



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.

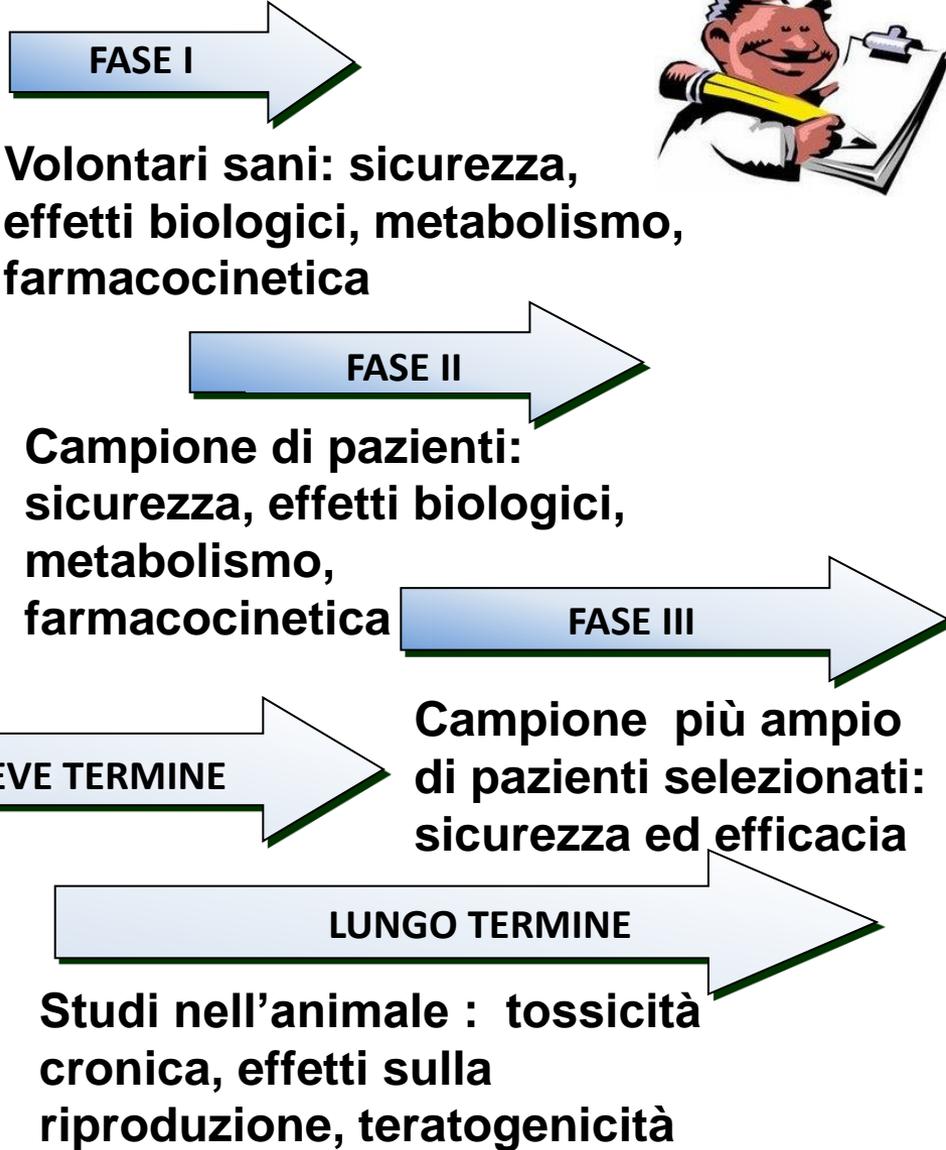


**Perché le reazioni
avverse NON sono
osservate prima,
durante le
Sperimentazioni?**

Ricerca e sviluppo PRE CLINICO



Ricerca CLINICA e sviluppo registrativo



Registrazione

Post Marketing Surveillance



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



1 - 3
anni

2-10
anni



Studi clinici randomizzati vs normale pratica clinica



Studi clinici randomizzati		Normale pratica clinica
10² -10³	<i>numero di pazienti</i>	fino a 10⁶
breve termine	<i>durata</i>	lunga durata
gruppi a rischio esclusi	<i>popolazione</i>	potenz. popolazione generale
ben definito	<i>problema clinico</i>	spesso poco definito
1 o pochi	<i>numero di farmaci</i>	a volte molti
costante	<i>dose</i>	spesso variabile
continuo	<i>profilo d'uso</i>	intermittente
eventi ben raccolti	<i>follow-up</i>	meno accurato



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

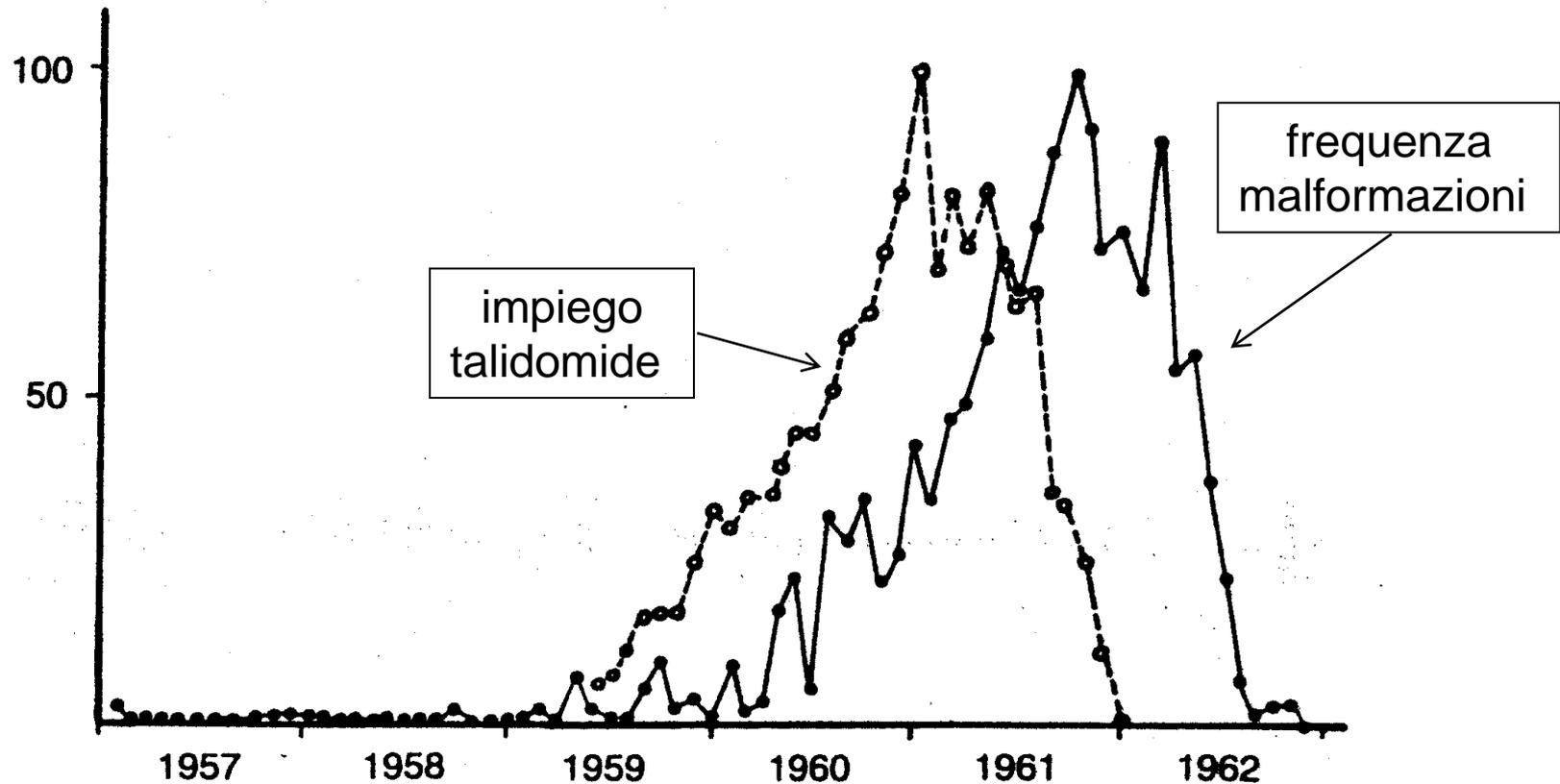
December 16, 1961

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

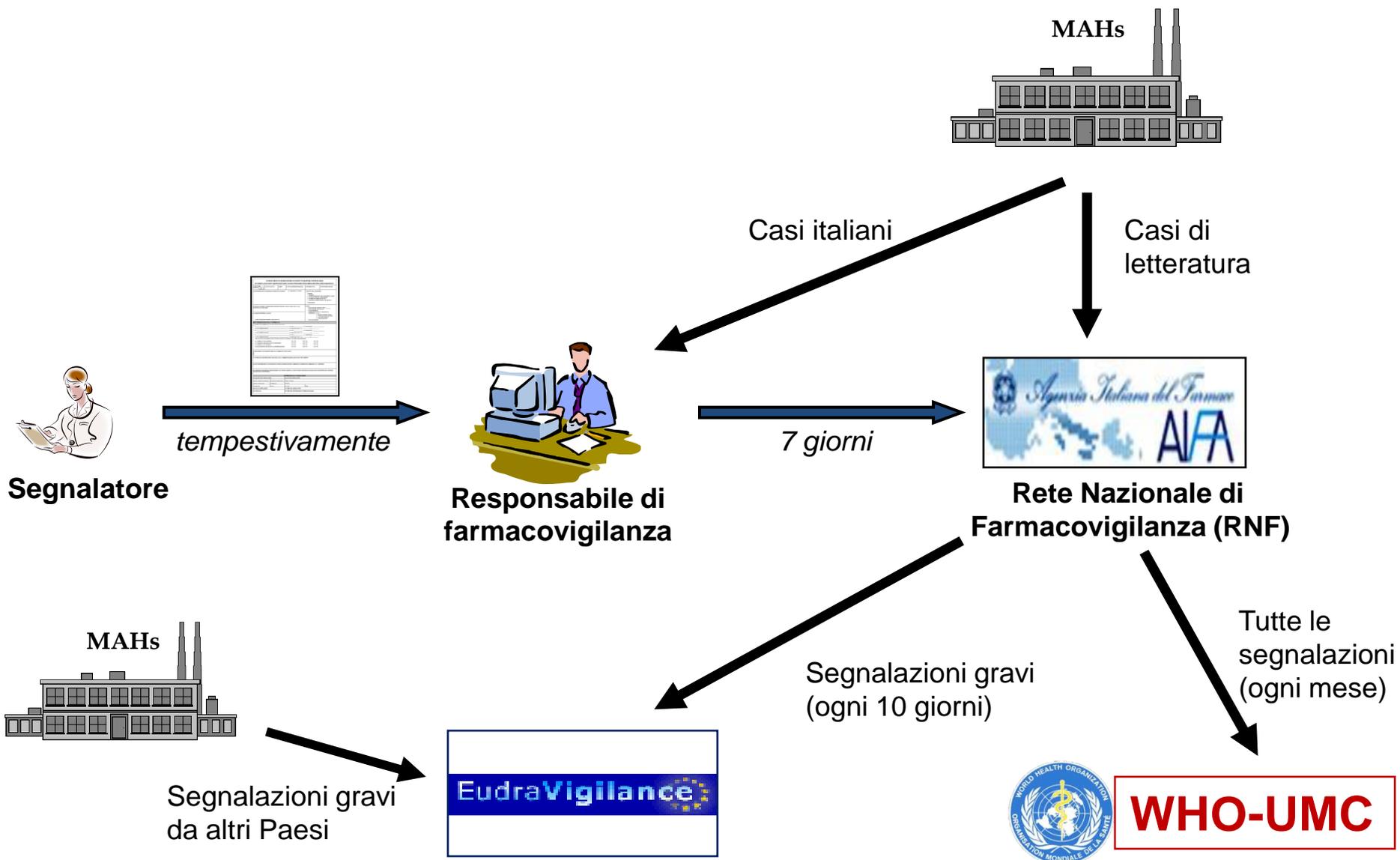
- difficoltà nella quantificazione
- sottosegnalazione
- mancanza di gruppi di controllo
-

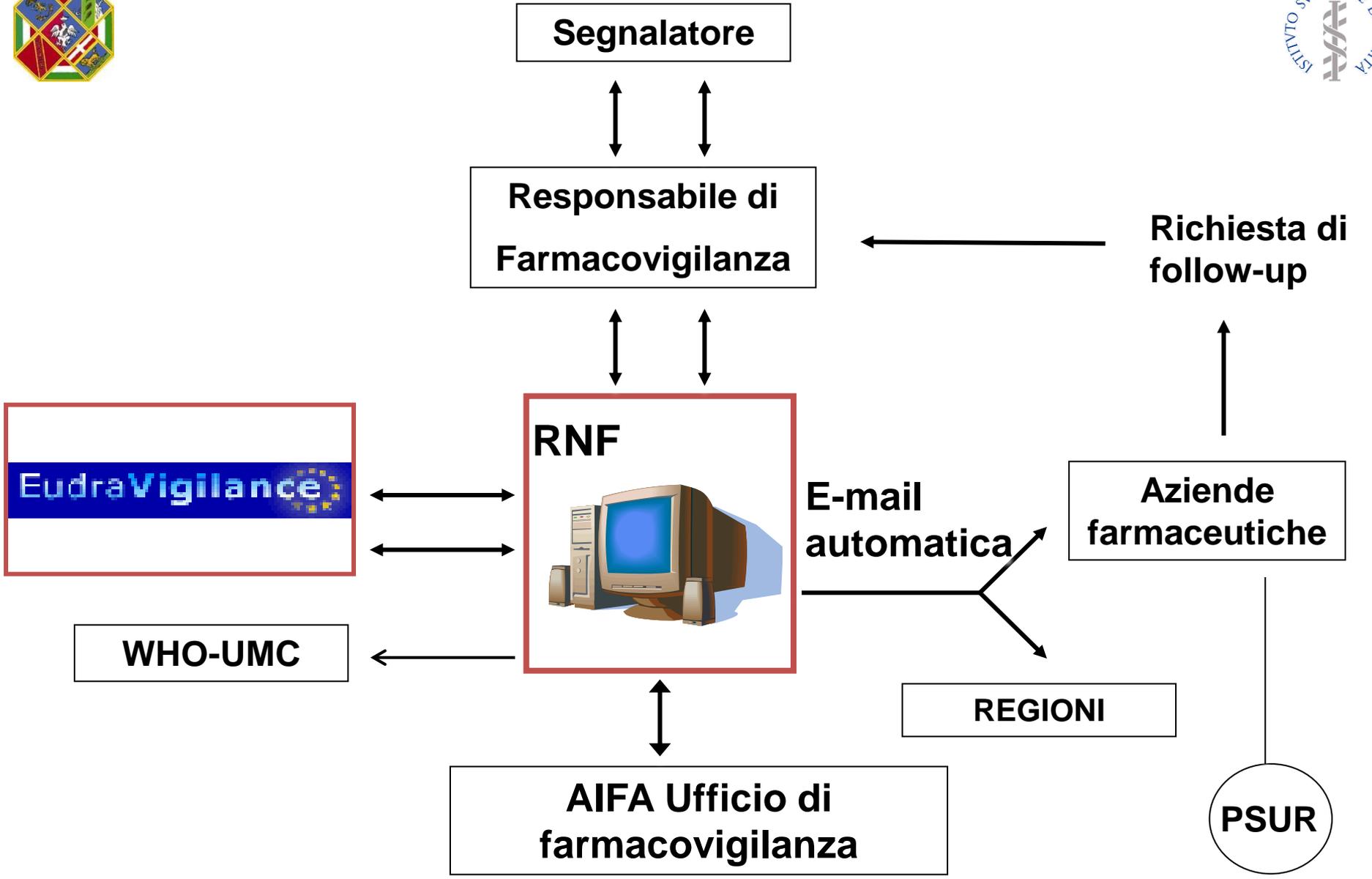
Migliorare il reporting

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



Sistema italiano di farmacovigilanza





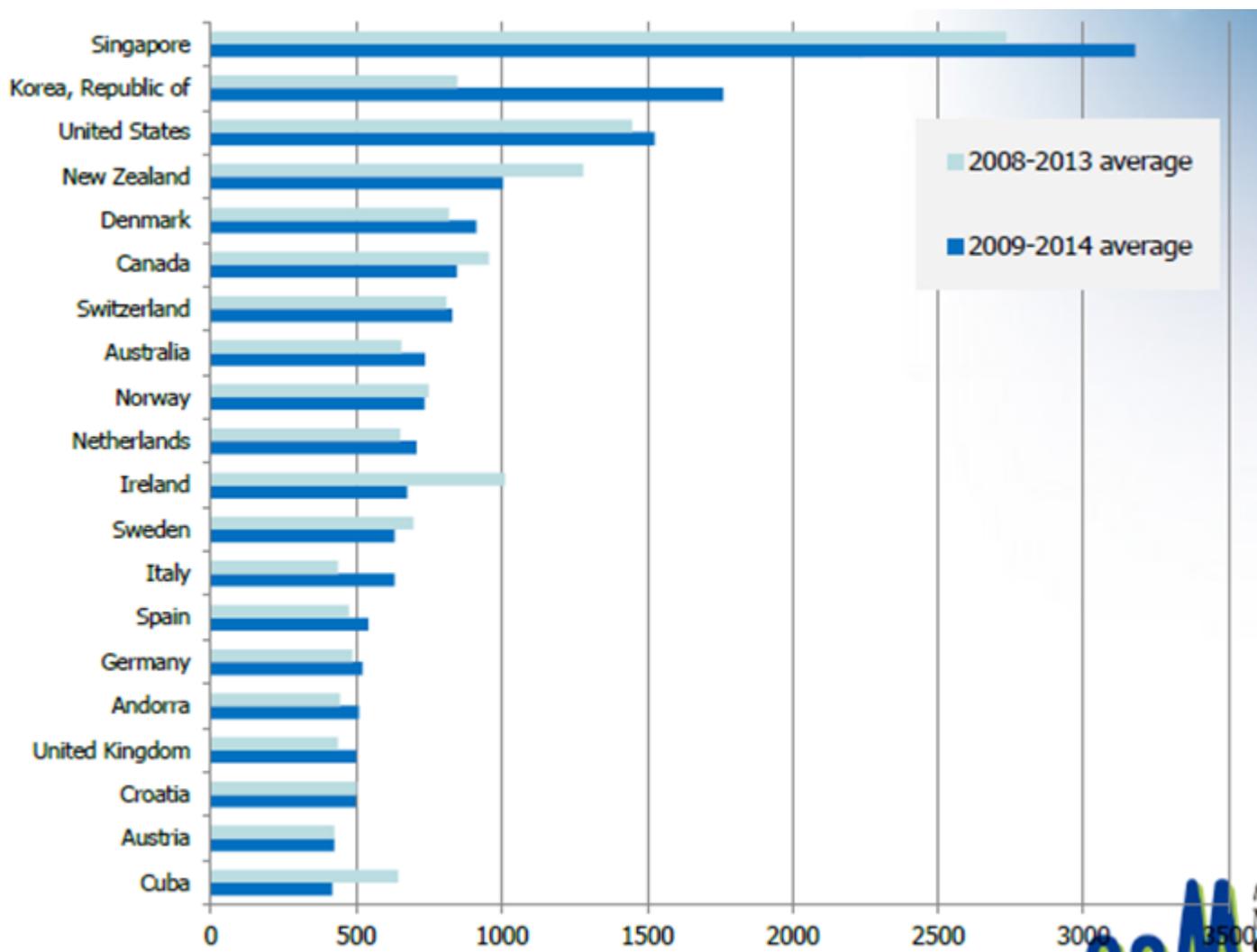


Alcuni dati sulle segnalazioni spontanee



Segnalazione spontanea nel mondo

(Fonte: OMS)

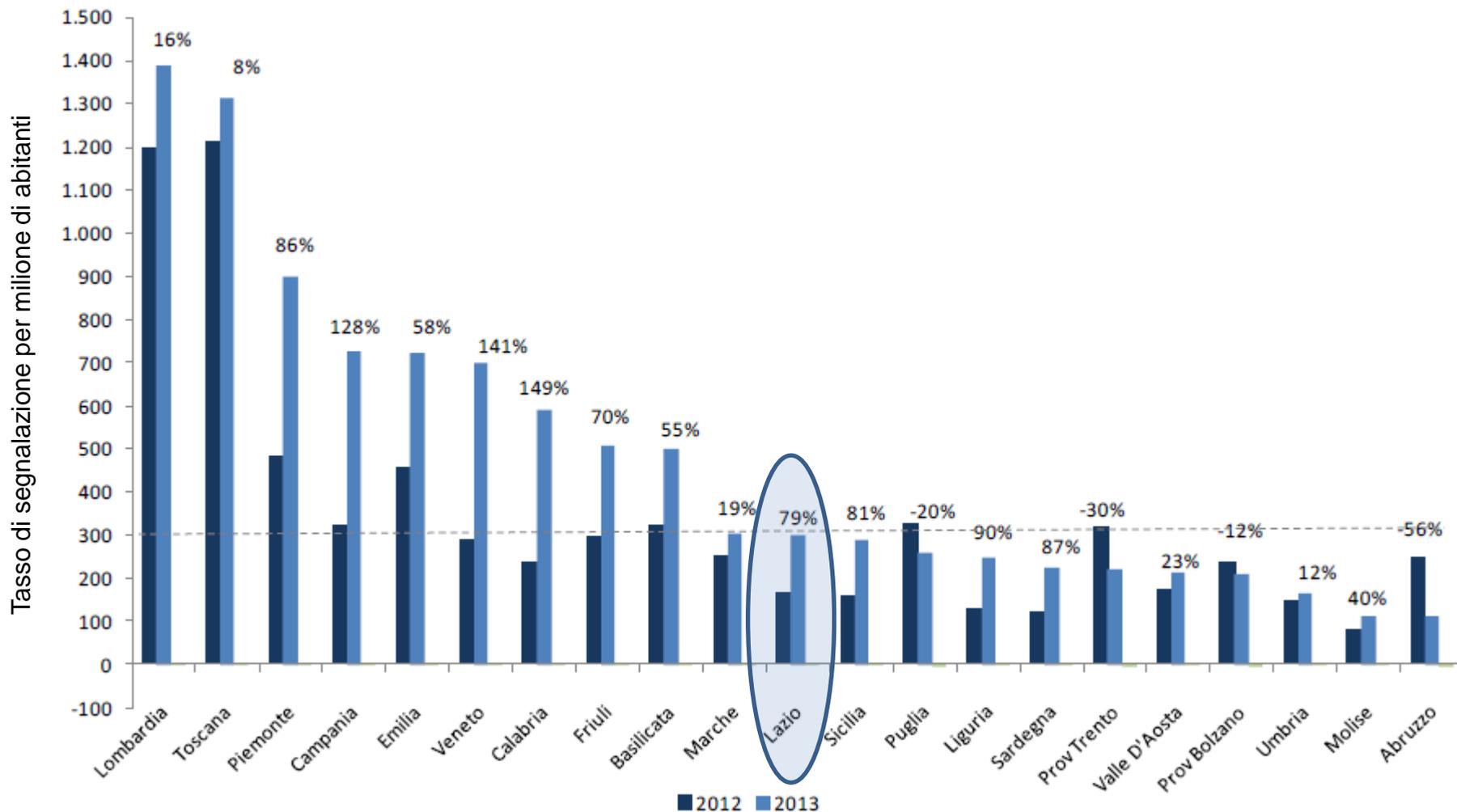


Numero di segnalazioni per milione di abitanti



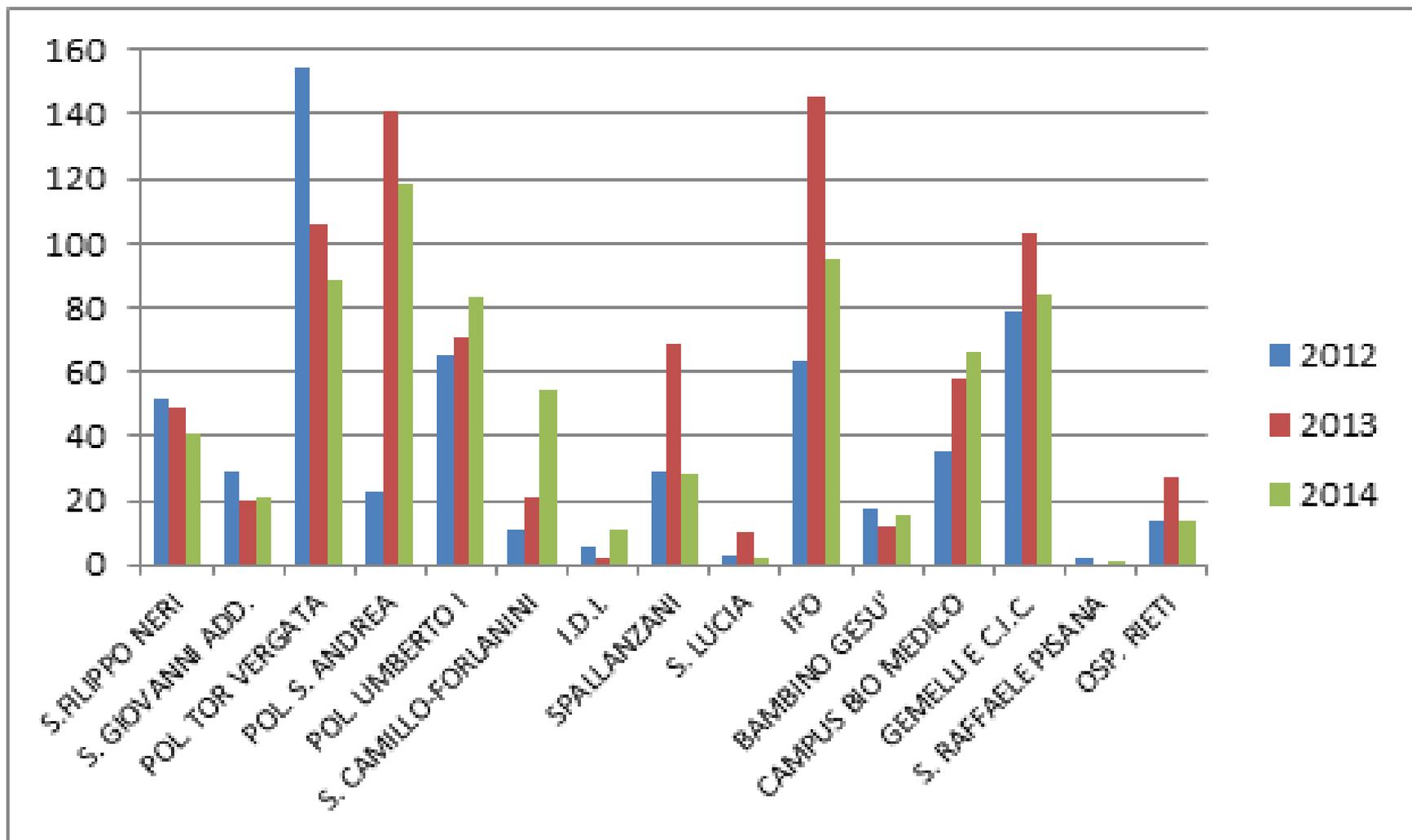
Segnalazione spontanea in Italia nel 2013

(OsMed, 2013)



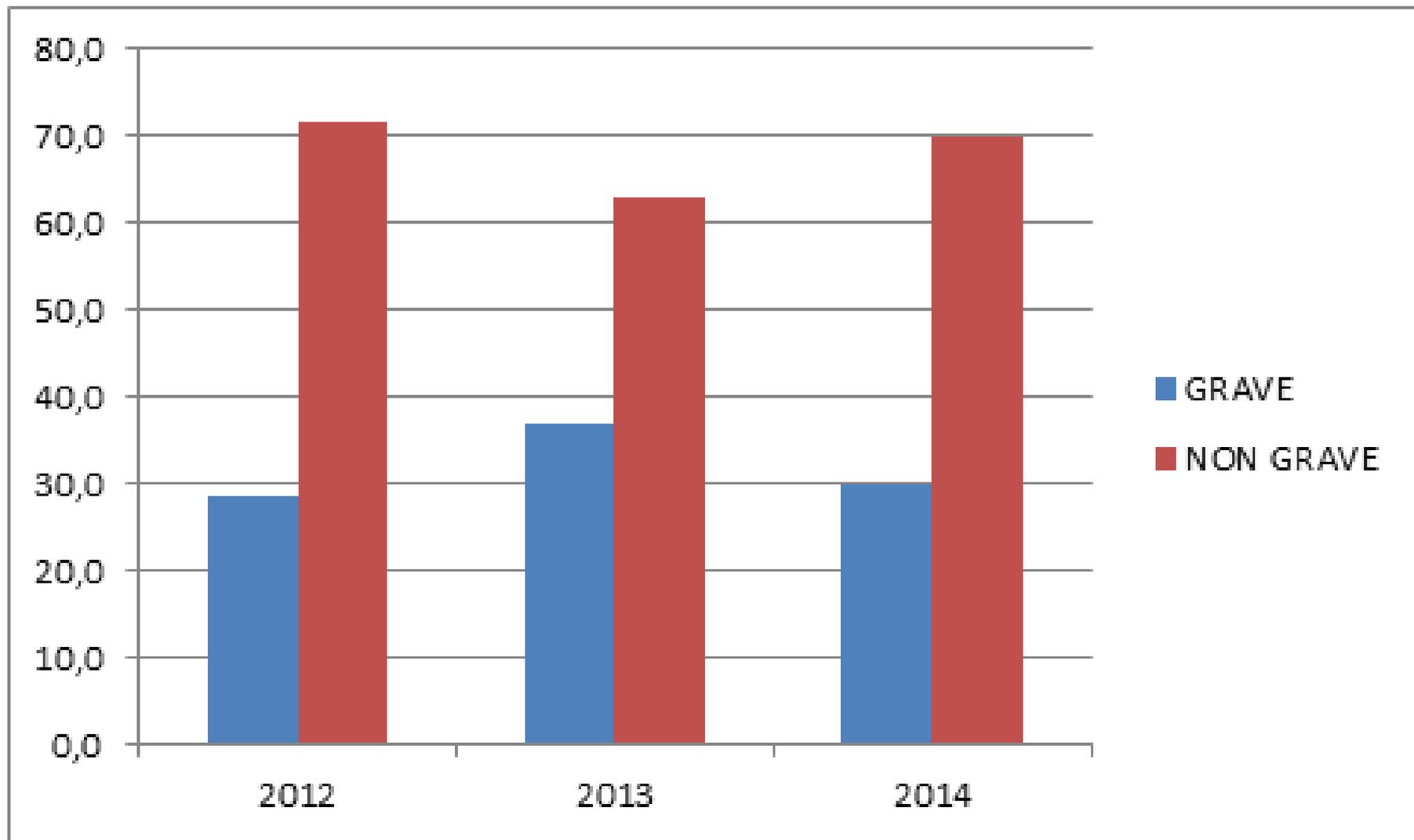


Segnalazione spontanea negli ospedali del Lazio (2012-2013-2014)



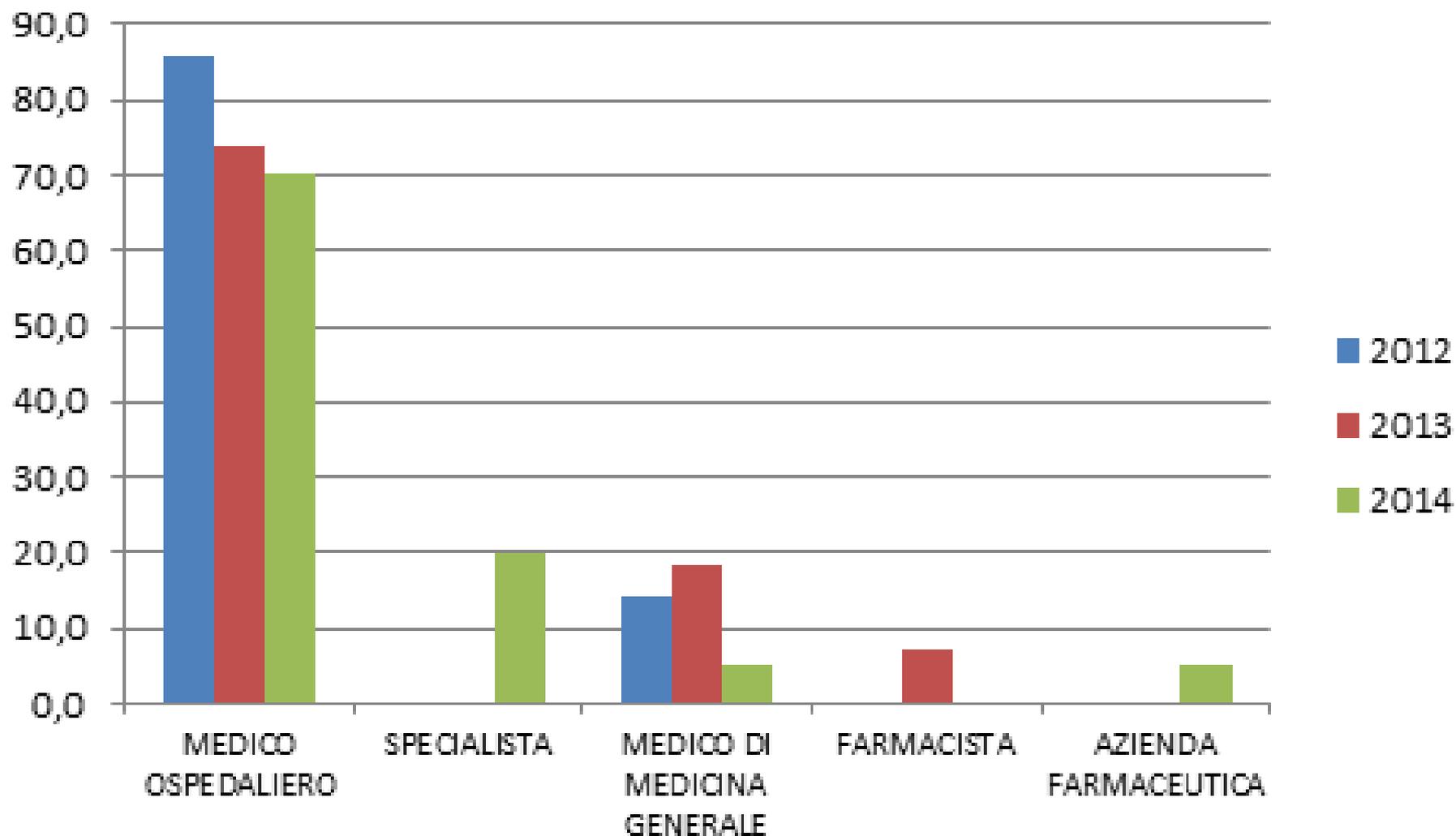


Segnalazione spontanea della Regione Lazio per Gravità





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



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	
SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI								
INFORMAZIONI SUL PAZIENTE								
1. INIZIALI	2. ETA'	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					
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI:			13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE		14. ESITO			
10. COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE			<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"/> INCONCILIATA								
INFORMAZIONI SUL PRODOTTO								
15. PRODOTTO SOSPETTO <i>(indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)</i>								
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO			15-b PRODUTTORE					
<input type="checkbox"/> GALENICO <input type="checkbox"/> ALIMENTO			<input type="checkbox"/> PRODOTTO ERBORISTICO <input type="checkbox"/> INTEGRATORE <input type="checkbox"/> ALTRO: _____					
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								
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE								
24. QUALIFICA			25. DATI DEL SEGNALATORE NOME E COGNOME					
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA			<input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> ALTRO					
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		
SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI									
INFORMAZIONI SUL PAZIENTE									
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 <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. 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 SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE <input type="checkbox"/> SOSPETTATA <input type="checkbox"/> SOSPETTATA <input type="checkbox"/> SOSPETTATA <input type="checkbox"/> SOSPETTATA <input type="checkbox"/> SOSPETTATA <input type="checkbox"/> SOSPETTATA									
INFORMAZIONI SUL PRODOTTO									
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: _____									
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									
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE									
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						

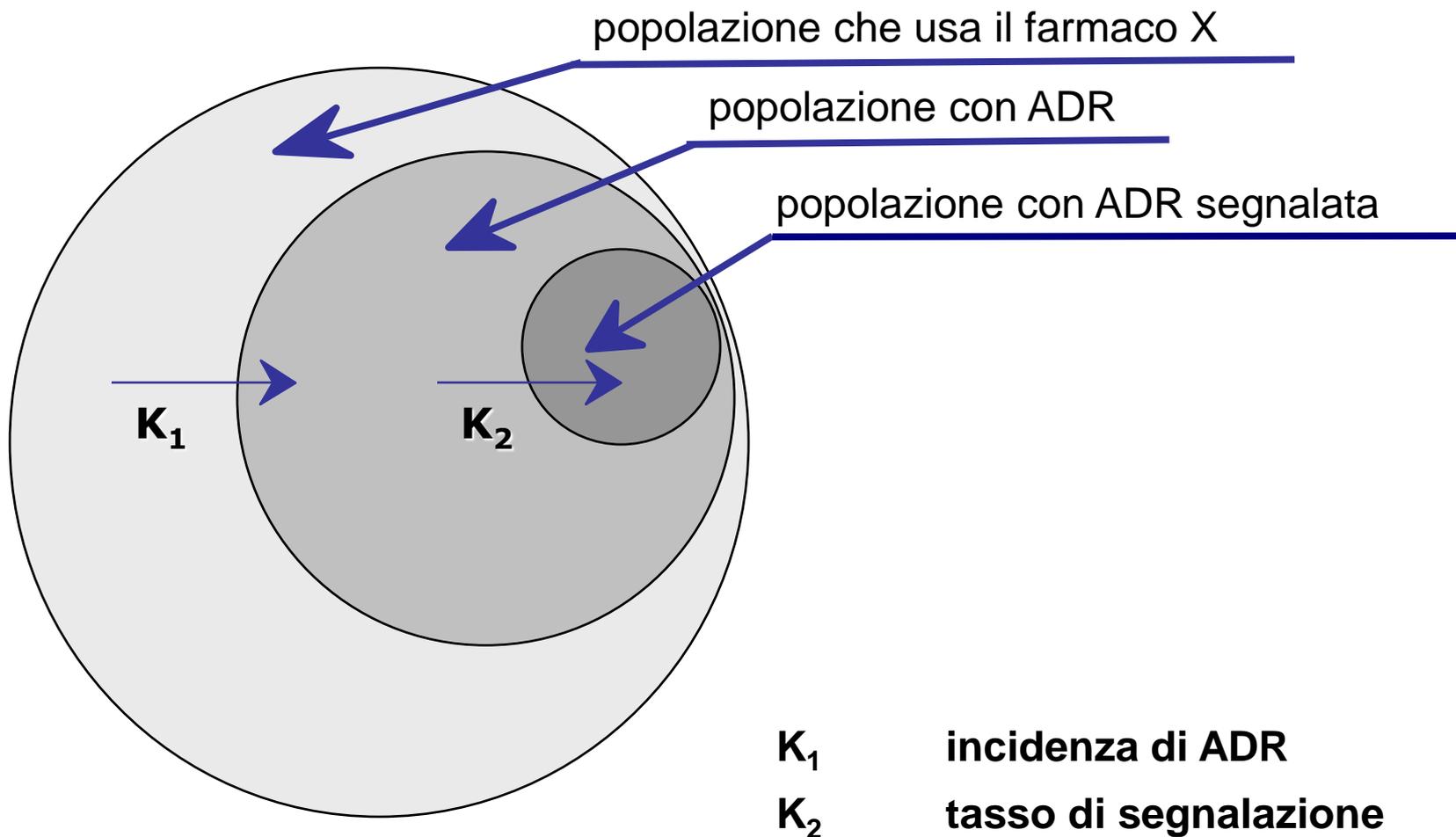
Dove trovare la scheda:

www.epicentro.iss.it

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.