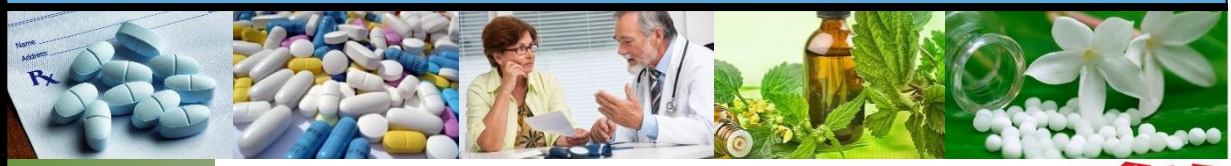
ASL VC

NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH

Vol. 6, No. 7, Ottobre 2023.



Numero monografico - Farmacovigilanza.

La farmacovigilanza.	1
Le sospette reazioni avverse a farmaci.	1
Le modalità di segnalazione.	2
La vaccinovigilanza.	2
La Rete Nazionale di Farmacovigilanza.	3
I segnali di farmacovigilanza.	3
I farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale.	4

La farmacovigilanza.

La prima definizione del termine farmacovigilanza risale alla metà degli anni '70, quando un gruppo di farmacologi e tossicologi francesi lo utilizzò per definire l'attività che andavano promuovendo: "la valutazione del rischio di effetti indesiderati potenzialmente associati al trattamento farmacologico".

Erano ancora freschi i ricordi di quella che è stata la più famosa catastrofe della storia della farmacologia. Commercializzata nel 1957 e ritirata dal commercio nel 1961, la talidomide ha provocato decine di migliaia di anomalie fetali a causa della "finestra teratogena" tra il 34° e il 50° giorno dal concepimento, problematica che nessuno studio clinico avrebbe mai potuto evidenziare.

È stata, infatti, la pubblicazione su Lancet della segnalazione del ginecologo australiano Mc Bride ad avanzare i primi sospetti sull'associazione tra assunzione di talidomide e anomalie del feto; un successivo studio caso-controllo dimostrò l'elevato rischio di sviluppare focomelia tra i nati esposti in gravidanza a talidomide.

Circa 30 anni dopo, una direttiva comunitaria del 2000 definisce la farmacovigilanza come l'insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci, permettendo così l'adozione delle misure opportune e, in tal modo, assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un rapporto beneficio rischio favorevole per la popolazione.

La farmacovigilanza ha 4 obiettivi principali:

1. riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove reazioni avverse a farmaci (ADR, dall'inglese Adverse Drug Reaction);
2. migliorare ed allargare le informazioni su ADR sospette o già note;
3. valutare il rapporto benefici/rischi di un farmaco rispetto ad altri o ad altri tipi di terapia;
4. comunicare l'informazione in modo da migliorare la pratica terapeutica.

Nel 1968 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha iniziato un programma per monitorizzare le ADR (The WHO Programme for International Drug Monitoring – PIDM) e rendere così possibile l'identificazione di quelle reazioni che per la loro rarità non potevano essere identificate dai trials clinici. A questo programma partecipano oggi 156 nazioni (full members), fra cui, dal 1975, anche l'Italia.

Le sospette reazioni avverse a farmaci (ADR).

Una prima definizione di reazione avversa a farmaco (ADR) è stata elaborata, circa trent'anni fa, dall'OMS che l'ha definita come "una risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avviene a dosi che normalmente sono usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia o che insorga a seguito di modificazioni dello stato fisiologico".

Oggi la nuova normativa in materia di farmacovigilanza ha modificato la definizione di reazione avversa, intesa ora come "*Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale*".

Con tale definizione, che è indipendente dal tipo di uso del medicinale, tra le reazioni avverse oggetto di segnalazione figurano anche quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off label, sovradosaggio ed esposizione professionale.

Rientrano, oggi, tra le ADR anche i casi di inefficacia del farmaco e di progressione della malattia.

È, invece, definita come "grave" una reazione avversa che minaccia la sopravvivenza o che crea invalidità, incapacità o che provoca o prolunga il ricovero in ospedale.

Evento avverso è, invece, un qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un paziente o in un soggetto al quale sia stato somministrato un prodotto farmaceutico e che non deve avere necessariamente una relazione causale con tale trattamento, caratteristica peculiare, quest'ultima, della reazione avversa.

Al momento della segnalazione non è necessaria la certezza della relazione causale tra evento osservato e farmaco somministrato, basta il semplice sospetto; sarà compito di un livello superiore la valutazione del nesso di causalità, mediante appositi strumenti.

Ovviamente, rientrano tra le ADR anche quegli eventi normalmente definiti come "effetti collaterali" di un medicinale, in quanto trattasi di reazioni avverse di Tipo A secondo Rawlins e Thompson, ADR dose-dipendenti connesse all'azione farmacologica del medicinale.

Fin dal 1968 l'OMS ha organizzato un database per la raccolta delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco, presso la sede di Uppsala, denominato VigiBase®.

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.

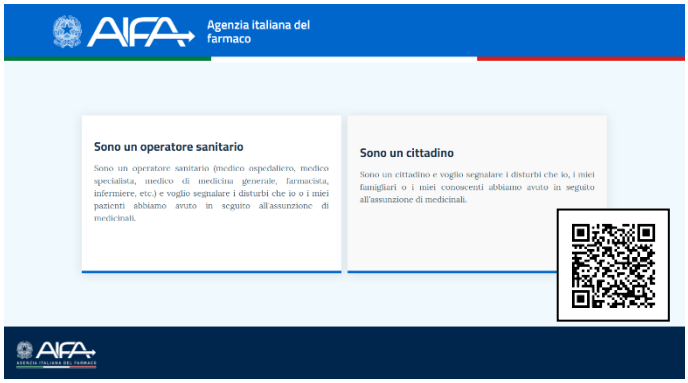
Le modalità di segnalazione: dal modulo cartaceo a quello online.

Ogni sistema organizzato di segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse a farmaci si basa sulla compilazione di una specifica scheda di segnalazione, come modello cartaceo o in formato elettronico. La scheda costituisce una traccia per il segnalatore, che permette di riportare tutti gli elementi necessari alla valutazione, in una fase successiva, del nesso di causalità tra evento osservato e farmaco sospetto.

È fondamentale riportare in maniera chiara e leggibile la descrizione della reazione osservata, la sua diagnosi ed i risultati di eventuali accertamenti diagnostici, nonché tutte le informazioni relative alla terapia farmacologica, suddividendo i farmaci tra sospetti e concomitanti. Non devono essere tralasciate le condizioni cliniche che possono aver predisposto il paziente alla reazione avversa.

La data di insorgenza della reazione, insieme alle date di inizio e fine terapia, sono indispensabili perché consentono di stabilire la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e reazione avversa; i riferimenti temporali ai farmaci assunti possono permettere di rilevare, inoltre, reazioni avverse dovute ad interazione farmacologica.

È importante fare il possibile per riportare il nome commerciale del farmaco e non solo il principio attivo, sia per favorire eventuali accertamenti legati alla produzione dello stesso sia per consentire alle aziende farmaceutiche titolari del farmaco sospetto di assolvere ai numerosi obblighi di farmacovigilanza previsti.



Con il progredire delle tecnologie informatiche, le Agenzie Regolatorie nazionali hanno messo a disposizione appositi portali web attraverso i quali risulta possibile, sia agli operatori sanitari sia ai cittadini, inserire online una sospetta reazione avversa a farmaco ed inoltrarla in maniera automatica al Responsabile di farmacovigilanza della propria ASL di riferimento.

È ancora possibile, comunque, utilizzare la modulistica cartacea, che dovrà essere trasmessa, anche attraverso la posta elettronica, al Responsabile di farmacovigilanza della propria ASL di riferimento.

Quest'ultimo provvederà a validare le segnalazioni ricevute e a trasferirle nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

I vaccini e gli eventi avversi successivi ad immunizzazione (AEFI).

Viene chiamata vaccinovigilanza l'insieme delle attività di farmacovigilanza relative alla "raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione ("Adverse Event Following Immunization" - AEFI).

Dato il fine di valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei prodotti e di accertare che il rapporto beneficio/rischio si mantenga favorevole nel corso del tempo, la vaccinovigilanza rappresenta uno strumento per monitorare la sicurezza dei vaccini anche dopo la loro approvazione e immissione in commercio.

L'attuale legislazione europea di farmacovigilanza, oltre che su leggi e regolamenti, è basata su una serie di misure definite "Good Pharmacovigilance Practices" (GVP). Vista la peculiarità dei vaccini, è stata elaborata anche una specifica GVP per i vaccini che focalizza l'attenzione sulle modalità di realizzazione di un'efficace attività di vaccinovigilanza.

Dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, ciascun lotto di vaccino è soggetto alle stesse regole di farmacovigilanza degli altri medicinali e il monitoraggio di sicurezza viene effettuato principalmente attraverso:

- la vaccinovigilanza attiva e passiva;
- i rapporti periodici di sicurezza previsti dalle GVP, che le aziende produttrici di vaccini devono elaborare nel corso della "vita" del prodotto tra cui:
  - il documento Periodic Benefit Risk Evalution Report (PBRER), realizzato con intervalli da 1 a 5 anni secondo il tipo di vaccino, racchiude la presentazione e la discussione dei dati relativi alla sicurezza (reazioni avverse, segnali e rischi) e include la valutazione del beneficio basata sui dati di efficacy ed effectiveness;
  - il documento Risk Management Plan (RMP) illustra e valuta l'insieme delle attività di farmacovigilanza e interventi (risk management system) adottati dall'azienda, atti a identificare, caratterizzare, prevenire e minimizzare i rischi relativi al prodotto
  - i post-authorization safety study (PASS), ovvero gli studi interventistici o non-interventistici condotti dalle aziende, che hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio di sicurezza, confermare il profilo di sicurezza o valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio (risk management measures).

È stato calcolato che:

il 5% di tutti gli accessi in ospedale è dovuto a reazioni avverse (ADRs);

il 5% di tutti i pazienti ricoverati in ospedale manifesta una ADR;

le ADRs sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale.

La vaccinovigilanza passiva viene realizzata attraverso la raccolta e l'analisi delle segnalazioni spontanee di AEFI (da medici, operatori sanitari e dalle persone vaccinate), tramite le quali possono emergere segnali che necessitano di approfondimento (per essere smentiti o confermati e quantificati in termini di rischio), attraverso la conduzione di studi di farmaco-epidemiologia.

Un evento avverso che segue la vaccinazione (AEFI) è un qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifica dopo la somministrazione di un vaccino (relazione temporale), ma che non necessariamente è causato dalla vaccinazione (relazione causale). Il concetto di AEFI è, quindi, più ampio di quello di reazione avversa a farmaco (ADR).

La segnalazione degli AEFI avviene con le stesse modalità con cui vengono segnalate le ADR; ovvero, mediante compilazione della scheda cartacea o, meglio, di modulo on-line.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

La 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 da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) e dall'altro la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci, attraverso un network che coinvolge l'AIFA, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Aziende Sanitarie Locali, gli Ospedali, gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico e le industrie farmaceutiche.

Dal 2006 le attività di farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il consolidamento della rete nazionale ed il suo collegamento ad Eudravigilance e al Centro Organizzazione Mondiale della Sanità per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala (VigiBase®).

Il Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLF) che riceve la segnalazione deve valutarne la completezza, effettuare le eventuali integrazioni ed inserirne i dati nel sistema informativo della rete entro 7 giorni.

Le segnalazioni di sospette ADR gravi registrate nella RNF vengano riversate a livello europeo entro 15 giorni dal ricevimento; le segnalazioni di sospette ADR non gravi vengano riversate nel data-base europeo entro 90 giorni dal ricevimento.

Le segnalazioni effettuate con la modalità on-line raggiungono rapidamente il RLF; ciò favorisce la tempestività dell'attività di valutazione e permette un più rapido trasferimento del caso nella RNF.

All'atto dell'acquisizione di una nuova scheda, il RLF informa il segnalatore dell'inserimento dei dati nella RNF, restituendo a quest'ultimo il codice attribuito alla segnalazione all'interno della Rete. Tale codice risulta l'unico identificativo del caso segnalato e dovrà essere utilizzato per ogni successiva comunicazione relativa al follow-up, sia da parte del RLF sia da parte del segnalatore.

Le segnalazioni presenti nella Rete sono anonime rispetto al paziente (sole iniziali) e vengono utilizzate in forma aggregata, per l'attività successiva di analisi del segnale.

Si raccomanda massima attenzione e completezza nel fornire i dati sul caso clinico.

Il 20 giugno 2022 è entrata in funzione la nuova Rete Nazionale di Farmaco-vigilanza (RNF); è diventata operativa anche la nuova modalità di segnalazione on-line, direttamente tramite il portale AIFA, che ha sostituito "Vigifarmaco".

RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

EUDRAVIGILANCE Pharmacovigilance in the European Economic Area

Scansiona il codice per entrare nella banca dati europea delle segnalazioni di sospetta reazione avversa.

Dalle sospette reazioni av-verse al segnale ...

Dall'analisi delle schede di segnalazione spontanea contenute all'interno delle banche dati (RNF, Eudravigilance, Vigibase) emergono i "Segnali di Farmacovigilanza".

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

I segnali descritti hanno un carattere prematuro e l'obiettivo della loro pubblicazione è quello di dare un'informazione precoce di quanto contenuto nel sistema della segnalazione spontanea oltre che di attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.

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 informazioni per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. Il rilevamento del segnale va infatti inteso come un primo passo nell'analisi di una possibile associazione tra un farmaco sospetto e l'evento avverso.

Lo studio delle reazioni avverse associate ad un farmaco è infatti un processo continuo che, a partire dalle prime segnalazioni, porta agli studi di farmacoepidemiologia e alla valutazione quantitativa del rischio.

Le associazioni farmaco-evento selezionate riflettono situazioni diverse: alcune sono reazioni non presenti sul foglio illustrativo e quindi considerate non note, altre sono già state segnalate ma sono probabilmente poco conosciute dai prescrittori, altre ancora riflettono segnali evidenziati in altri paesi da Centri Nazionali di Farmacovigilanza.

... e dal segnale all'intervento regolatorio.

Il sistema di analisi del segnale (Signal Management) è un processo alquanto complesso che prevede il coinvolgimento di più attori quali l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), le Autorità Regolatorie degli Stati Membri (tra cui l'Agenzia Italiana del Farmaco) e i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (aziende farmaceutiche), che hanno l'obbligo di eseguire un continuo monitoraggio dei dati registrati nella banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (Eudravigilance), cooperare nel monitoraggio dei dati e informarsi reciprocamente su eventuali nuovi rischi o se i rischi già noti sono cambiati e se il rapporto beneficio/rischio del medicinale ne risulta modificato.

Nel caso in cui siano identificati eventuali segnali di farmacovigilanza, questi vengono valutati collegialmente a livello europeo, con il coinvolgimento del Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, responsabile della valutazione e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali per uso umano.

Qualora questi segnali dovessero essere confermati, essi potrebbero portare a richiedere l'implementazione di tutta una serie di misure regolatorie che possono andare dall'aggiornamento delle informazioni di sicurezza di un prodotto fino al suo eventuale ritiro effettivo dal mercato, allorquando i rischi siano considerati superiori ai benefici attesi.

Le valutazioni del PRAC si concludono con raccomandazioni regolarmente pubblicate sul sito dell'Agenzia.

EMA – Raccomandazioni PRAC sui segnali di sicurezza:
https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals

Perché segnalare? Per contribuire a garantire la sicurezza dei medicinali.

I medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale.

L'Unione Europea ha introdotto una particolare procedura per contrassegnare i medicinali che sono oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie; questi prodotti rientrano nella denominazione di "*medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale*".

Si tratta in particolare di:

- medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011;
- tutti i medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma), inclusi i biosimilari, autorizzati dopo il 1 gennaio 2011;
- medicinali la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni (è il caso in cui l'Azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o autorizzati in circostanze eccezionali (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'Azienda non può fornire un set esaustivo di dati) e medicinali autorizzati con obblighi specifici sulla registrazione o il monitoraggio di sospette reazioni avverse al farmaco;
- medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC (risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica).

Tali medicinali vengono identificati da un simbolo nero, un triangolo equilatero rovesciato, da includere nei fogli illustrativi e nei Riassunti

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale

delle Caratteristiche del Prodotto, insieme ad una dicitura standard per informare pazienti e operatori sanitari che il farmaco in questione è soggetto a monitoraggio addizionale.

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) si occupa di stilare ed aggiornare mensilmente la lista dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale, pubblicata sul sito dell'EMA.

Il sito è raggiungibile inserendo in un motore di ricerca la seguente chiave: "EMA list of medicines under additional monitoring".

Cosa significa il triangolo nero?

Tutti i medicinali vengono attentamente monitorati dopo la loro immissione sul mercato dell'UE. Tuttavia, i medicinali contrassegnati dal triangolo nero vengono monitorati ancora più attentamente degli altri; ciò è generalmente dovuto al fatto che sono disponibili meno informazioni su di essi rispetto ad altri medicinali, ad esempio perché sono nuovi sul mercato.

Ciò non significa che il medicinale non sia sicuro, anzi, significa che è un medicinale sottoposto ad un controllo più rigoroso degli altri.

La segnalazione di un effetto indesiderato aiuta le autorità competenti a stabilire se i benefici di un medicinale continuano a essere superiori ai suoi rischi, condizione che ne permette la commercializzazione.

EMA – Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/what-does-black-triangle-mean_it.pdf

EMA – Elenco medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring

ASL VC
S.S.S. Risk Management
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione e per scaricare i modelli, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

https://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza

Per inviare on-line una segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco o a vaccino:

https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- *tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale ▼;*
- *tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;*
- *tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;*
- *errori terapeutici e near misses.*

Il triangolo nero rovesciato è indice di sicurezza, il farmaco è più controllato!