associazione nuova e importante o un nuovo aspetto di un’associazione conosciuta, che non è stata precedentemente indagata e rifiutata; richiede approfondimenti in quanto valutato di probabilità sufficiente a giustificare una verifica o, se necessario, interventi regolatori” .*

## **Fonti di segnale:**

- ✧ Case-reports
- ✧ Case series
- ✧ Trial clinici
- ✧ Studi osservazionali
- ✧ Record-linkage
- ✧ Segnalazione spontanea di ADR

## ANALISI DEL SEGNALE

La ricerca del segnale nelle banche-dati delle ADR si basa sul principio della disproporzionalità, ovvero si cerca se un determinato evento avverso è in modo proporzionale maggiormente associato ad un farmaco rispetto a tutti gli altri.

### Elementi da considerare nella selezione dei segnali

Gravità dell'evento avverso

Rilevanza clinica dell'evento (es. frequenza)

Notorietà della reazione avversa

Presenza o meno della reazione avversa nel RCP

Evitabilità della reazione avversa

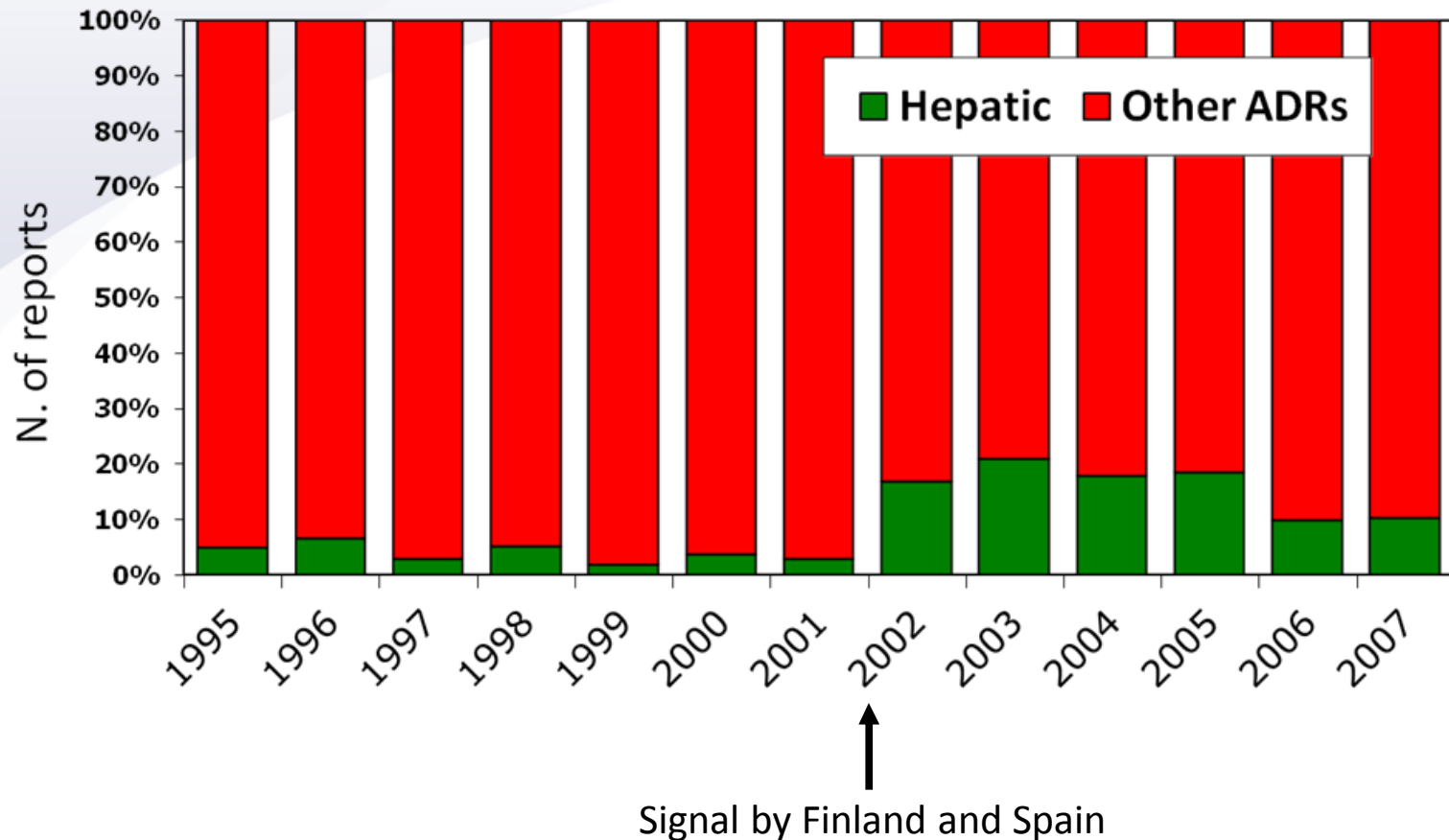
Forte connessione statistica

RCP = Riassunto caratteristiche del prodotto

# Notoriety bias

## l'esempio della nimesulide

Segnalazioni di ADR da nimesulide in Italia prima e dopo il “segnale” di allarme sulla sua epatotossicità



In Italia, i **Centri Regionali di Farmacovigilanza** (CRFV) collaborano con AIFA per l'analisi dei segnali

Ogni CRFV ha la responsabilità di una o più classi terapeutiche identificate dal codice ATC.

### Principali attività dei CRFV

Controllo del *data entry* nella RNF

Supporto alle strutture sanitarie regionali nell'informazione di ritorno in FV

Inserimento delle segnalazioni nel database nazionale su richiesta delle strutture sanitarie

Valutazione della *causality assesement* sulle segnalazioni

Attività di formazione a livello regionale sulla FV

Supporto ad AIFA nell'analisi dei segnali

Coordinamento dei progetti di FV attiva

Alla fine dell'analisi, AIFA, con il contributo dei CRFV, decide quali dei segnali identificati debbano essere inoltrati e discussi a livello dell'EMA per eventuali interventi regolatori, quali:

- Modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Invio di informazioni agli operatori sanitari
- Sospensione o ritiro del farmaco dal mercato
- ....



**AIFA***Agenzia Italiana del Farmaco*

Questa notizia è disponibile anche in ...

[Attualità area Operatore sanitario](#)

[Ambiti di attività - Sicurezza](#)

[Tutte le attualità](#)

### Argomenti correlati

- [I Segnali di Farmacovigilanza](#)
- [Elenco dei Segnali](#)

## I Segnali di Farmacovigilanza

*Sicurezza*

16/09/2010

Nella [sezione](#) dedicata alla sicurezza dei farmaci, sono pubblicati i [segnali](#) emersi dall'analisi delle schede di segnalazione spontanea contenute all'interno di un'unica banca dati, definita GIF\*/AIFA, che nasce dall'unione di due archivi: il database della Rete Nazionale di [Farmacovigilanza](#) (RNF), istituita nel 2001, e il database GIF (schede di segnalazione delle regioni appartenenti al gruppo GIF inserite dal 1988 al 2006).

L'analisi comprende sia una valutazione qualitativa caso per caso (case-by-case assessment) e sia una analisi quantitativa con tecniche di data-mining per arrivare ad una valutazione statistica del rischio (PRR = Proportional Reporting Ratio).

Si specifica che questi segnali, riguardanti una possibile associazione tra un [evento avverso](#) ed un farmaco, si basano su dati preliminari e non conclusivi e necessitano di ulteriori dati per confermare o

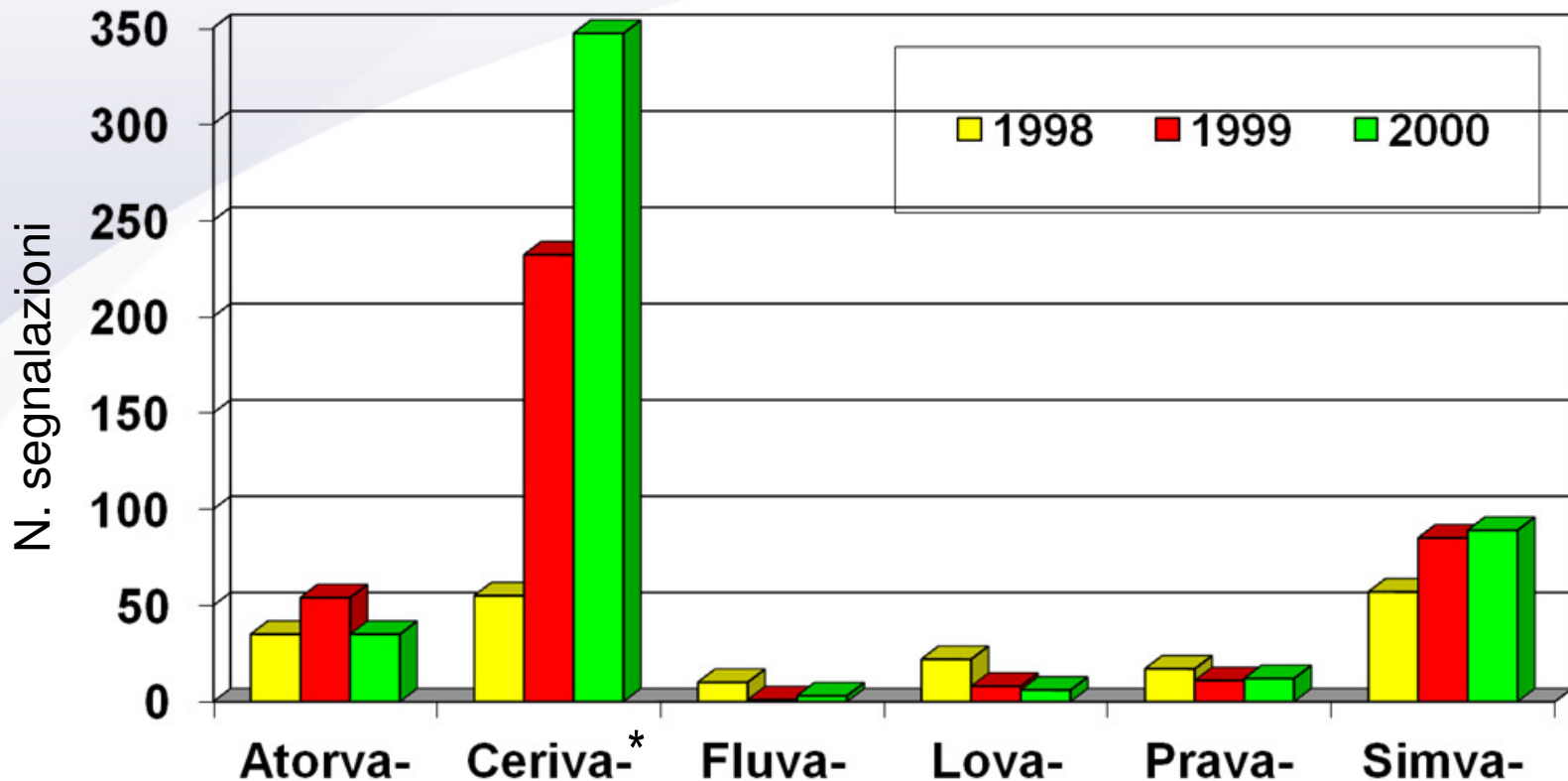
**[www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it) - sezione Sicurezza**

- I segnali pubblicati nel portale AIFA sono suddivisi nelle seguenti categorie:
  - **NEW**: associazione farmaco-reazione non inserita nella scheda tecnica italiana o europea e non nota per altri farmaci della stessa classe
  - **MONITORAGGIO**: associazione farmaco-reazione inserita nella scheda tecnica ma da tenere sotto controllo perché grave, troppo frequente, prevenibile
  - **CLASSE**: associazione farmaco-reazione nota per la classe ma non per quel principio attivo
  - **OFF-LABEL**: uso al di fuori delle indicazioni

# Esempio di segnale “forte” che ha portato al ritiro del farmaco senza bisogno di verifica

**Segnalazioni di rabdomiolisi da statine nella banca-dati dell'OMS nei 3 anni precedenti il ritiro della cerivastatina**

(ricerca personale sul database dell'Uppsala Monitoring Centre)



\*Nel 57% dei casi la cerivastatina era associata al gemfibrozil

# Good Vigilance Practice (GVP)

- Le norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza sono un set di misure costruite per facilitare il funzionamento della farmacovigilanza nell'EU e rappresentano gli elementi chiave della nuova legislazione di farmacovigilanza
- Le GVP si applicano alle aziende farmaceutiche, all'EMA e agli Stati Membri, coprendo sia i farmaci a registrazione centralizzata sia quelli autorizzati a livello nazionale
- Le GVP sono suddivise in 16 moduli, ciascuno dei quali copre uno dei principali processi nel sistema di farmacovigilanza. Ciascun modulo è stato sviluppato da un gruppo di esperti dell'EMA e degli Stati Membri.