

# **La Farmacovigilanza e la Normativa Italiana**

Dott. Pietro Giuffrida

La **Talidomide** attorno al 1950 fu impiegata nel trattamento di disturbi del primo trimestre di gravidanza tipo ansia o nausea, usata in terapia come ansiolitico.

In pochi anni, grazie ad una intensa campagna pubblicitaria e capillare che presentava il farmaco come un sonnifero efficace ma sprovvisto di effetti collaterali, diventò un prodotto da banco largamente utilizzato in numerosi paesi.

Le donne trattate con talidomide davano alla luce neonati con gravi alterazioni congenite dello sviluppo degli arti (**focomelia, amelia**).

La prima segnalazione pubblicata su una rivista scientifica di larga diffusione (Lancet, 16 dicembre 1961) venne dal **Dott. W.G. McBride**, un ginecologo australiano. Poco tempo dopo, il farmaco venne ritirato dal mercato.



## Farmacovigilanza

E' 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.

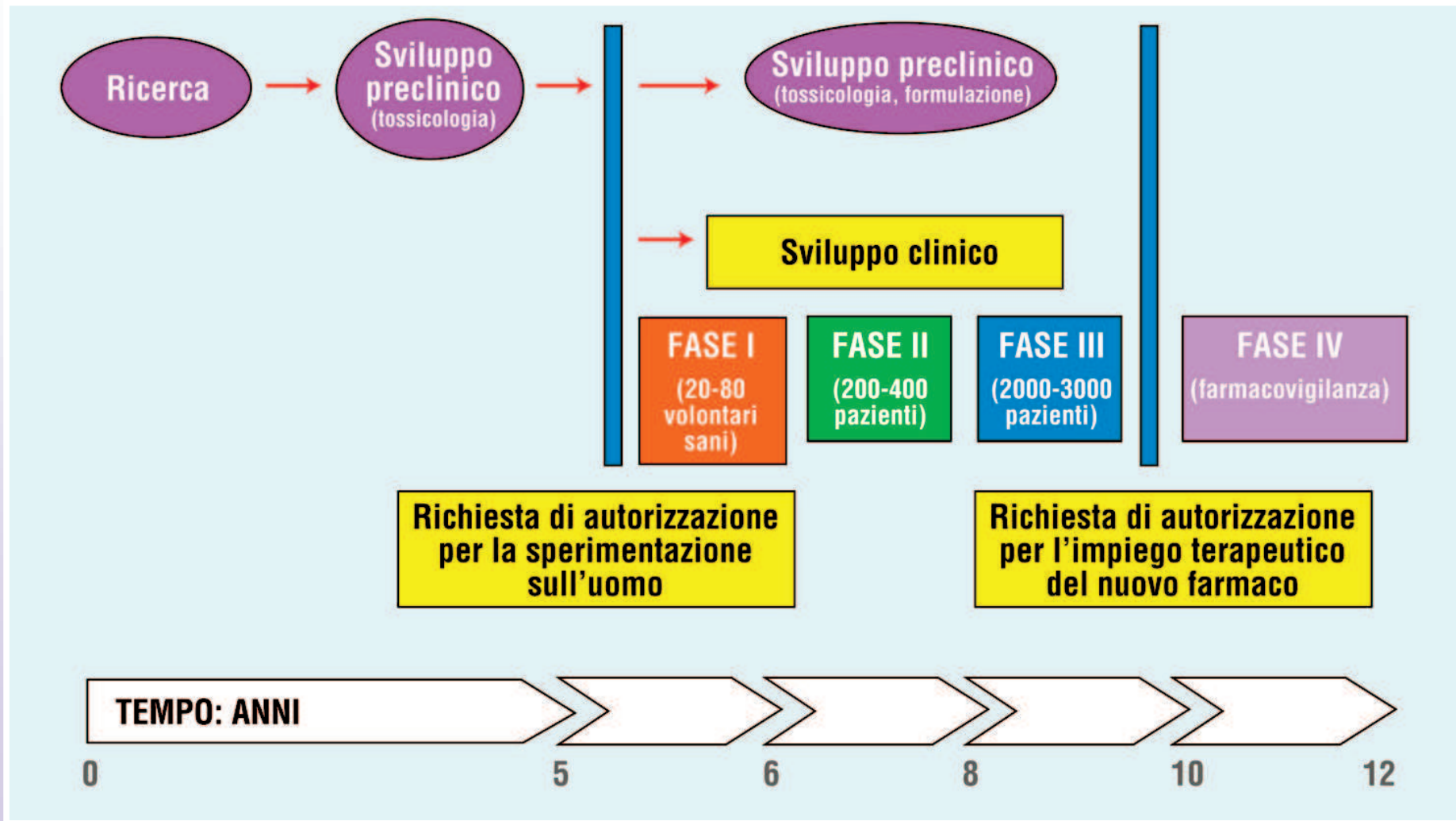
*Allegato 1, D.Lvo 95/03*

***"Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali"***

## La farmacovigilanza ha 4 obiettivi principali :

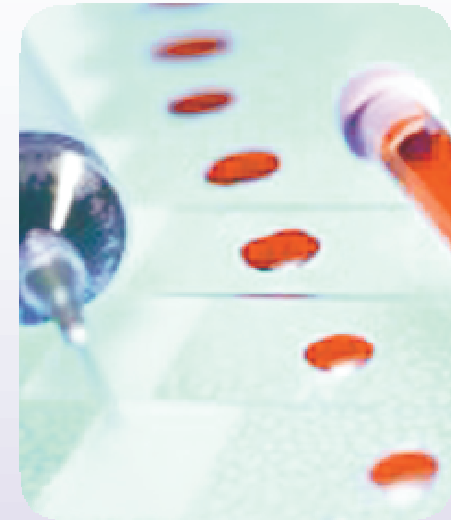
1. riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove reazioni avverse ai farmaci (ADR, dall'inglese *Adverse Drug Reaction*).
2. migliorare ed allargare le informazioni su ADR sospette o già note
3. valutare i vantaggi di un farmaco su altri o su altri tipi di terapia
4. comunicare l'informazione in modo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

# Sviluppo di un farmaco, dalle fasi di ricerca e scoperta a quelle di sviluppo clinico.



# Limitazioni degli studi clinici

- breve durata della sperimentazione clinica
- popolazione selezionata
- indicazione ristretta
- ambiente della sperimentazione
- numero ristretto di pazienti



Fase della sperimentazione	Obiettivi	Numero tipico di pazienti coinvolti	Frequenza di ADR che può essere messa in evidenza
● <b>Fase I</b>	Primi studi condotti sulla persona, in genere un volontario sano, con lo scopo di fornire un primo profilo del principio attivo.	10	>30%
● <b>Fase II</b>	Studi che hanno lo scopo di dimostrare l'attività e valutare la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una malattia.	30	>10%
● <b>Fase III</b>	Studi su gruppi di pazienti più numerosi al fine di determinare l'efficacia (e il profilo beneficio/rischio) del principio attivo.	300 ÷ 3000	1% ÷ 1‰
● <b>Fase IV</b>	Studi effettuati dopo la commercializzazione di un farmaco per definire meglio il profilo di sicurezza.	Popolazione generale	1/1000 ÷ 1/100.000



# FASE IV : Post-marketing Surveillance

- Identificazione di reazioni avverse rare non evidenziate durante gli studi pre-marketing
- Monitoraggio delle reazioni avverse note (Post-licensure Monitoring)
- Identificazione dei fattori di rischio o di condizioni pre-esistenti che possono promuovere le reazioni avverse
- Fornire informazioni sulla sicurezza e l'efficacia dei farmaci nel tempo.



# Definizioni in Farmacovigilanza

- **ADR di tipo A**

Sono i cosiddetti “**effetti collaterali**”; sono le più frequenti, in gran parte prevedibili e dose-dipendenti, cioè più gravi e frequenti con dosi più elevate. Possono rappresentare un eccesso dell’azione farmacologica principale (Es.: ipotensione da antipertensivi) o di un’attività farmacologica secondaria (Es.: Costipazione da morfina). Possono anche essere dovute a interferenze farmacocinetiche fra due farmaci; sono comunque spesso rilevate prima della fase IV e raramente mettono in pericolo la vita del paziente.

- **ADR di tipo B**

Si verificano in una minoranza di pazienti (Es.:<1/1000) e sono spesso di **natura allergica, immunologica o idiosincrasica**; per questo sono praticamente imprevedibili e danno luogo a reazioni gravi con scarsa relazione con la dose. Esse non rappresentano una estensione dell’azione farmacologica. Prediligono alcuni organi: fegato (insufficienza epatica), apparato ematopoietico (anemia emolitica e aplastica, trombocitopenia) e la cute (eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson). Queste reazioni, se non sono di ipersensibilità immediata, compaiono generalmente dopo 5 giorni dall’inizio del trattamento, e comunque non oltre le 12 settimane.

- **ADR di tipo C**

Riguardano l’induzione di nuove malattie o la modifica dell’incidenza di una malattia da parte di farmaci assunti **per periodi di tempo molto prolungati** (alcuni anni o tutta la vita). Data la insorgenza tardiva della patologia, le ADR di tipo C sono di difficile individuazione.

**EFFETTO COLLATERALE:** Qualsiasi effetto non intenzionale di un farmaco che insorga alle dosi normalmente impiegate nell'uomo e che sia connesso alle proprietà del farmaco (es. secchezza delle fauci da anticolinergici o sonnolenza da antistaminici anti H1). Sono reazioni di tipo A.

**EVENTO AVVERSO:** Qualsiasi fenomeno clinico spiacevole che si presenta durante un trattamento con un farmaco, ma che non abbia necessariamente un rapporto di causalità (o di relazione) con il trattamento stesso.

**REAZIONE AVVERSA:** Risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia della malattia o a seguito di modificazioni della fisiologia (WHO Technical Report No 498, 1972). Nella definizione vengono comprese tutte le dosi di farmaco prescrivibili clinicamente, ma viene esclusa l'overdose accidentale o deliberata.

**REAZIONE AVVERSA INATTESA:** Reazione avversa la cui natura e severità non è riportata nel foglietto illustrativo o nella autorizzazione alla commercializzazione del farmaco o che sia inattesa rispetto alle caratteristiche del farmaco stesso.

**REAZIONE AVVERSA o EVENTO AVVERSO SERIO:** Qualsiasi evento medico spiacevole che, per qualsiasi dose:

- metta in pericolo la vita del paziente
- richieda l'ospedalizzazione del paziente o prolunghi una ospedalizzazione già avvenuta
- determini una persistente o significativa disabilità o incapacità
- provochi la morte.
- comporta una anomalia congenita o un difetto alla nascita.

La relazione di causalità fra farmaco e reazione avversa è classificata dal WHO International Drug Monitoring Programme come:

- **CERTA.** Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una *plausibile sequenza temporale* dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. La reazione deve migliorare con il *dechallenge* e ricomparire con il *rechallenge*.

La relazione di causalità fra farmaco e reazione avversa è classificata dal WHO International Drug Monitoring Programme come:

- **PROBABILE.** Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una *plausibile sequenza temporale* dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. La reazione deve migliorare con il *dechallenge*. Non è necessario il *rechallenge* perché la reazione avversa rientri in questa definizione.

La relazione di causalità fra farmaco e reazione avversa è classificata dal WHO International Drug Monitoring Programme come:

- **POSSIBILE.** Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una *plausibile sequenza temporale* dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. Non è necessario avere informazioni sull'effetto del dechallenge.



La relazione di causalità fra farmaco e reazione avversa è classificata dal WHO International Drug Monitoring Programme come:

- **IMPROBABILE.** Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una sequenza temporale dall'assunzione del farmaco che rende improbabile una connessione causale o in cui altri farmaci o sostanze chimiche o la malattia del paziente possono spiegare l'evento osservato.

La relazione di causalità fra farmaco e reazione avversa è classificata dal WHO International Drug Monitoring Programme come:

- **CONDIZIONATA / INCLASSIFICATA.** Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che viene riportato come una reazione avversa, che necessita di più dati per una appropriata valutazione o per la quale si stanno valutando dati ulteriori.

La relazione di causalità fra farmaco e reazione avversa è classificata dal WHO International Drug Monitoring Programme come:

- **NON VALUTABILE / INCLASSIFICABILE.** Una segnalazione che riporta una reazione avversa che non può essere giudicata a causa della mancanza o contraddittorietà delle informazioni e che non può essere verificata o supportata da altre informazioni.

## 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 risomministrazione 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:

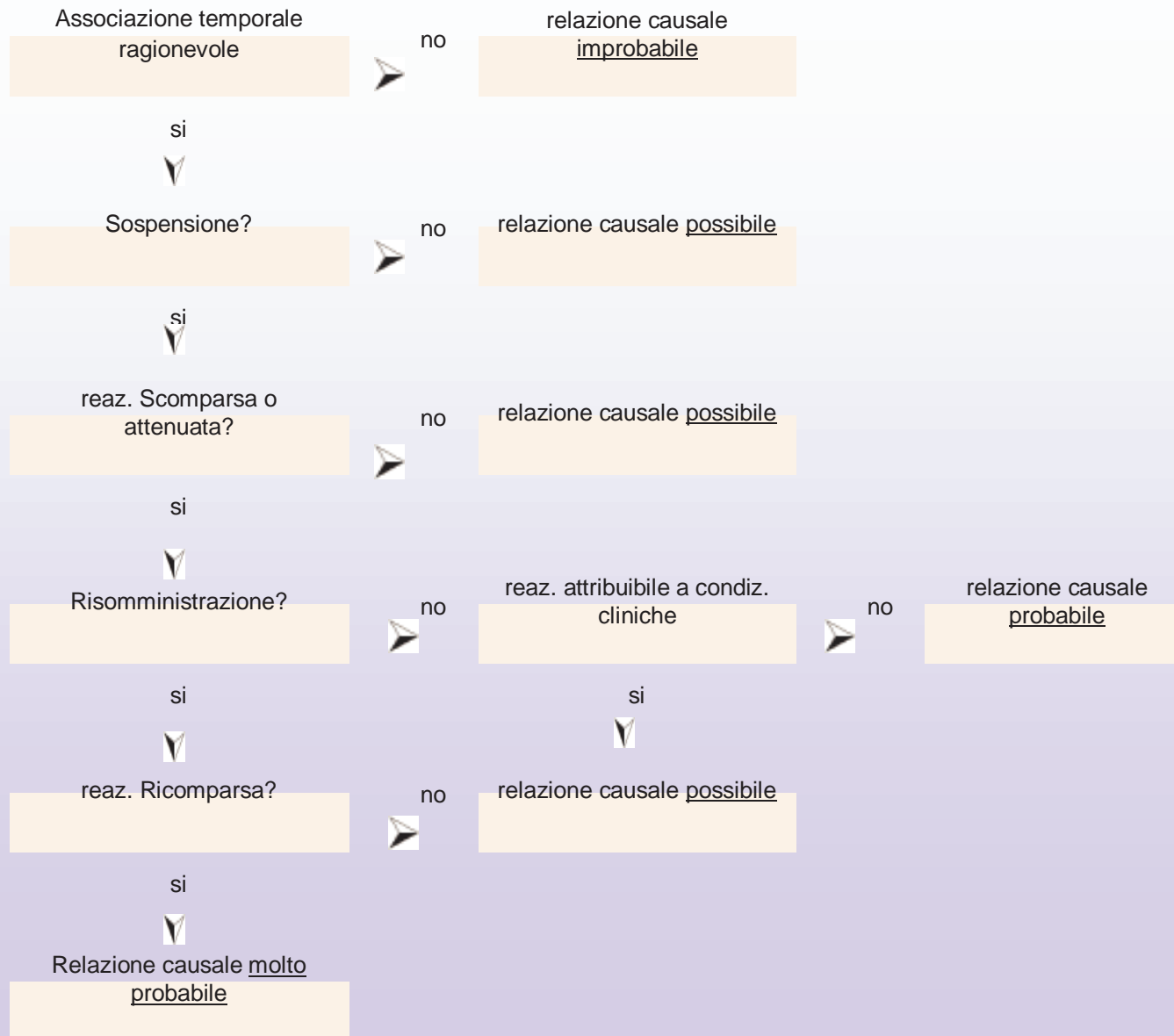
$\leq 0$	DUBBIA
1-4	POSSIBILE
5-8	PROBABILE
$\geq 9$	CERTA

# ALGORITMO DI HUTCHISON

ELEMENTI	A FAVORE	INCERTI	CONTRARI
Esperienza precedente	+1	0	-1
Cause alternative	+2	0	-1
Fattore temporale	+1	0	-2
Livelli del farmaco (sangue)	+1	0	-1
Dechallenge	+1	0	-1
Rechallenge	+1	0	-1
<b>Totale</b>	<b>+7</b>	<b>0</b>	<b>-7</b>

INTERPRETAZIONE:	< 0	IMPROBABILE
	0-3	POSSIBILE
	4-5	PROBABILE
	6-7	CERTA

# ALGORITMO DI JONES (FDA)



**Codice Comunitario relativo ai medicinali per uso umano - Titolo IX, capitoli dal 129 al 134.**

Recepimento della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche e della Direttiva 2003/94/CE

**DM 12 dicembre 2003**

Nuovo modello di scheda unica di segnalazione.

**Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n 211**

Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.

**Decreto Legislativo 8 aprile 2003, n 95**

Attuazione della direttiva 2000/38/CE in materia di Farmacovigilanza pubblicato nella GU n 101 del 3 maggio 2003, provvedimento che va a sostituire gli art 2,3,4 e 11 del Decreto Legislativo 44/97 e che è entrato in vigore il 18 maggio 2003.

**Decreto 10 maggio 2001**

Sperimentazione clinica controllata in medicina generale ed in pediatria di libera scelta.

**Circolare Ministeriale 29 settembre 1999, n. 15**

Integrazioni alla circolare 24 settembre 1997, n. 12. Trasmissione delle segnalazioni di reazioni avverse.

**Decreto Ministeriale del 18 marzo 1998**

Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici.

**Circolare 24 settembre 1997, n.12**

Note esplicative al decreto legislativo 18 febbraio 1997, n.44: "Attuazione della direttiva 93/39/CEE che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n.54 del 6 marzo 1997.

**Decreto 7 agosto 1997**

Sostituzione del Modello A allegato al decreto ministeriale 20 aprile 1991

**Decreto Legislativo n.44 del 18 febbraio 1997**

Attuazione della Direttiva 93/39/CEE che modifica le Direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n.54 del 6-3-1997

**Decreto Ministeriale del 20 aprile 1991**

Approvazione dei modelli di schede e dello schema di relazione previsti dal decreto del Presidente della Repubblica 25 gennaio 1991, n.93, recante il regolamento di esecuzione delle disposizioni di cui all'art.9 del decreto-legge 30 ottobre 1987, n.443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 1987, n. 531, sulle modalità di attuazione della farmacovigilanza attraverso le strutture pubbliche.

**D.P.R. n.93 del 25 gennaio 1991**

Regolamento di esecuzione delle disposizioni di cui all'art.9 del decreto-legge 30 ottobre 1987, n.443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 1987, n. 531, sulle modalità di attuazione della farmacovigilanza attraverso le strutture pubbliche.

**DL 30.10.87 n. 443 convertito nella Legge 29.12.1987 n. 531**

Prima legge italiana sulla farmacovigilanza che stabilisce l'obbligatorietà della segnalazione spontanea.

# Il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo all' **AIFA**



[www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)



## ***D.Lvo 8 aprile 2003, n.95***

I medici e gli altri operatori sanitari devono segnalare tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengano a conoscenza nell'ambito della propria attività.

Devono comunque essere segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate (gravi, non gravi, attese e inattese) da tutti i vaccini e da farmaci posti sotto monitoraggio intensivo e inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dal Ministero della Salute.

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)					
(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare all'Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)					
1. NOME DEL PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSOGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	6. CODICE SEGNALAZIONE
7. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* (se il segnalatore è un medico)			7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="radio"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALE CONGENITO DEFETTIVO INCONATO <input type="radio"/> NON GRAVE		
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e data di ogni accertamento (solo dati eseguiti)			8. ESITO <input type="radio"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ___/___/___ <input type="radio"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="radio"/> MIGLIORAMENTO <input type="radio"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="radio"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può essere cambiato <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="radio"/> NON DISPONIBILE		
9. AZIONI INTRAPRESSE: specificare					
In caso di sospensione compilare i campi da 15 a 19					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
10. Farmaco (nome commerciale, nome di fantasia, ecc.):					
A) _____	11. LOTTO _____	12. DOSAGGIO _____			
13. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____	14. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____				
B) _____	11. LOTTO _____	12. DOSAGGIO _____			
13. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____	14. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____				
C) _____	11. LOTTO _____	12. DOSAGGIO _____			
13. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____	14. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____				
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi ed il richiamo e l'ora della somministrazione					
15. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	a. si / no	b. si / no	c. si / no		
16. LA REAZIONE E' INSURONTA DOPO LA SOSPENSIONE?	a. si / no	b. si / no	c. si / no		
17. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	a. si / no	b. si / no	c. si / no		
18. SONO RICORSE I SISTEMI DOPO LA SOMMINISTRAZIONE?	a. si / no	b. si / no	c. si / no		
19. INDICAZIONE O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO E' STATO USATO:					
19.1 _____					
19.2 _____					
19.3 _____					
20. FARMACI CONCOMITANTI, DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
21. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PARTE UFFICIALE, OMOEPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):					
22. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'eventuale ad eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE					
23. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			24. DATI DEL SEGNALATORE		
1 MEDICO O MED O SA GENERALE	2 FARMACISTA LIBERA SCILTA	Cognome e COGNOME			
3 MEDICO OSPEDALIERO	4 FARMACISTA	NOME E COGNOME			
5 SPECIALISTA	6 ALTRO	7 SILENTE	E-MAIL		
25. DATA DI COMPIAZIONE			26. FIRMA DEL SEGNALATORE		
27. CODICE ASL			28. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		

## Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (DM 12 dicembre 2003)

*Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche l'ora della somministrazione ed il numero di dose (I, II o di richiamo). Inoltre vanno specificati il lotto e la data di scadenza.*

SUGGERIMENTI RELATIVI ALLA DESCRIZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A  
VACCINO

Locale, nel punto di inoculo \_\_\_\_\_

- reazione locale estesa
- ascesso sterile
- ascesso settico
- necrosi/ulcerazione
- anestesia/parestesia

Generale

- adenopatia
  - artralgia
  - artrite cronica
  - anestesia/parestesia
  - convulsioni afebrili
  - convulsioni febbrili
  - encefalopatia**
  - iperpiressia  $\geq 39,5^{\circ}$  C (4)
  - ipersensibilità immediata (5):  
specificare \_\_\_\_\_
  - altre manifestazioni ipersensibilità  
specificare \_\_\_\_\_
- ipotonia - iporesponsività
  - meningite/encefalite
  - neurite brachiale
  - pianto persistente
  - paralisi flaccida acuta
  - porpora trombocitopenica
  - shock anafilattico**
  - S. di Guillain Barré /  
poliradicoloneurite
  - vomito e/o diarrea gravi(7)
  - altro (3)

altro (3) \_\_\_\_\_

## CIRCOLARE 24 settembre 1997 n. 12

Note esplicative al **decreto legislativo 18 febbraio 1997, n.44**: "Attuazione della direttiva 93/39/CEE che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 54 del 6 marzo 1997

### **Gli intervalli di tempo da rispettare tra la data in cui è stata ricevuta la comunicazione della presunta reazione avversa (ADR) e la sua trasmissione, sono i seguenti:**

- per medici e farmacisti: entro tre giorni lavorativi in caso di ADR gravi e sei giorni lavorativi nel caso di ADR non gravi; tali termini di tempo decorrono dal momento in cui il sanitario viene posto a conoscenza della ADR;
- per le ASL, le AO e gli IRCCS: entro tre giorni lavorativi in caso di ADR gravi ed entro cinque giorni lavorativi per tutte le altre ADR;
- per le aziende farmaceutiche: entro tre giorni lavorativi in caso di ADR gravi ed inattese ed entro sei giorni lavorativi in casi di altre ADR gravi.

***D.Lvo 8 aprile 2003, n.95 :***

i medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza, o della ASL competente per territorio o, nel caso di cliniche o case di cura, tramite la Direzione sanitaria.

Le strutture sanitarie - Aziende unità sanitarie locali, Aziende ospedaliere, Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico - devono nominare un **responsabile di farmacovigilanza** della struttura che provvede a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni. Le strutture sanitarie private, al fine di assolvere ai compiti di farmacovigilanza, fanno riferimento al responsabile di farmacovigilanza della Azienda unità sanitaria locale competente per territorio.

(...) Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di medicinali deve disporre, a titolo stabile e continuativo, di un **responsabile del servizio di farmacovigilanza**, in possesso della laurea in medicina e chirurgia o in farmacia, o in chimica e tecnologia farmaceutica, o in biologia o in chimica, (...), o rispettive lauree specialistiche (...).

## Il responsabile del servizio di farmacovigilanza assicura:

- l'istituzione e il funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni su tutte le presunte reazioni avverse comunicate al personale della società ed agli informatori medico-scientifici, siano raccolte, ordinate e accessibili in un unico luogo;
- che tutte le informazioni relative alla sicurezza dei prodotti, successive all'atto dell'autorizzazione siano portate rapidamente a conoscenza del personale sanitario anche tramite i contatti del servizio di informazione scientifica della propria azienda;
- l'elaborazione di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, da sottoporre alle autorità competenti secondo le modalità stabilite dall'AIFA, che tiene conto delle indicazioni dei competenti organismi internazionali e comunitari;
- la trasmissione alla struttura sanitaria di pertinenza delle segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi o inattese avvenute sul territorio nazionale ricevute direttamente dal segnalatore e non tramite la rete nazionale di farmacovigilanza;
- la trasmissione, in maniera rapida ed esauriente, ad ogni richiesta dell'AIFA, di informazioni supplementari ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi di un medicinale, comprese le informazioni riguardanti i volumi di vendita o di prescrizione dello stesso.



Il **responsabile di farmacovigilanza** provvede all'inserimento della segnalazione nella banca dati della rete di farmacovigilanza nazionale.

L'inserimento in rete va effettuato entro e non oltre 7 giorni solari dal ricevimento della segnalazione.

Eventuali aggiornamenti delle sospette reazioni avverse possono essere richiesti al segnalatore unicamente dal responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o da un suo delegato, o da personale dell'AIFA, in tutti i casi ciò è ritenuto necessario.

Gli aggiornamenti devono comunque essere richiesti in caso di reazioni avverse gravi, salvo che la segnalazione originaria non sia già completa di informazioni aggiornate o non ulteriormente aggiornabile. Il richiedente provvede ad inserire in rete i dati acquisiti aggiornando la scheda inserita.

Il responsabile di farmacovigilanza è tenuto ad acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata, da trasmettere all'AIFA, entro quindici giorni solari, per tutti i casi di reazioni avverse ad esito fatale.

Il titolare dell'AIC è tenuto a registrare e a notificare immediatamente, e comunque entro quindici giorni solari da quando ne ha avuto notizia, qualunque sospetta reazione avversa grave da farmaci verificatasi in Italia segnalatagli da personale sanitario alla struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore e, ove non fosse possibile identificare tale struttura, all'AIFA.

L'AIFA provvede affinché tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi da farmaci verificatesi sul territorio nazionale siano immediatamente messe a disposizione del titolare dell'AIC e comunque entro quindici giorni solari dalla data di ricevimento della comunicazione.

L'AIFA provvede altresì affinché tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi da farmaci verificatesi nel territorio nazionale siano messe a disposizione dell'EMA e degli altri Stati membri entro quindici giorni solari dalla data di ricevimento della loro comunicazione.

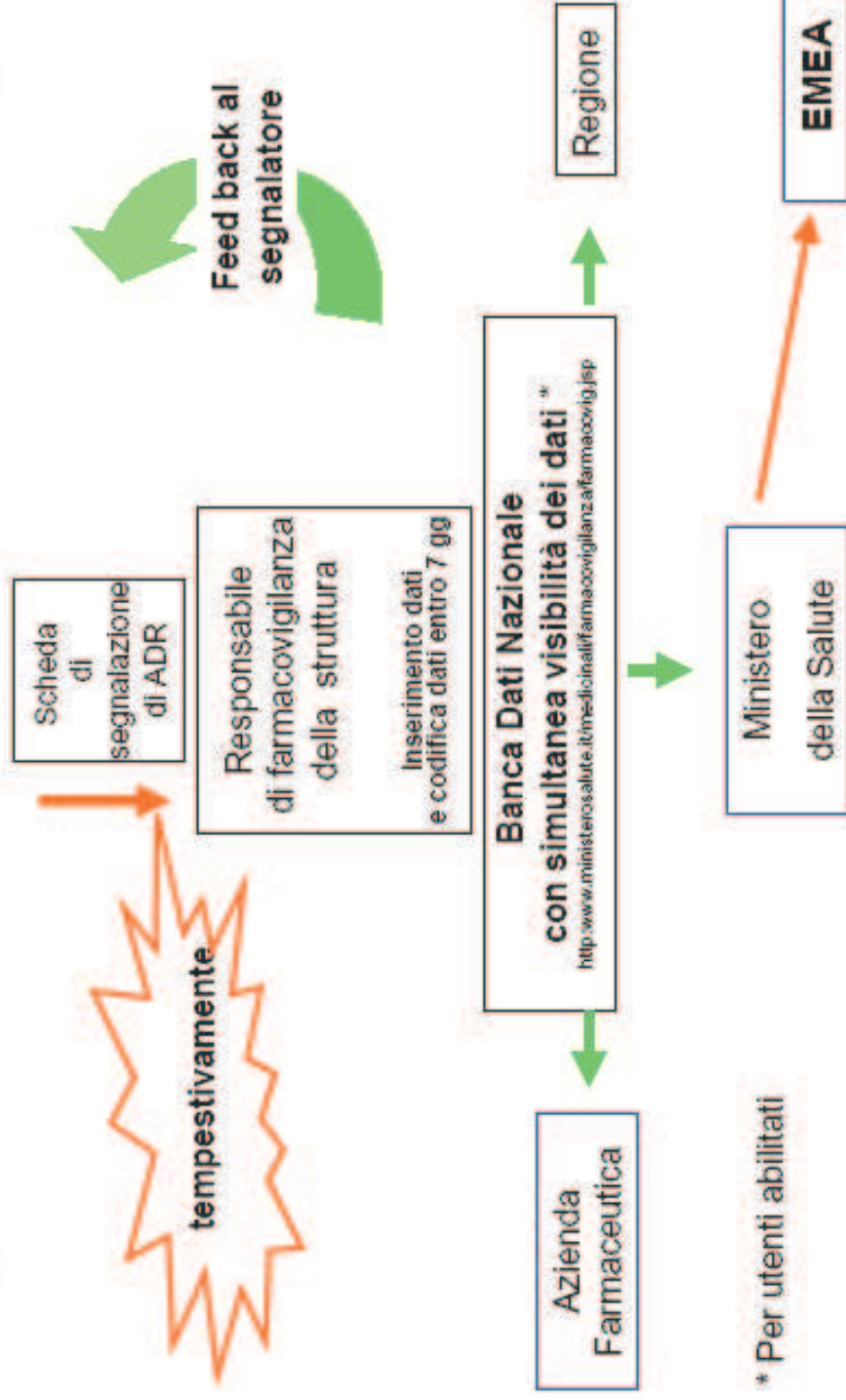
L'AIFA dà altresì tempestiva notizia al pubblico, mediante il sito internet, del contenuto di tali segnalazioni.

L'AIFA fornisce immediatamente all'EMA ed ai centri nazionali di farmacovigilanza degli altri Stati membri ed al titolare dell'AIC, informazioni su eventuali modifiche, sospensioni o revoche dell'autorizzazione di un medicinale determinate da motivi di tutela della salute pubblica. In caso di sospensione determinata da motivi di urgenza, l'informazione all'EMA, alla Commissione Europea e agli altri Stati membri deve essere trasmessa entro il giorno lavorativo seguente.

## Nuovo flusso di segnalazione per farmacovigilanza

D. Lvo 95/2003; D.M. 12 dicembre 2003

medici e altri operatori sanitari operanti sul territorio, nelle ASL, in Aziende Ospedaliere, in IRCCS, in presidi ospedalieri e cliniche private, in aziende farmaceutiche



\* Per utenti abilitati

## **Le informazioni sui rischi associati ai farmaci possono derivare da diverse fonti:**

- Segnalazioni spontanee di singoli casi di sospette reazioni avverse da parte di operatori sanitari;
- Studi post-autorizzazione che comprendono gli studi farmacoepidemiologici;
- Banche dati sanitarie informatizzate;
- Informazione pre-clinica di sperimentazioni animali e informazioni dalle ricerche cliniche su un farmaco;
- Informazioni inerenti la fabbricazione, la conservazione, la vendita, la distribuzione, la dispensazione, i modelli di utilizzo, prescrizione e somministrazione ai pazienti di un farmaco;
- Letteratura medica;
- Altre fonti di informazione come quelle relative all'utilizzo scorretto e all'abuso dei farmaci che possano ripercuotersi sulla valutazione dei benefici e dei rischi dei farmaci;
- Altre autorità sanitarie e organismi sanitari nazionali e internazionali.

# **Metodiche di farmacovigilanza**

**Segnalazione spontanea**

**Studi di coorte**

**Studi caso-controllo**

**Monitoraggio intensivo**

**Record linkage**

**Banche dati su morbilità/mortalità**

# La segnalazione spontanea

Rappresenta l'approccio che svolge indubbiamente il ruolo più importante nel rilevare le ADRs e con il miglior costo/efficacia. Si può differenziare in "aneddotica" ed in "volontaria/organizzata".

## Segnalazione aneddótica

È rappresentata dalla comunicazione ad una rivista, da parte di un medico, di un evento indesiderato insorto in un suo paziente, sotto forma di breve lettera o *case report*.



## Segnalazione volontaria/organizzata

Nel 1968 l'OMS ha iniziato un programma per monitorizzare le ADRs e così rendere possibile l'identificazione di quelle che per la loro rarità non potevano essere identificate dai trials clinici. A questo programma partecipano oggi oltre 60 nazioni, fra cui, dal 1975, anche l'Italia.

Sistema di segnalazione volontaria, ma organizzata, che chiede ai medici di compilare una scheda ogni qualvolta essi osservano un evento clinico che sospettano essere una ADR (In Italia la segnalazione è diventata obbligatoria dal dicembre 1987). La scheda è fornita dalle autorità sanitarie competenti (in Italia l'AIFA; in USA la FDA, in Inghilterra il CSM, ecc.) e, una volta compilata, deve essere inviata il più presto possibile ad un centro nazionale di raccolta. Tali centri nazionali sono identificati dai governi di ciascuna nazione.

L'efficienza dei sistemi di segnalazione spontanea di ADR si fonda sui presupposti che:

- un evento avverso che si verifica in un paziente in trattamento con uno o più farmaci possa essere riconosciuto come tale;
- che possa essere sospettata l'esistenza di un rapporto causale tra insorgenza dell'evento e assunzione di un farmaco;
- che l'evento venga segnalato.

# UNDER-REPORTING (SOTTOSEGNALAZIONE)

I **sette peccati mortali** dei medici secondo William Inman: perchè i medici non segnalano le ADR:

## Complacency

L'erronea convinzione che vengono commercializzati soltanto farmaci 'sicuri'

## Fear

Timore di essere coinvolti in cause legali

## Guilt

Senso di colpa per aver causato danni al paziente a causa del trattamento prescritto

## Ambition

Desiderio di raccogliere e pubblicare una casistica personale

## Ignorance

Ignoranza delle procedure per la segnalazione

## Diffidence

Timore di segnalare sulla base di sospetti che potrebbero rivelarsi infondati

## Lethargy

Un insieme di tendenza a procrastinare la segnalazione, disinteresse, mancanza di tempo, indisponibilità del modulo di segnalazione, ecc.



**References:**

Ministero della Salute - AIFA

CDER-FDA

[www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org)