

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

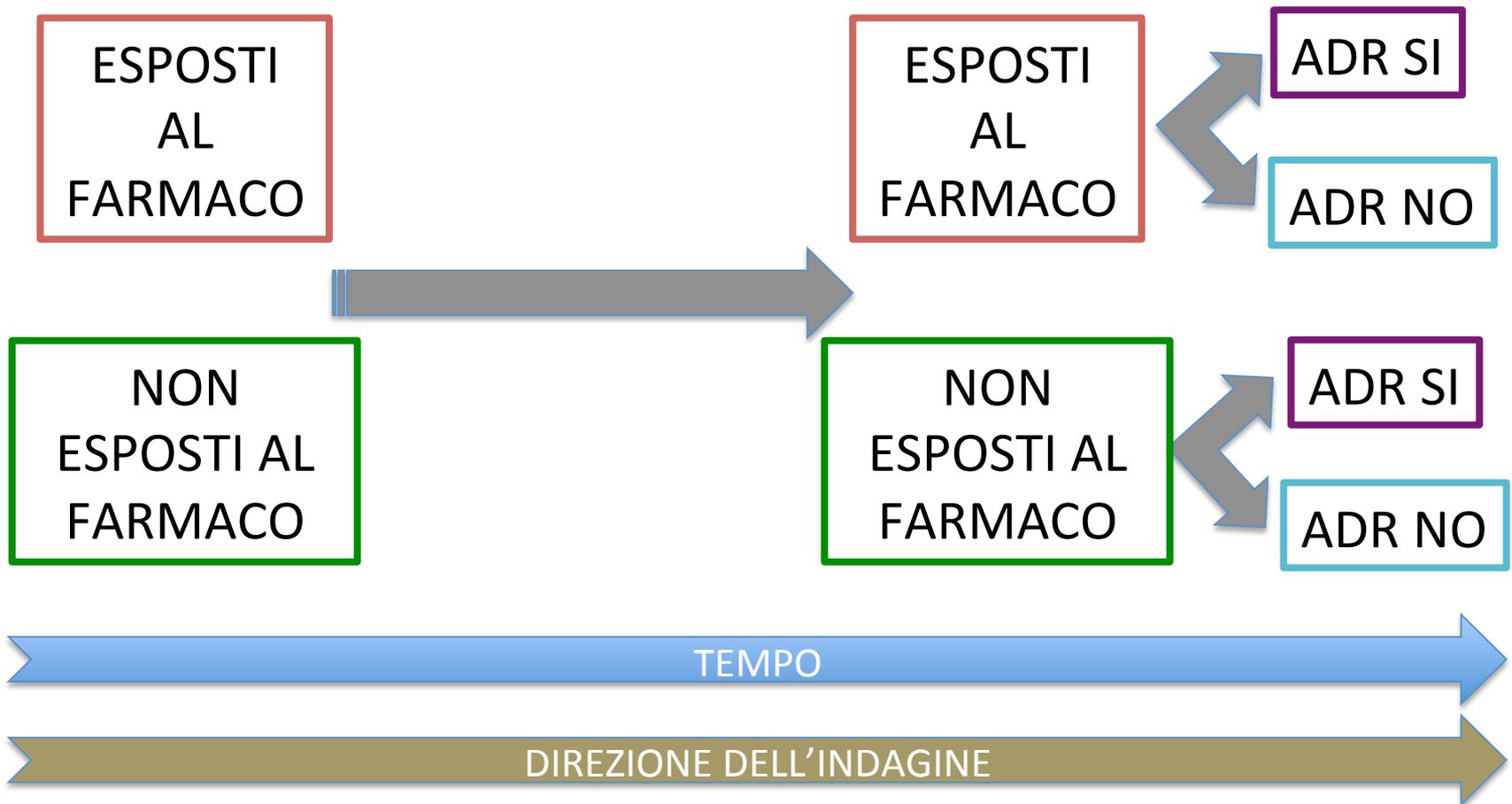
Studi epidemiologici:

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

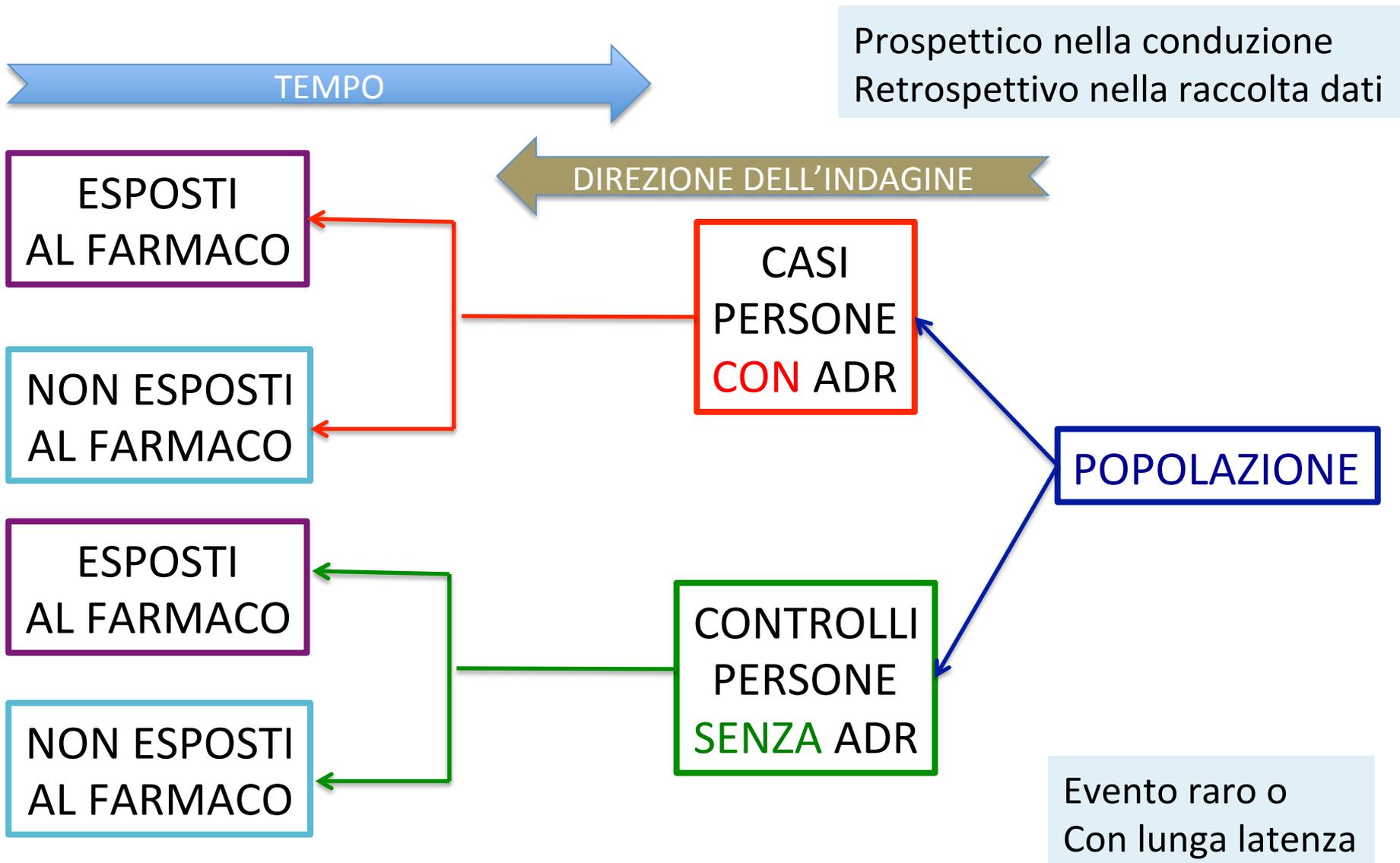
Lo studio di coorte

Studi longitudinali prospettici

Coorte = gruppo di persone che condividono una o più caratteristiche che possono essere osservate nel corso del tempo



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

	N. ADR/N. pazienti esposti
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).

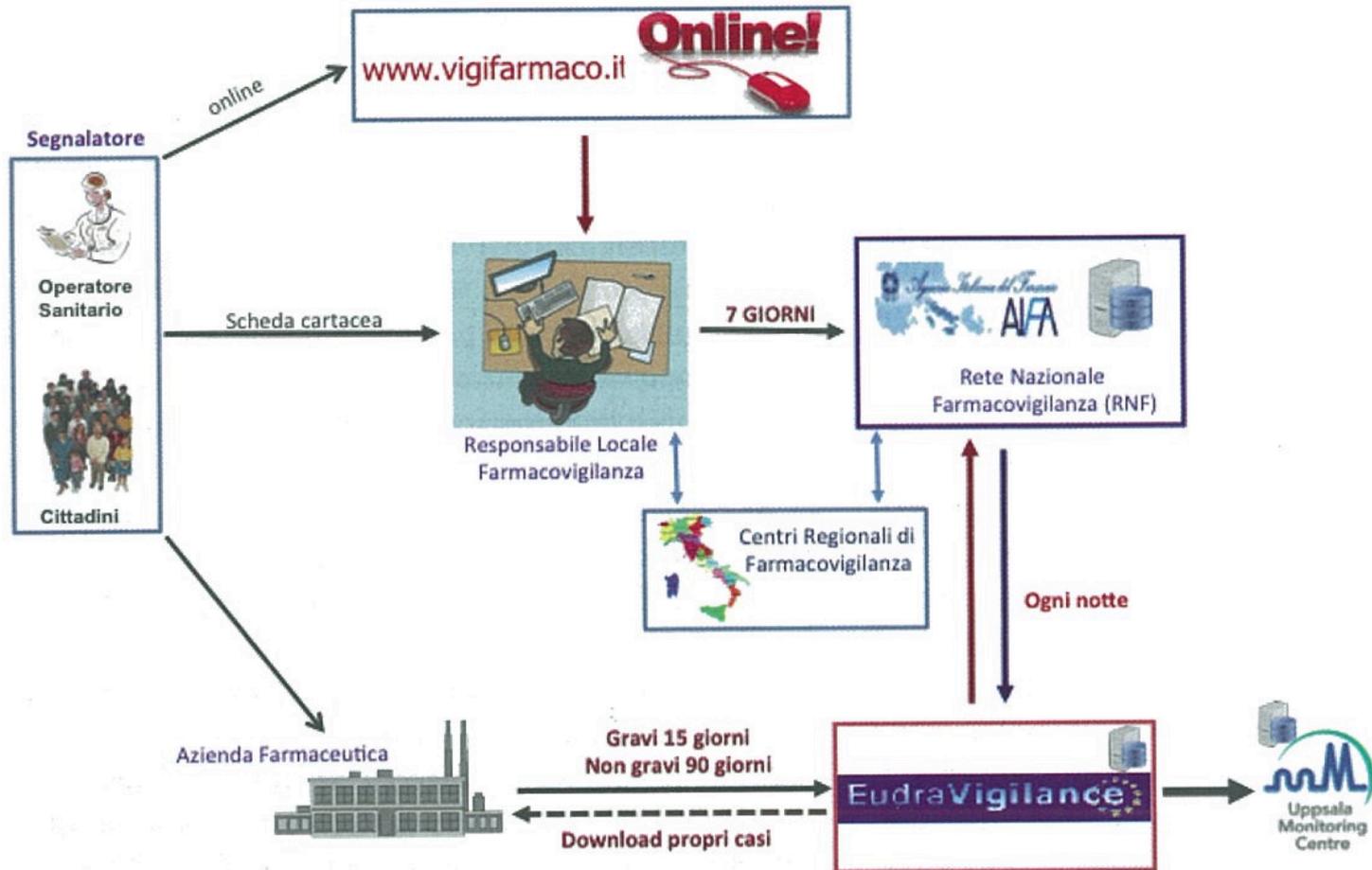


Figura 5.2. Il sistema italiano di Farmacovigilanza e il suo collegamento con il sistema europeo e dell'OMS.

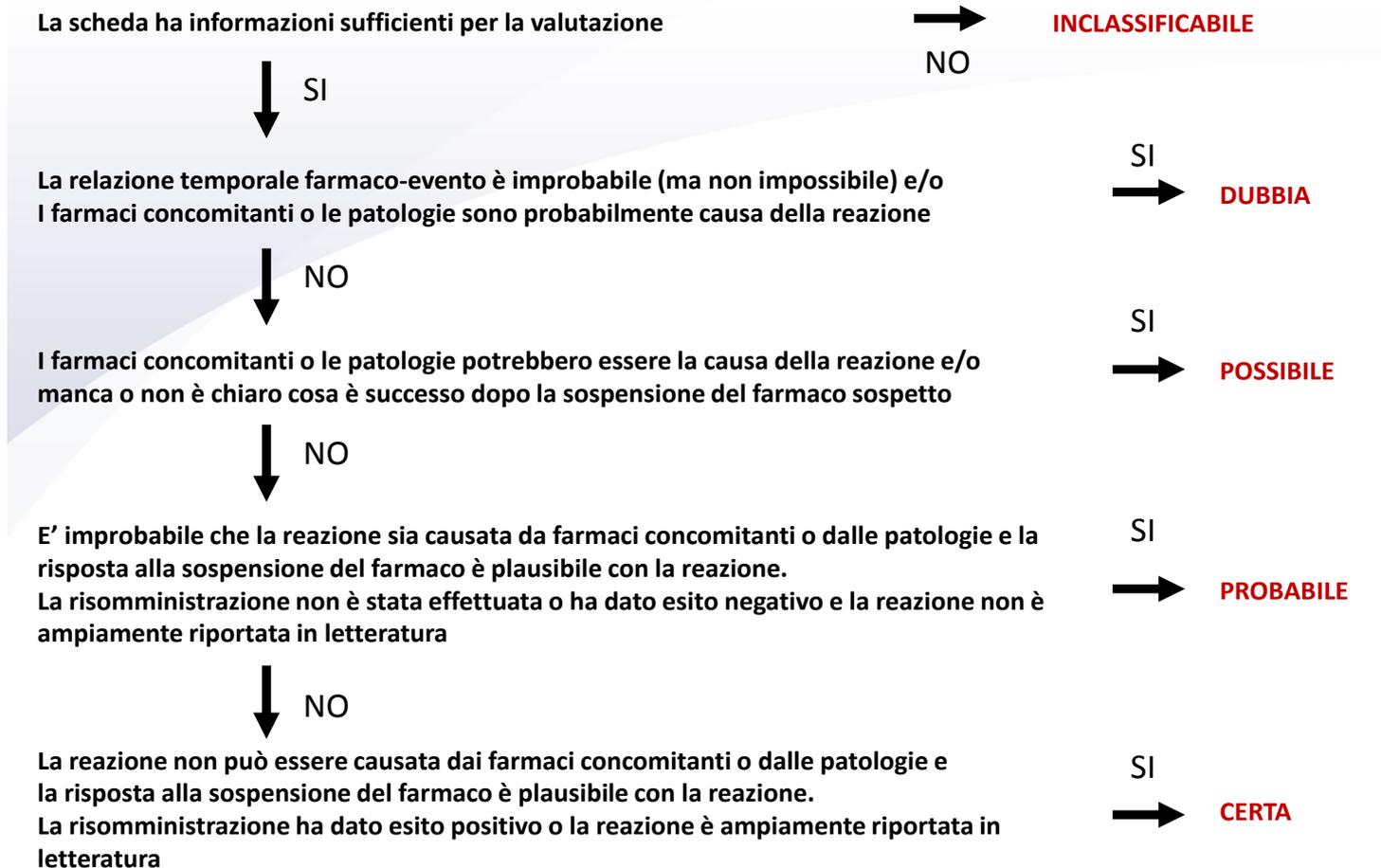
Algoritmo di Naranjo

		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”*



Definizione più estensiva Veicoli ed eccipienti

Danni da usi del farmaco non conformi alle indicazioni terapeutiche registrate o errati:

- Secondo le indicazioni
- Off-label: finalità mediche diverse da quelle autorizzate
- Misuso: uso intenzionale non appropriato
- Abuso: uso intenzionale eccessivo, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici
- Esposizione: come risultato di impiego professionale o non professionale

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

- Tutti gli aspetti della gestione dei rischi dell'uso di medicinali per uso umano
- Individuazione, valutazione, riduzione e comunicazione relative al rischio di reazioni avverse in riferimento all'uso terapeutico dei medicinali per uso umano
- Un rappresentante per ogni stato membro (+ un supplente)

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

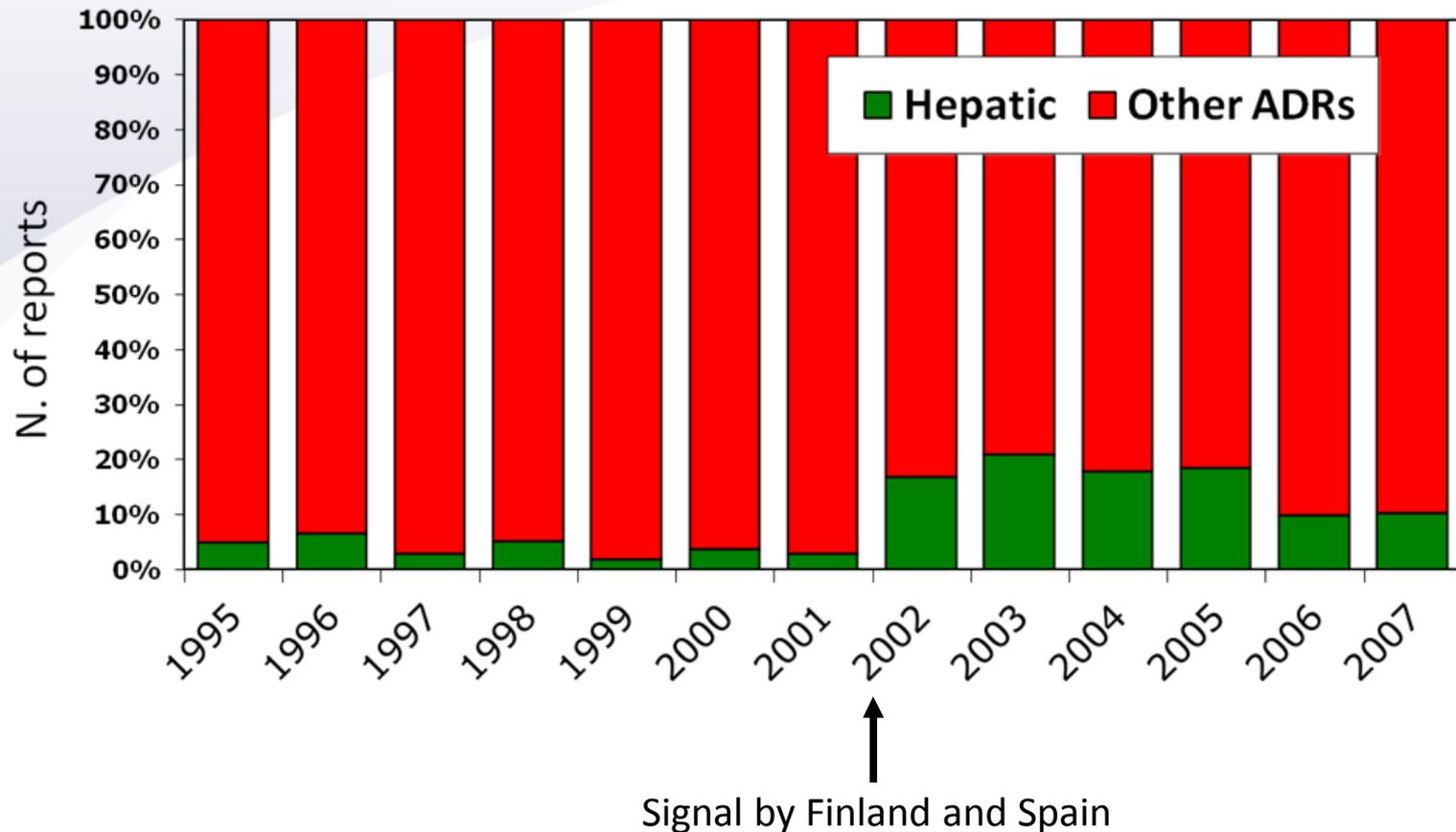
Forte connessione statistica

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

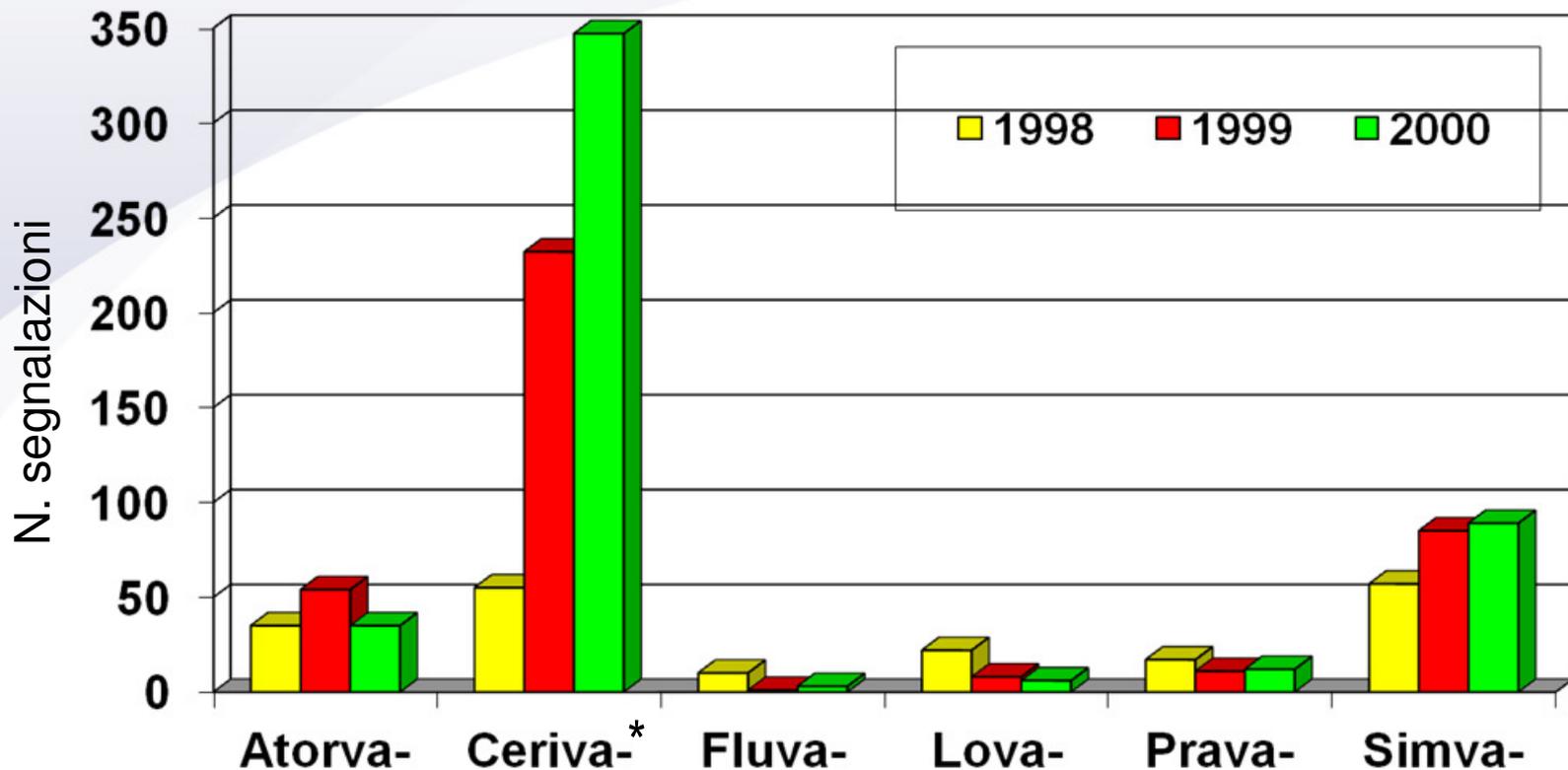
www.agenziafarmaco.it - sezione Sicurezza

- 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.