



# *La Farmacovigilanza. Perché, quando e come segnalare le Reazioni Avverse da Farmaci*



## **La Farmacovigilanza**

***Dott.ssa Alessandra Giudice Regione Lazio  
Farmacista collaboratore di Farmacovigilanza  
Rieti 18 maggio 2015***



# La farmacovigilanza: cosa è



**La scienza e le attività che si riferiscono al riconoscimento, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di ogni altro problema riconducibile ai farmaci.**

*Fonte: The Importance of Pharmacovigilance, WHO 2002*





# Sicurezza di un Farmaco

**Non esistono farmaci che siano “*a priori*”  
privi di effetti indesiderati**

**Esiste un livello di accettabilità del rischio  
di comparsa di effetti indesiderati:**

**Rapporto Beneficio/Rischio**

*No drug is 100% safe for all people in all circumstances*

*U.S. Food & Drug Administration (FDA)*



# Rapporto beneficio/rischio





# Rapporto beneficio/rischio



**Equilibrio dinamico tra il livello di rischio che siamo disposti ad accettare e i benefici che ci attendiamo.**



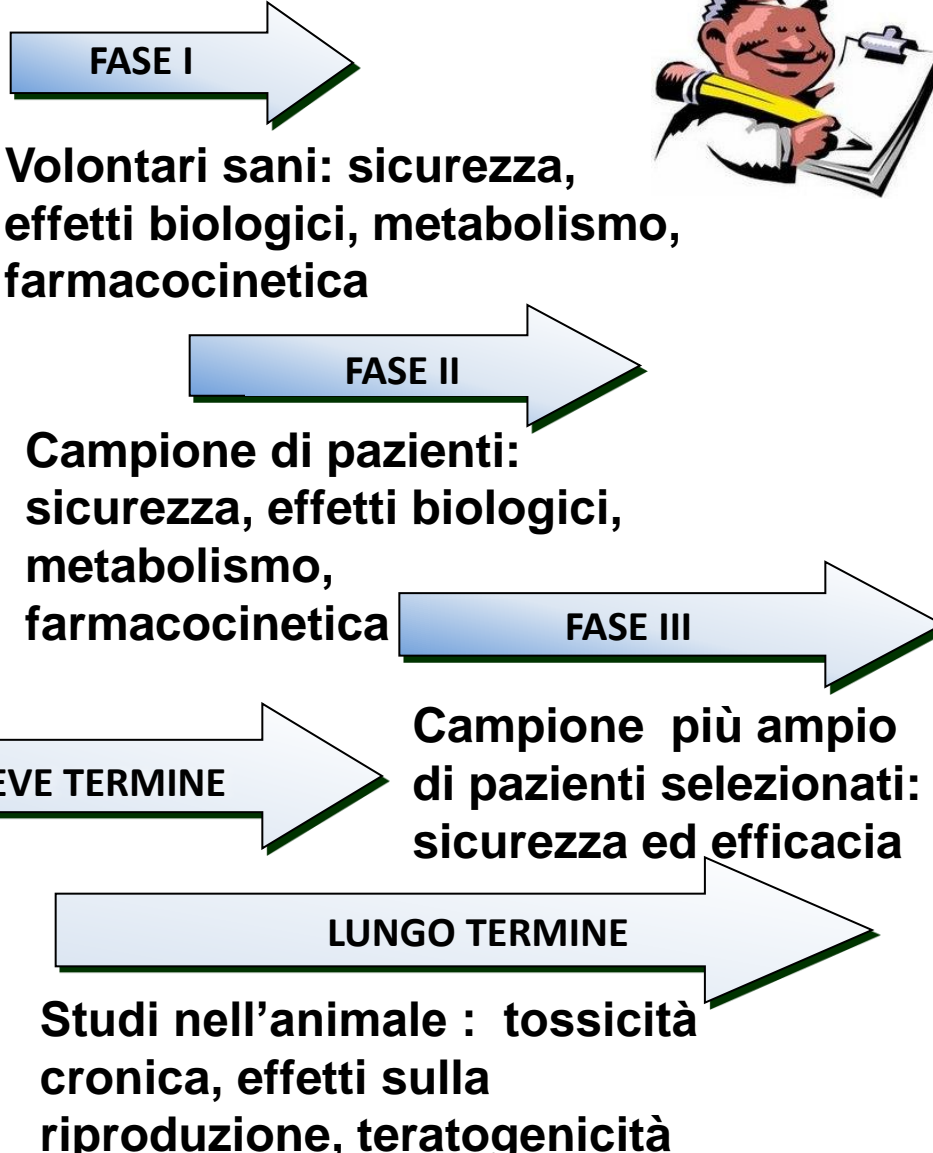
**Perché le reazioni  
avverse NON sono  
osservate prima,  
durante le  
Sperimentazioni?**

# Ricerca e sviluppo PRE CLINICO



1 - 3  
anni

# Ricerca CLINICA e sviluppo registrativo



2-10  
anni

# Registrazione



# Post Marketing Surveillance



- Prescrizione
- Farmacovigilanza
- Farmacoepidemiologia
- Studi di Mortalità
- Popolazione



**FASE IV**





# Studi clinici randomizzati vs normale pratica clinica



<b>Studi clinici randomizzati</b>		<b>Normale pratica clinica</b>
<b>10<sup>2</sup> -10<sup>3</sup></b>	<i>numero di pazienti</i>	<b>fino a 10<sup>6</sup></b>
<b>breve termine</b>	<i>durata</i>	<b>lunga durata</b>
<b>gruppi a rischio esclusi</b>	<i>popolazione</i>	<b>potenz. popolazione generale</b>
<b>ben definito</b>	<i>problema clinico</i>	<b>spesso poco definito</b>
<b>1 o pochi</b>	<i>numero di farmaci</i>	<b>a volte molti</b>
<b>costante</b>	<i>dose</i>	<b>spesso variabile</b>
<b>continuo</b>	<i>profilo d'uso</i>	<b>intermittente</b>
<b>eventi ben raccolti</b>	<i>follow-up</i>	<b>meno accurato</b>





troppo pochi

il numero di soggetti trattati è, di norma, non superiore a 3.000



troppo semplice

soggetti con condizioni cliniche complicate sono esclusi per semplificare la valutazione dell'efficacia

troppo mediano

soggetti molto giovani o molto anziani sono raramente inclusi nei trial

troppo specifico

le indicazioni di impiego sono molto ben specificate nel protocollo

troppo breve

reazioni che insorgono dopo anni di terapia cronica non possono essere evidenziate nei trial



# La farmacovigilanza: cosa è



**E' uno strumento fondamentale per la definizione del profilo di tollerabilità di un farmaco nelle sue reali condizioni di impiego e in un numero sufficientemente elevato di pazienti**



# La nascita di una esigenza: un caso storico

## 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 antiemetic 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 (abnormality short femora and radii). Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

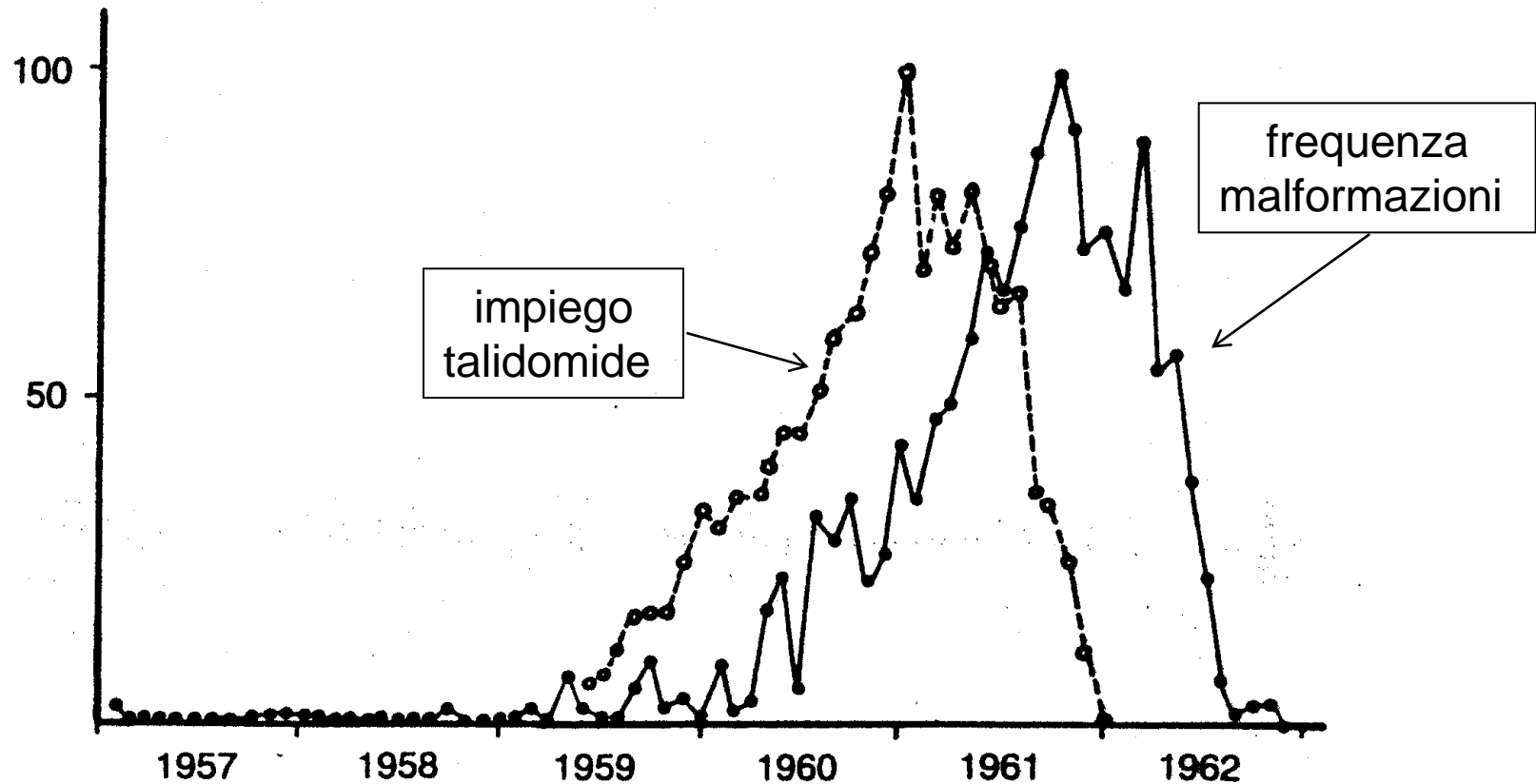
The Lancet

December 16, 1961  
Letters to the Editor

*W.G. McBride* Hurstville, New South Wales



# Thalidomide and congenital abnormalities



----- impiego della talidomide in Germania (valori al gennaio 1961=100)

———— frequenza delle malformazioni (valori dell'ottobre 1961=100)



# Beneficio/Rischio

- **valutare l'incidenza e la gravità degli effetti indesiderati rispetto all'efficacia del trattamento**
- **valutare la qualità della vita da un punto di vista clinico ed economico**
- **percepire l'eventuale rischio**



# Obiettivi della Farmacovigilanza



**Individuare reazioni avverse da farmaci inattese (non note) e gravi**

**Individuare un aumento della frequenza di ADR note e gravi**



**Segnale**



**Cosa si intende  
per reazione  
avversa?**



# La nuova normativa di FV Direttiva 2010/84/UE







# Reazione Avversa da Farmaci (ADR)

(Direttiva 2010/84/UE)



***”Effetto nocivo e non voluto conseguente all’uso di un medicinale”***

**Comprende:**

- **uso non conforme alle indicazioni contenute nell’autorizzazione all’immissione in commercio**
- **errori terapeutici, incluso il sovradosaggio accidentale**
- **uso improprio**
- **abuso del medicinale**
- **associazione all’esposizione per motivi professionali**



## Direttiva 2010/84/UE: definizioni



- **REAZIONE AVVERSA GRAVE:** una ADR è grave quando causa morte, ospedalizzazione o prolungamento della stessa, invalidità grave o permanente, mette in pericolo la vita del paziente, comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita
- **REAZIONE INATTESA:** reazione la cui natura o gravità non è indicata o non corrisponde a quanto riportato nel riassunto caratteristiche del prodotto



# Direttiva 2010/84/UE: chi segnala



**Sono tenuti a segnalare le reazioni avverse  
tutti gli operatori sanitari:**

- **Medici**
- **Farmacisti**
- **Odontoiatri**
- **Infermieri**

**Possono segnalare le reazioni avverse  
anche i **cittadini** su apposita scheda di  
segnalazione**



**Già da D.L. 8 aprile 2003 n 95**



- **Abrogazione delle sanzioni penali in caso di violazione dell'obbligo di segnalazione da parte dei medici e degli altri operatori**
- **Sanzioni disciplinari per i Responsabili della FV della Aziende Sanitarie, per il Titolare dell'autorizzazione in commercio e per il Responsabile di FV dell'Azienda farmaceutica**



# La Segnalazione Spontanea



**La segnalazione spontanea di Reazioni Avverse da Farmaco è la descrizione dell'occorrenza di eventi sfavorevoli fornita da un osservatore a seguito di un sospetto legame causale con l'assunzione di uno o più farmaci in uno specifico paziente.**



# Segnalazione spontanea di ADR



## Potenzialità

- osservazione riferita all'intera popolazione e a tutti i farmaci

## Problemi

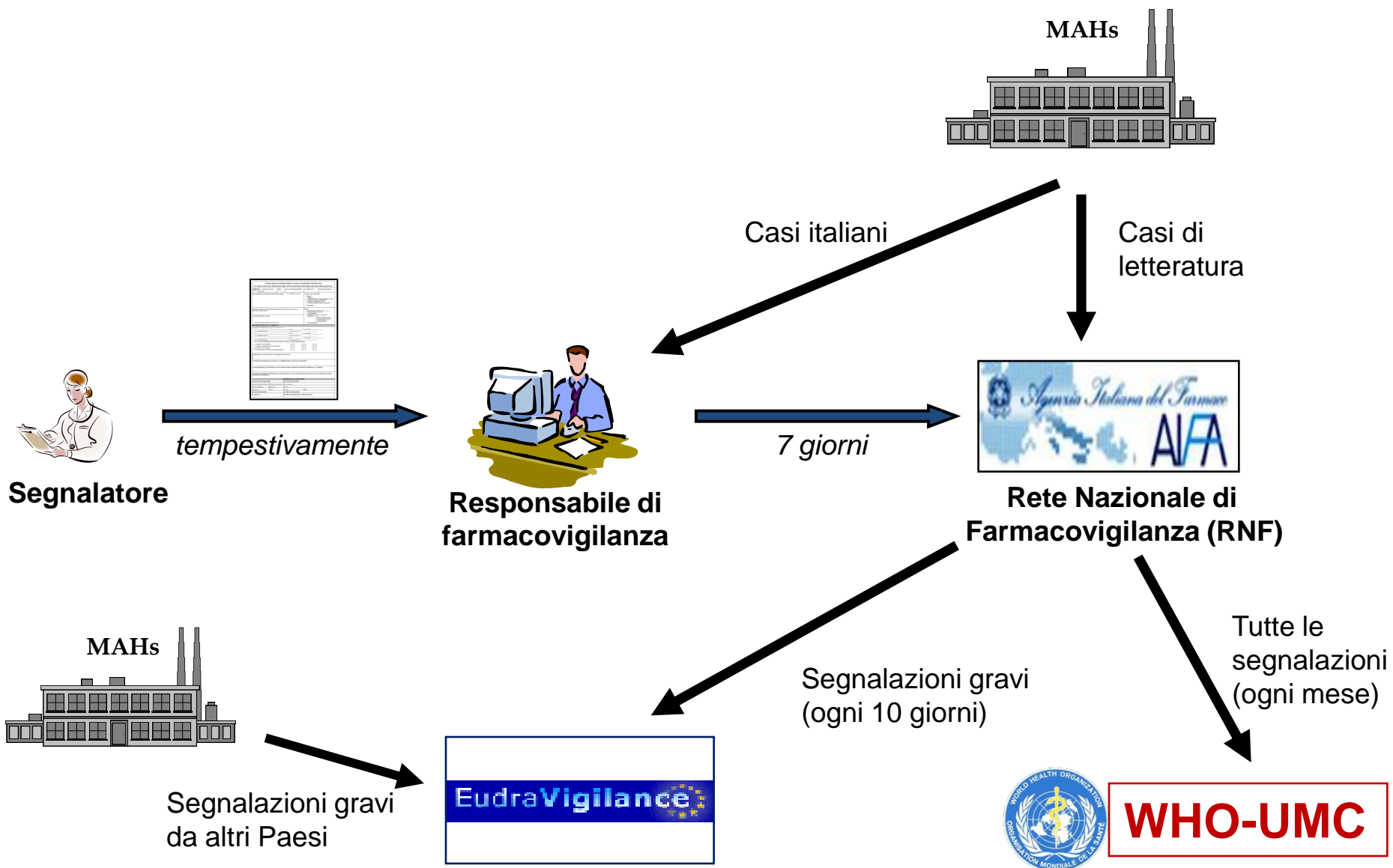
- difficoltà nella quantificazione
- sottosegnalazione
- mancanza di gruppi di controllo
- .....

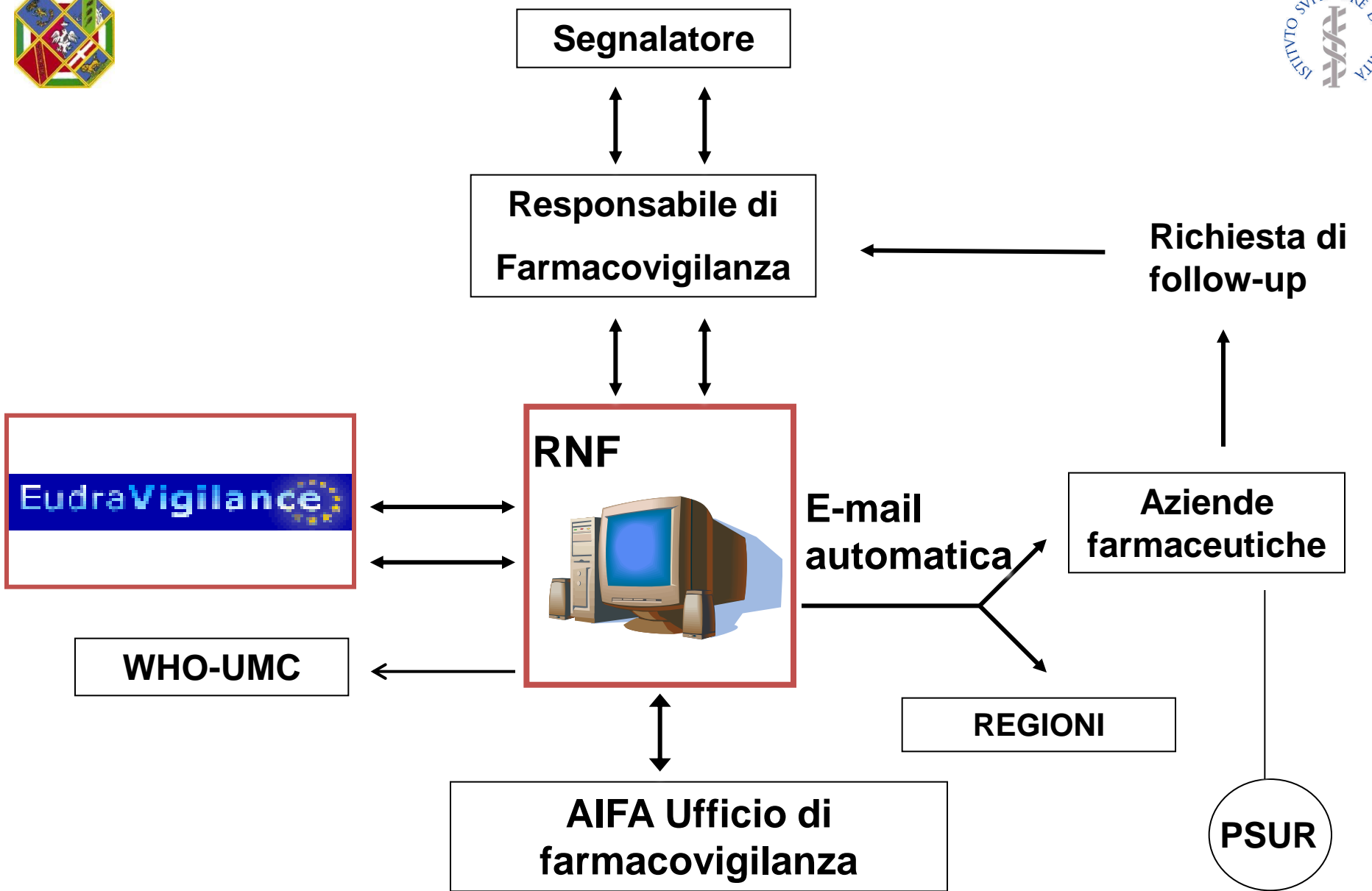
## Migliorare il reporting

- facilitare l'accesso agli strumenti (schede → web)
- feed back delle informazioni
- stimolazione della sorveglianza attiva (Centri Regionali, ...)



# Sistema italiano di farmacovigilanza







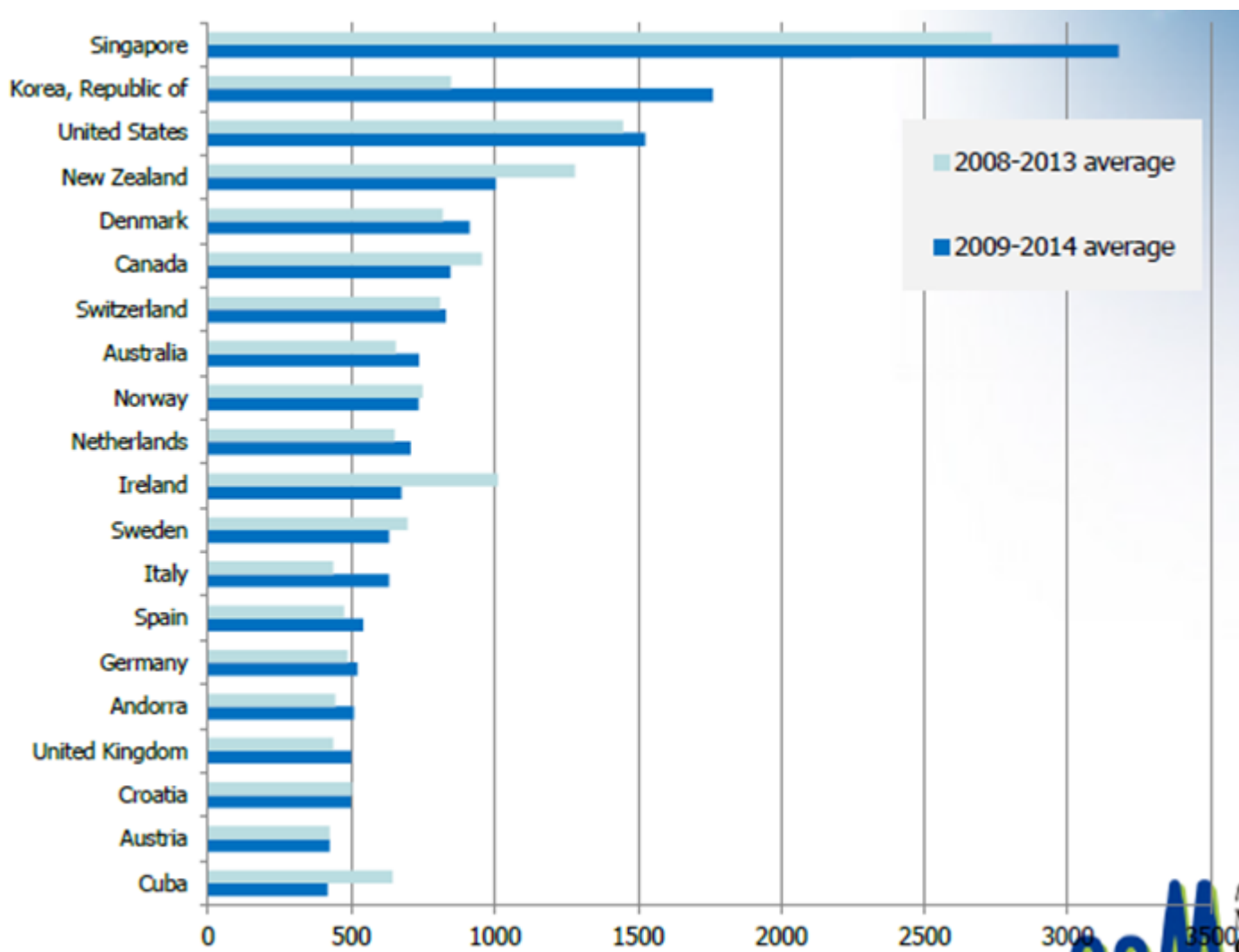


# Alcuni dati sulle segnalazioni spontanee



# Segnalazione spontanea nel mondo

(Fonte: OMS)

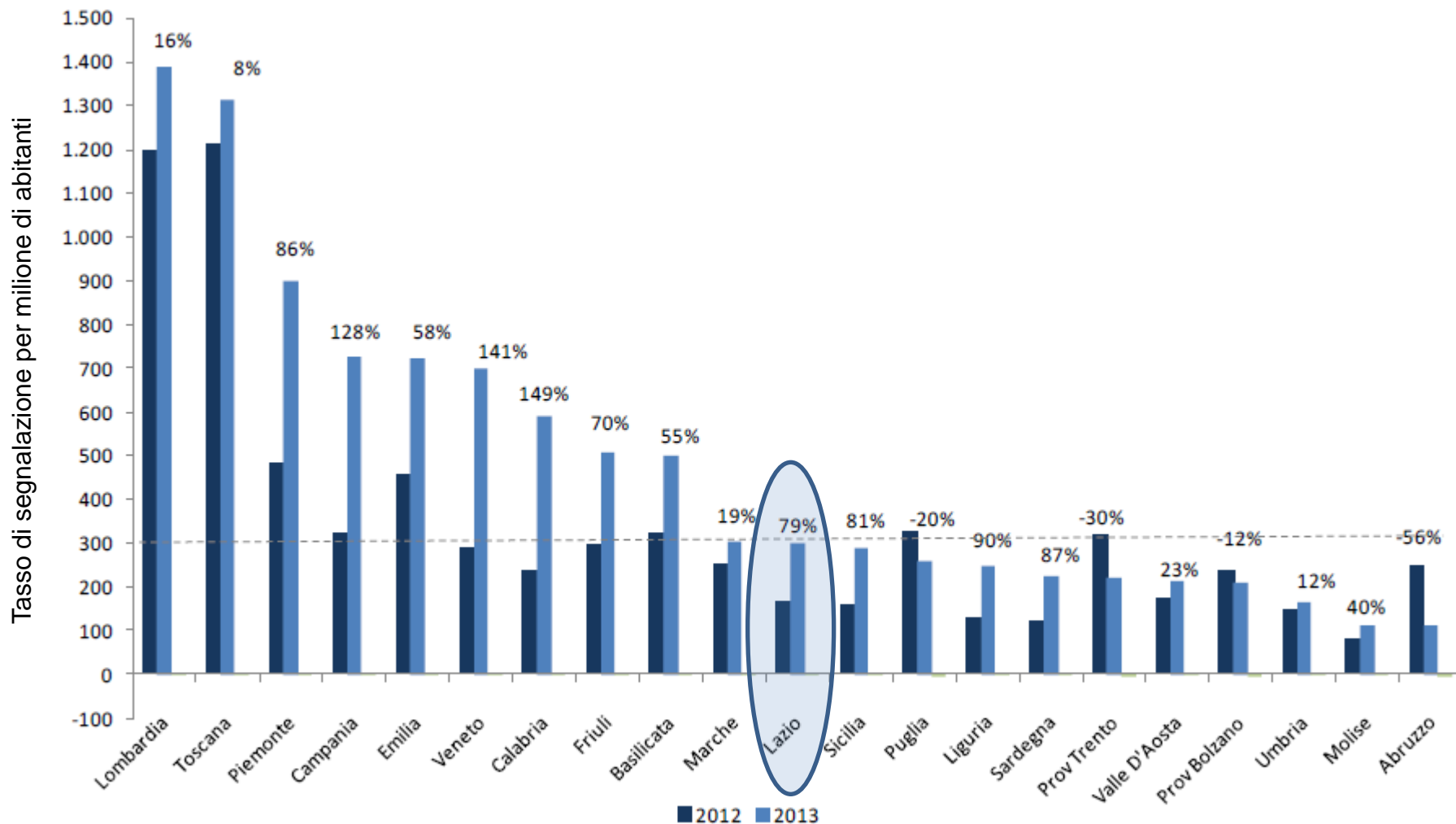


Numero di segnalazioni per milione di abitanti



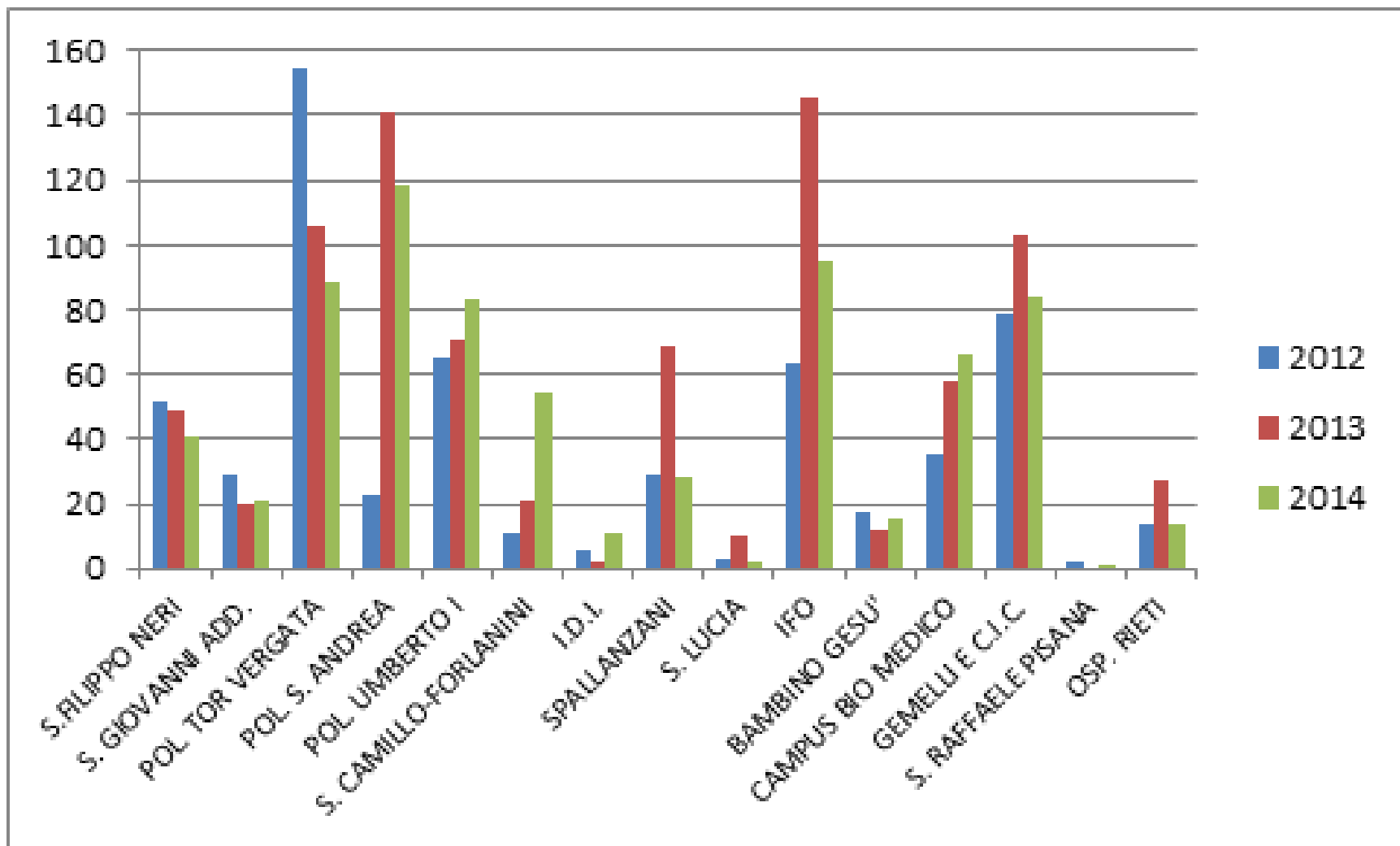
# Segnalazione spontanea in Italia nel 2013

(OsMed, 2013)



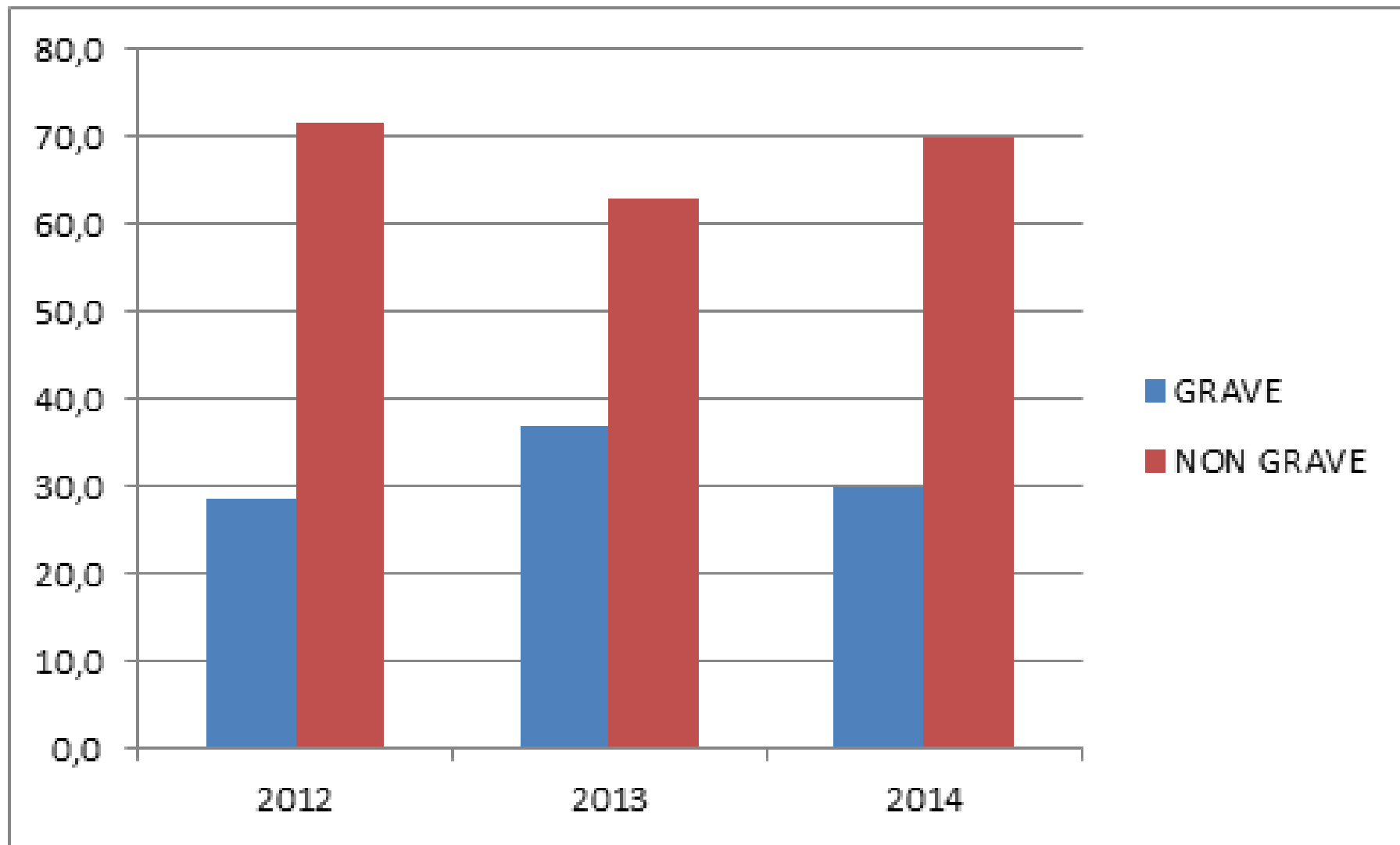


# Segnalazione spontanea negli ospedali del Lazio (2012-2013-2014)



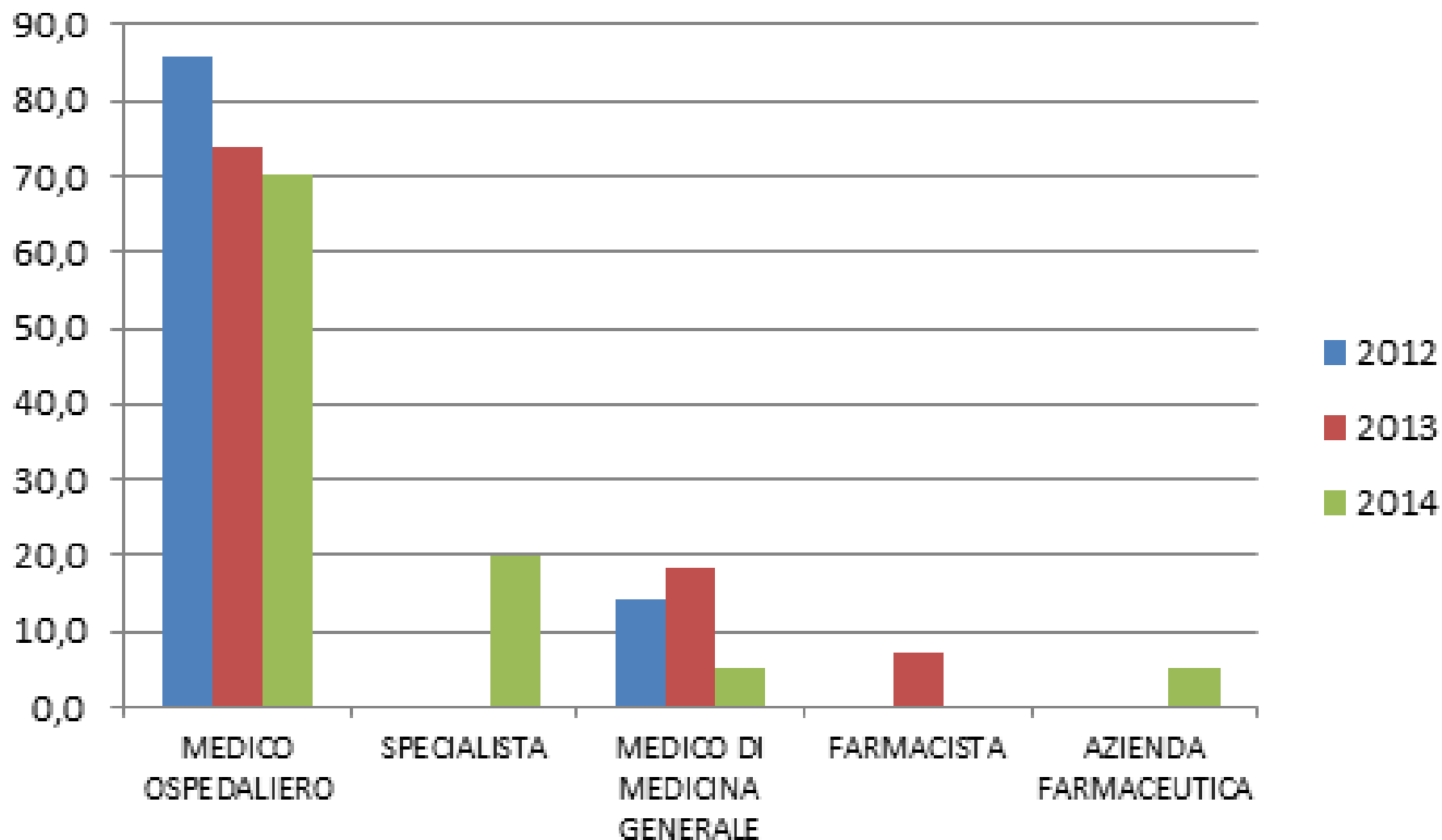


# Segnalazione spontanea della Regione Lazio per Gravità





# Segnalazioni spontanea nella Regione Lazio per Segnalatore





# Segnalare ADR a Farmaci e ...





# **Il sistema di sorveglianza di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale (Fitovigilanza)**





**NATURALE**  
non è  
sinonimo di  
**INNOCUO**



*Cicuta virosa* L.

Image processed by Thomas Schoepke  
[www.plant-pictures.de](http://www.plant-pictures.de)



# **Sistema di sorveglianza dei prodotti di origine naturale**



**In Italia non è possibile inserire nella rete di farmacovigilanza (RNF) le segnalazioni di reazioni avverse di prodotti non registrati come farmaci, a meno che non siano indicati in concomitanza a farmaci.**

**Si è quindi organizzato un sistema di raccolta delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a prodotti “di origine naturale” separato da quello dei farmaci.**

**Il sistema nato come progetto pilota nel 2002 è diventato un Sistema di Sorveglianza Nazionale nel 2012.**



# Sorveglianza

Questo sistema raccoglie in una banca dati le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione di:

- **integratori alimentari**
- **preparazioni galeniche a base di erbe**
- **altri preparati a base di erbe non inclusi nei punti precedenti ed altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca, ecc.)**
- **medicinali omeopatici**

Le segnalazioni sono raccolte in un unico centro di raccolta presso l'**Istituto Superiore di Sanità** al quale sono affidate anche le funzioni di coordinamento



# La scheda di segnalazione

Chiunque osservi un evento avverso associato all'uso di uno di questi prodotti può segnalarlo inviando la scheda all'ISS.

La scheda è disponibile sui siti: ISS (Epicentro), AIFA e Ministero della Salute.

Le reazioni sono codificate con MedDRA.

Ministero della Salute					Istituto Superiore di Sanità					AIFA Agenzia Italiana del Farmaco				
<b>SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI</b>														
<b>INFORMAZIONI SUL PAZIENTE</b>														
1. INIZIALI		2. ETÀ*		3. SESSO		4. PESO CORPOREO		5. ORIGINE ETNICA						
6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI _____ settimana ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI						7. DATA INSORGENZA REAZIONE								
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI						11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI								
						12. È STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI QUALE? _____								
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI:						13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE		14. ESITO						
						<input type="checkbox"/> ORFEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> MORTE		<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> REAZIONE PERSISTENTE <input type="checkbox"/> MORTE						
10. COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE <input type="checkbox"/> CERTA <input type="checkbox"/> PROBABILE <input type="checkbox"/> POSSIBILE <input type="checkbox"/> DUBBIA <input type="checkbox"/> INCONCIBITA														
<b>INFORMAZIONI SUL PRODOTTO</b>														
15. PRODOTTO SOSPETTO <i>(indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)</i>														
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO <input type="checkbox"/> GALENICO <input type="checkbox"/> PRODOTTO ERBORISTICO <input type="checkbox"/> INTEGRATORE <input type="checkbox"/> ALIMENTO <input type="checkbox"/> ALTRO: _____					15-b PRODUTTORE									
16. DOSAGGIO / DIE		17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		18. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____		19. RIPRESA DELL'USO <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO RICOMPARSA DEI SINTOMI <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO								
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO														
21. FARMACO(i) CONCOMITANTE(i), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO														
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI (specificare) _____														
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI														
<b>INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE</b>														
24. QUALIFICA <input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA					25. DATI DEL SEGNALATORE NOME E COGNOME INDIRIZZO TEL. FAX E-MAIL									
26. DATA DI COMPILAZIONE					27. FIRMA									

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248



Dati del paziente →

Descrizione della reazione →

Gravità →

Prodotto →

Dose e durata uso →

Motivo dell'uso →

Farmaci concomitanti →

Segnalatore →

Ministero della Salute					Istituto Superiore di Sanità		AIFA Agenzia Italiana del Farmaco	
<b>SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI</b>								
<b>INFORMAZIONI SUL PAZIENTE</b>								
1. INIZIALI		2. ETÀ'		3. SESSO		4. PESO CORPOREO		5. ORIGINE ETNICA
6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI _____ settimana				7. DATA INSORGENZA REAZIONE				
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI				11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI				
				12. E' STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI QUALE? _____				
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI:				13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> MORTE		14. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> REAZIONE PERSISTENTE <input type="checkbox"/> MORTE		
10. COMMENTI ALLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE <input type="checkbox"/> SOSPETTA <input type="checkbox"/> FREQUALE <input type="checkbox"/> POSSIBILE <input type="checkbox"/> DUBBIA <input type="checkbox"/> SOSPESIONATA								
<b>INFORMAZIONI SUL PRODOTTO</b>								
15. PRODOTTO SOSPETTO <i>(indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)</i>								
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO (SCELTA UNICA) <input type="checkbox"/> GALENICO <input type="checkbox"/> PRODOTTO ERBORISTICO <input type="checkbox"/> INTEGRATORE <input type="checkbox"/> ALIMENTO <input type="checkbox"/> ALTRO: _____								
16. DOSAGGIO / DIE		17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		18. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____		19. RIPRESA DELL'USO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO RICOMPARSA DEI SINTOMI <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO								
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO								
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI <i>(specificare)</i> _____								
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI								
<b>INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE</b>								
24. QUALIFICA <input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA				25. DATI DEL SEGNALATORE NOME E COGNOME INDIRIZZO TEL. FAX E-MAIL				
26. DATA DI COMPILAZIONE				27. FIRMA				

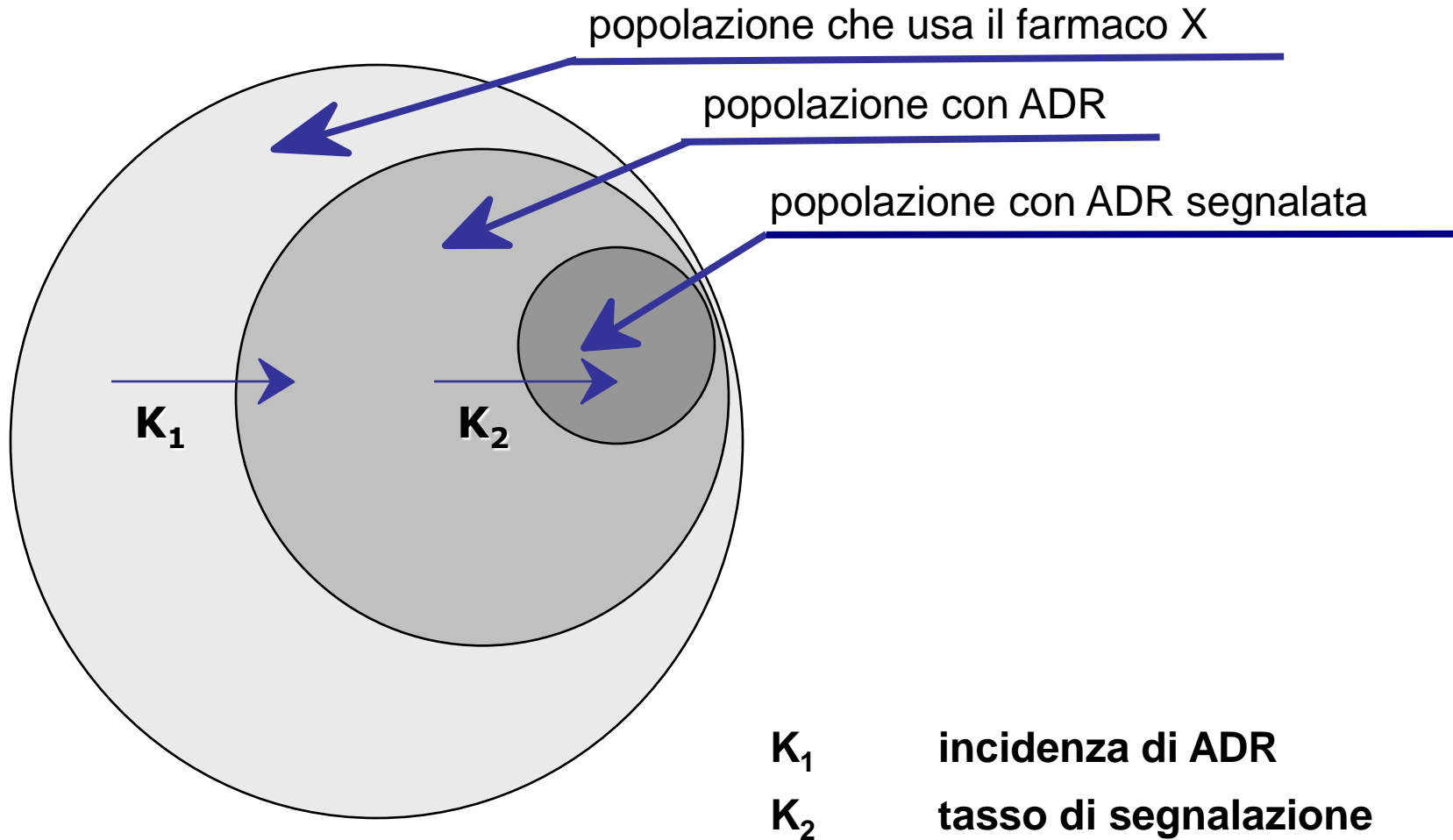
Dove trovare la scheda:

[www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248



# Il Problema della sotto-segnalazione





# Motivi che scoraggiano la segnalazione



Una prima tipologia, che pare svolgere il ruolo principale, comprende **fattori connessi alla natura delle ADR** e alle loro modalità di presentazione.

Appare chiara una ridotta motivazione a segnalare ADR:

- **di scarsa rilevanza clinica**
- **per le quali sussista incertezza sul rapporto causale**
- **che siano già note in quanto descritte in precedenza.**



# Motivi che scoraggiano la segnalazione



Una seconda tipologia comprende **aspetti organizzativi e gestionali** propri del sistema di farmacovigilanza:

- **la mancanza di un indirizzo di riferimento cui inviare la scheda**
- **l'incertezza su quali ADR segnalare**
- **La non conoscenza delle norme e delle procedure per la segnalazione**
- **la non disponibilità della scheda di segnalazione**





**... ma di tutto ciò vi parlerà il collega**



*Grazie per l'attenzione*

*A.G.*