

1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



IL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA

Maria Cecilia Giron

Farmacologia

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Università di Padova



Classificazione (ADRs)

| Severity | Description | Example |
|-----------------|---|---|
| Mild | No antidote or treatment is required | ACE inhibitor: Cough Antidepressants: Dry mouth Antihistamines (some): Drowsiness |
| Moderate | A change in treatment (eg, modified dosage, addition of a medication), but not necessarily discontinuation of the medication, is required; hospitalization may be prolonged, or specific treatment may be required. | Hormonal contraceptives: Venous thrombosis NSAIDs: Hypertension and edema Opioids: Constipation |
| Severe | An ADR is potentially life threatening and requires discontinuation of the drug or medication and specific treatment of the ADR. | ACE inhibitors: Angioedema Macrolide antibiotics: Abnormal heart rhythm |
| Lethal | An ADR directly or indirectly contributes to a patient's death | Acetaminophen overdose: Liver failure Anticoagulants: Hemorrhage |

ADR serie

- Decesso
- Ospedalizzazione
- Pericolo di vita
- Disabilità/incapacità persistente o significativa
- Anomalie congenite e/o difetti alla nascita
- Incluso nella lista europea IME (Important Medical Event).

La reazione avversa è considerata grave anche quando:

- si riferisce alla mancanza di efficacia di alcuni farmaci, come farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini
- provoca neoplasie benigne, maligne o non specificate
- provoca infezioni

<https://www.farmacovigilanzasif.org/sezioni/corso-di-farmacovigilanza/farmacovigilanza-e-reazioni-avverse-ai-farmaci-adr/2016/10/04/definizioni-e-classificazioni-delle-adr/>



Causality Assessment

Valutare la causalità significa essenzialmente trovare un'associazione o una relazione causale tra un farmaco e una reazione al farmaco. È una valutazione della probabilità che un particolare trattamento sia la causa di un evento avverso osservato (EA).





Causality Assessment

Principali fattori da considerare



- Is the time to onset of the event compatible with the suspected cause (plausible time-frame) ?
- Did the event occur after the start of some other medicine or new illness?
- Is the event plausible given what is known about the drug?
- Is there any other possible cause for the event?
- What is the response to withdrawal of the medicine (dechallenge)?
- What is the response to rechallenge, if applicable?

Altri elementi chiave



- Medical history (incl. concomitant disease)
- Other risk factors (social factors, alcohol use, substance abuse, etc.)
- Details of drugs taken : names, doses, routes
- Start and stop dates and indications for use
- Description of adverse event, including clinical description, laboratory results, and date of onset / end
- Evolution of event, severity, seriousness, outcome



Causality Assessment

Principali fattori da considerare



- Is the time to onset of the event compatible with the suspected cause (plausible time-frame) ?
- Did the event occur after the start of some other medicine or new illness?
- Is the event plausible given what is known about the drug?
- Is there any other possible cause for the event?
- What is the response to withdrawal of the medicine (dechallenge)?
- What is the response to rechallenge, if applicable?

Altri elementi chiave



- Medical history (incl. concomitant disease)
- Other risk factors (social factors, alcohol use, substance abuse, etc.)
- Details of drugs taken : names, doses, routes
- Start and stop dates and indications for use
- Description of adverse event, including clinical description, laboratory results, and date of onset / end
- Evolution of event, severity, seriousness, outcome



Metodi per il Causality Assessment

REVIEW ARTICLE

Drug Safety 2008; 31 (1): 21-37
0114-6916/08/0001-0021/\$48.00/0
© 2008 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions A Systematic Review

Taofikat B. Agbabiaka,¹ Jelena Savovic² and Edzard Ernst¹

¹ Complementary Medicine, Peninsula Medical School, Universities of Exeter and Plymouth, Exeter, UK

² Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol, UK

| Method | Principles | + / - | Reproducibility |
|------------------------|---|---------------------------------------|----------------------------|
| Expert opinion | Based on judgment of individual experts | Subjective | Low |
| Algorithms | Follows a decision tree defined by experts / pharmacology | More standardized than expert opinion | Low (subjective) |
| Probability assessment | Bayesian approach | Need special skills; numeric data | Considered «gold standard» |



Causality Assessment

1. Rapporto temporale
2. Esami di laboratorio anomali
3. Dechallenge:
 - I. Dechallenge positivo: risoluzione completa o parziale dell'evento avverso seguita dalla sospensione/ritiro del farmaco/riduzione della dose del farmaco
 - II. Dechallenge negativo: non vi è alcun cambiamento nell'esito dell'AE.

4. Rechallenge: La reintroduzione/ripresa della terapia farmacologica dopo la risoluzione dell'evento. Può anche essere classificato nelle seguenti due categorie:
 - I. Rechallenge positivo: ricomparsa dell'evento avverso dopo la ripresa del trattamento con il farmaco.
 - II. Rechallenge negativo: l'evento avverso non si è ripresentato anche dopo la ripresa del trattamento.

Altri Fattori: altri fattori che contribuiscono alla causa dell'evento avverso

- I. Condizioni mediche
- II. Altro uso di medicinali
- III. Vita sociale
- IV. Fattori di rischio

| Category | Temporal Relationship | Concomitant medication use/Concurrent Diseases (Alternative causalities) | Dechallenge positive | Rechallenge positive |
|----------------|-----------------------|--|----------------------|----------------------|
| Certain | Yes | Yes | Yes | Yes |
| Probable | Yes | Yes | Yes | No |
| Possible | Yes | No | No | No |
| Unlikely | No | No | No | No |
| Unclassifiable | NA | NA | NA | NA |



WHO UMC Causality Assessment

Strumento pratico per la valutazione della relazione causale nei Rapporti di Sicurezza sui Casi Individuali

| <i>Causality term</i> | <i>Assessment criteria</i> |
|--------------------------------------|---|
| Certain | Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake Cannot be explained by disease or other drugs Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) Rechallenge satisfactory, if necessary |
| Probable / Likely | Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake Unlikely to be attributed to disease or other drugs Response to withdrawal clinically reasonable Rechallenge not required |
| Possible | Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake Could also be explained by disease or other drugs Information on drug withdrawal may be lacking or unclear |
| Unlikely | Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) Disease or other drugs provide plausible explanations |
| Conditional / Unclassified | Event or laboratory test abnormality More data for proper assessment needed, or Additional data under examination |
| Unassessable / Unclassifiable | Report suggesting an adverse reaction Cannot be judged because information is insufficient or contradictory Data cannot be supplemented or verified |

| <i>Category</i> | <i>Definition</i> |
|---------------------------|--|
| Definite / certain | There is clear evidence to suggest a causal relationship and other possible contributing factors can be ruled out. |
| Probable | There is evidence to suggest a likely causal relationship and the influence of other factors is unlikely. |
| Possible | There is some evidence to suggest a causal relationship (e.g. because the event occurs within a reasonable time after administration of the trial medication). However, the influence of other factors may have contributed to the event (e.g. the patient's clinical condition, other concomitant treatments). |
| Unlikely | There is little evidence to suggest there is a causal relationship (e.g. the event did not occur within a reasonable time after administration of the study regimen). There is another reasonable explanation for the event (e.g. the patient's clinical condition, other concomitant treatment). |
| Not related | There is no evidence of any causal relationship . |
| Unclassifiable | There is insufficient information about the ADRs to allow for an assessment of causality. |



Naranjo Algorithm or Adverse Drug Reaction (ADR) Probability Scale

Questionario per assegnare punteggi di probabilità.

La scala del questionario è composta da 10 domande a cui viene data risposta "Sì", "No" o "Non so". A ciascuna risposta vengono assegnati diversi valori in punti (-1, 0, +1 o +2).

| Question | Yes | No | Do Not Know | Score |
|---|-----|----|-------------|-------|
| 1. Are there previous conclusive reports on this reaction? | 1 | 0 | 0 | |
| 2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered? | 2 | -1 | 0 | |
| 3. Did the adverse event improve when the drug was discontinued, or a specific antagonist was administered? | 1 | 0 | 0 | |
| 4. Did the adverse event reappear when the drug was re-administered? | 2 | -1 | 0 | |
| 5. Are there alternative causes that could on their own have caused the reaction? | -1 | 2 | 0 | |
| 6. Did the reaction reappear when a placebo was given? | -1 | 1 | 0 | |
| 7. Was the drug detected in blood or other fluids in concentrations known to be toxic? | 1 | 0 | 0 | |
| 8. Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased? | 1 | 0 | 0 | |
| 9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure? | 1 | 0 | 0 | |
| 10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence? | 1 | 0 | 0 | |
| Total Score: | | | | |

| Score | Interpretation of Scores |
|-------------------------------------|--|
| Total Score ≥ 9 | Definite. The reaction (1) followed a reasonable temporal sequence after a drug or in which a toxic drug level had been established in body fluids or tissues, (2) followed a recognized response to the suspected drug, and (3) was confirmed by improvement on withdrawing the drug and reappeared on reexposure. |
| Total Score 5 to 8 | Probable. The reaction (1) followed a reasonable temporal sequence after a drug, (2) followed a recognized response to the suspected drug, (3) was confirmed by withdrawal but not by exposure to the drug, and (4) could not be reasonably explained by the known characteristics of the patient's clinical state. |
| Total Score 1 to 4 | Possible. The reaction (1) followed a temporal sequence after a drug, (2) possibly followed a recognized pattern to the suspected drug, and (3) could be explained by characteristics of the patient's disease. |
| Total Score ≤ 0 | Doubtful. The reaction was likely related to factors other than a drug. |

The total scores range from "-4 to +13"



Metodo Probabilistico: Baysiano

Incertezza

per esempio. Se l'evento è una reazione avversa al farmaco sospetto, il meccanismo è dose-dipendente o immunologico? L'evento avverso potrebbe essere una conseguenza clinica della malattia per la quale il paziente sta assumendo il farmaco come trattamento?



Complessità

per esempio. Complessità della natura dell'evento
Variabilità clinica individuale
Politerapia
Comorbilità



Due caratteristiche del problema della valutazione della causalità contribuiscono sostanzialmente alla sua difficoltà.

Questo approccio utilizza risultati specifici in un caso per trasformare la stima preliminare della probabilità in una stima successiva della probabilità di causalità del farmaco.

La probabilità a priori viene calcolata dalle informazioni epidemiologiche e quella a posteriori combina questo background con le prove nel singolo caso per elaborare una stima della causalità



Importanza del causality assessment

- SEGNALAZIONE SPONTANEA DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE
- SEGNALI
- IDENTIFICAZIONE/QUANTIFICAZIONE DEL RISCHIO (STUDIO)
- MINIMIZZAZIONE DEL RISCHIO

La valutazione della causalità tra farmaco ed evento **avverso** è **essenziale nell'analisi dei dati delle segnalazioni spontanee**, consentendo una valutazione della probabilità che un determinato evento avverso sia correlato alla terapia.

Il sistema di segnalazione spontanea è finalizzato principalmente all'individuazione di segnali (reazioni gravi e/o sconosciute)



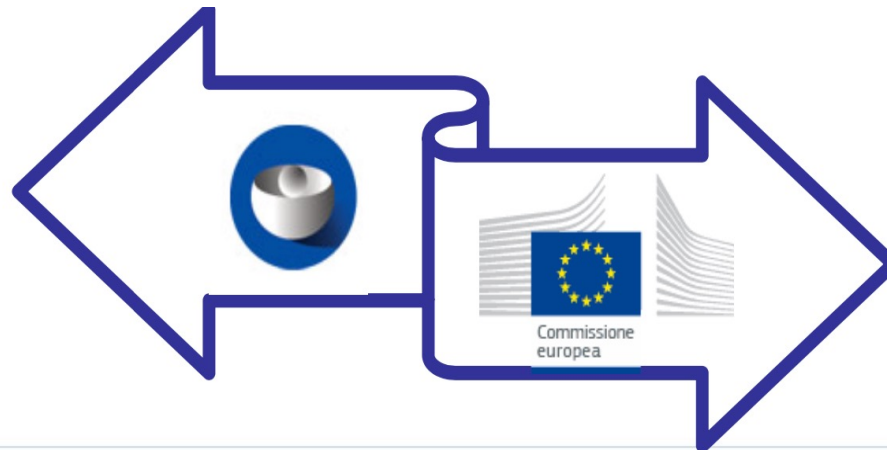
In Italia il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo all'AIFA



- Gestire il sistema nazionale di farmacovigilanza per lo svolgimento delle funzioni di farmacovigilanza a livello nazionale e per la partecipazione alle attività di farmacovigilanza dell'Unione europea.
- Sottoporre il sistema di farmacovigilanza a verifiche regolari e riferire i risultati alla Commissione europea entro il 21 settembre 2013 e, in seguito, ogni due anni.

Agenzia Europea
Medicinali (EMA)

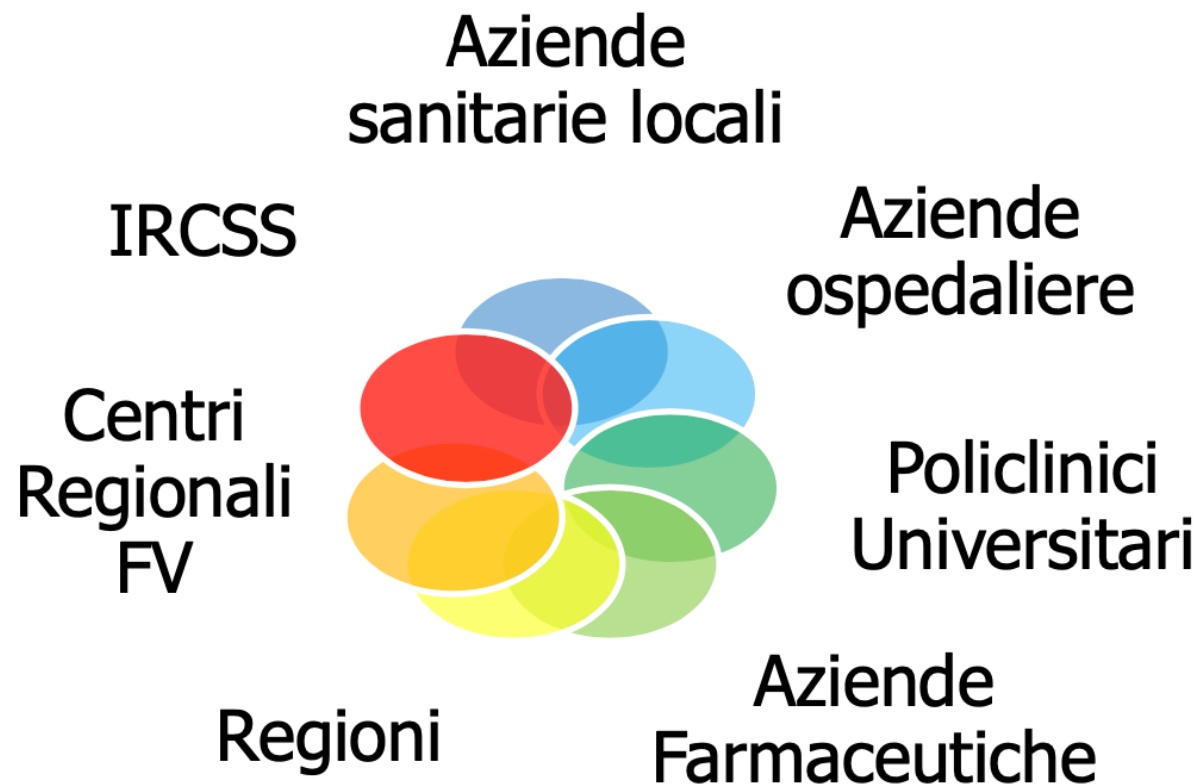
Stati Membri UE



Commissione
Europea (CE)



- Per lo svolgimento di tutte le attività connesse alla farmacovigilanza si avvale delle figure dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza istituiti presso:





La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)

Il sistema italiano di farmacovigilanza si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR).

Alla RNF possono accedere solo gli utenti registrati al **Portale dei Servizi di AIFA**, in possesso di username e password, di un'identità digitale SPID, di una Carta Nazionale dei Servizi (CNS) o di una Carta di Identità Elettronica (CIE), e che appartengono alle seguenti strutture: **Agenzia Italiana del Farmaco, Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Regioni, Centri Regionali di Farmacovigilanza, Strutture Sanitarie** - Aziende Sanitarie Locali (ASL), Aziende Ospedaliere (AO) e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) - **Forze Armate e Aziende farmaceutiche** (queste ultime con visibilità di dati limitata alle strutture sanitarie).

Modalità di registrazione degli utenti

Per ogni singola struttura o azienda farmaceutica, oltre alla nomina del **Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV)** o **Responsabile di Farmacovigilanza per l'Azienda farmaceutica**, potrà essere designata anche la figura del **Deputy** per supportare il Responsabile nella gestione delle segnalazioni di reazioni avverse e/o farne le sue veci in caso di assenza temporanea. Gli utenti designati a ricoprire il ruolo di Responsabile o Deputy devono registrarsi al portale dei servizi AIFA, poi all'applicazione della RNF e successivamente ricevere l'abilitazione all'uso della RNF da parte dei rispettivi "Approvatori Utenti della Regione o della Provincia Autonoma o dell'Azienda Farmaceutica".

Con lo sviluppo della nuova RNF è stata istituita la figura degli "**Approvatori Utenti della Regione o della Provincia Autonoma o dell'Azienda farmaceutica**" che ha la responsabilità di abilitare o disabilitare all'uso della RNF gli utenti afferenti alle strutture sanitarie di propria competenza territoriale, quali ASL, Aziende Ospedaliere, IRCCS, Centri Regionali di FV e Regioni, o alla propria Azienda.

Di seguito sono riportate le modalità di registrazione al Portale dei Servizi AIFA per le diverse tipologie di utente.



Agenzia Italiana
del Farmaco

Home > Sicurezza dei farmaci > Al via la Nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)

Al via la Nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)



È attiva dal 20 giugno 2022 la nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza, il sistema con cui in Italia sono raccolte, gestite e analizzate le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADR).

Tra le novità anche un nuovo formato standard internazionale per la segnalazione delle sospette reazioni avverse, che, a partire dal 30 giugno 2022, è utilizzato in tutti i Paesi dell'Unione Europea per inviare e ricevere segnalazioni da e verso il Sistema EudraVigilance.

Per segnalare una reazione avversa è possibile accedere alla nuova modalità on-line direttamente dal portale AIFA o utilizzare le nuove schede per operatore sanitario e paziente/cittadino.

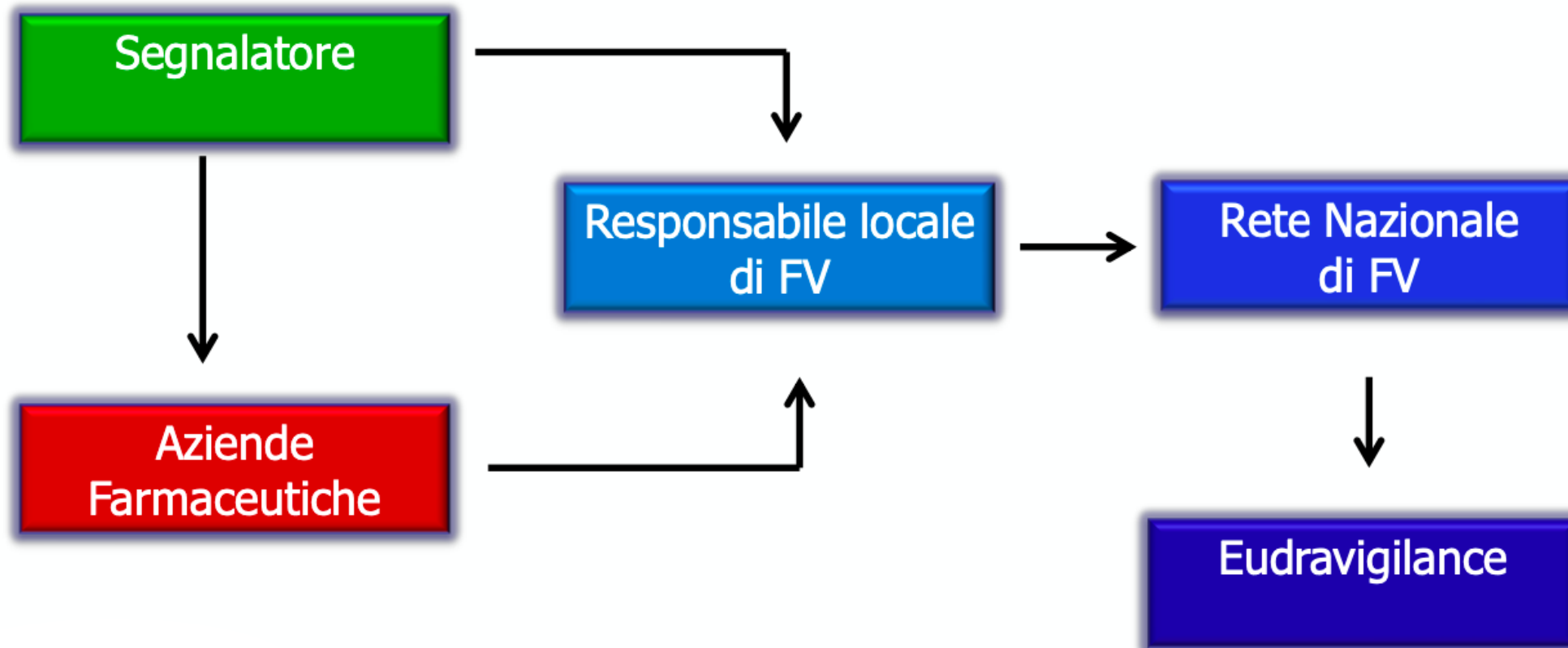


- Tutte le seguenti segnalazioni italiane di sospette reazioni avverse devono essere gestite tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF):
 - Segnalazioni spontanee
 - Segnalazioni da studi osservazionali,
 - Segnalazioni da registri,
 - Segnalazioni da progetti di FV,
 - Segnalazioni da uso compassionevole e usi speciali
- Nella RNF non devono essere inserite segnalazioni provenienti da sperimentazioni cliniche di tipo interventistico

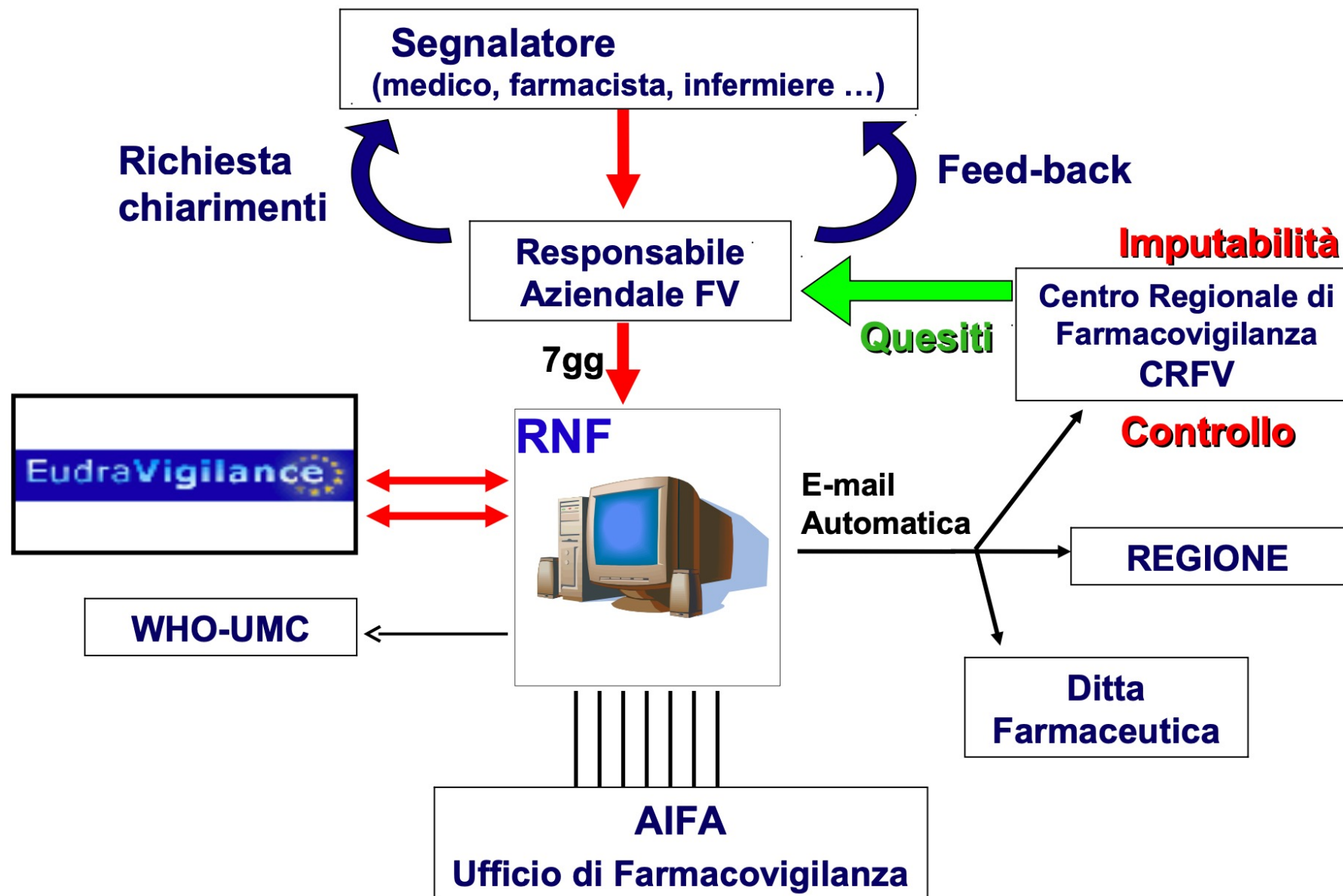


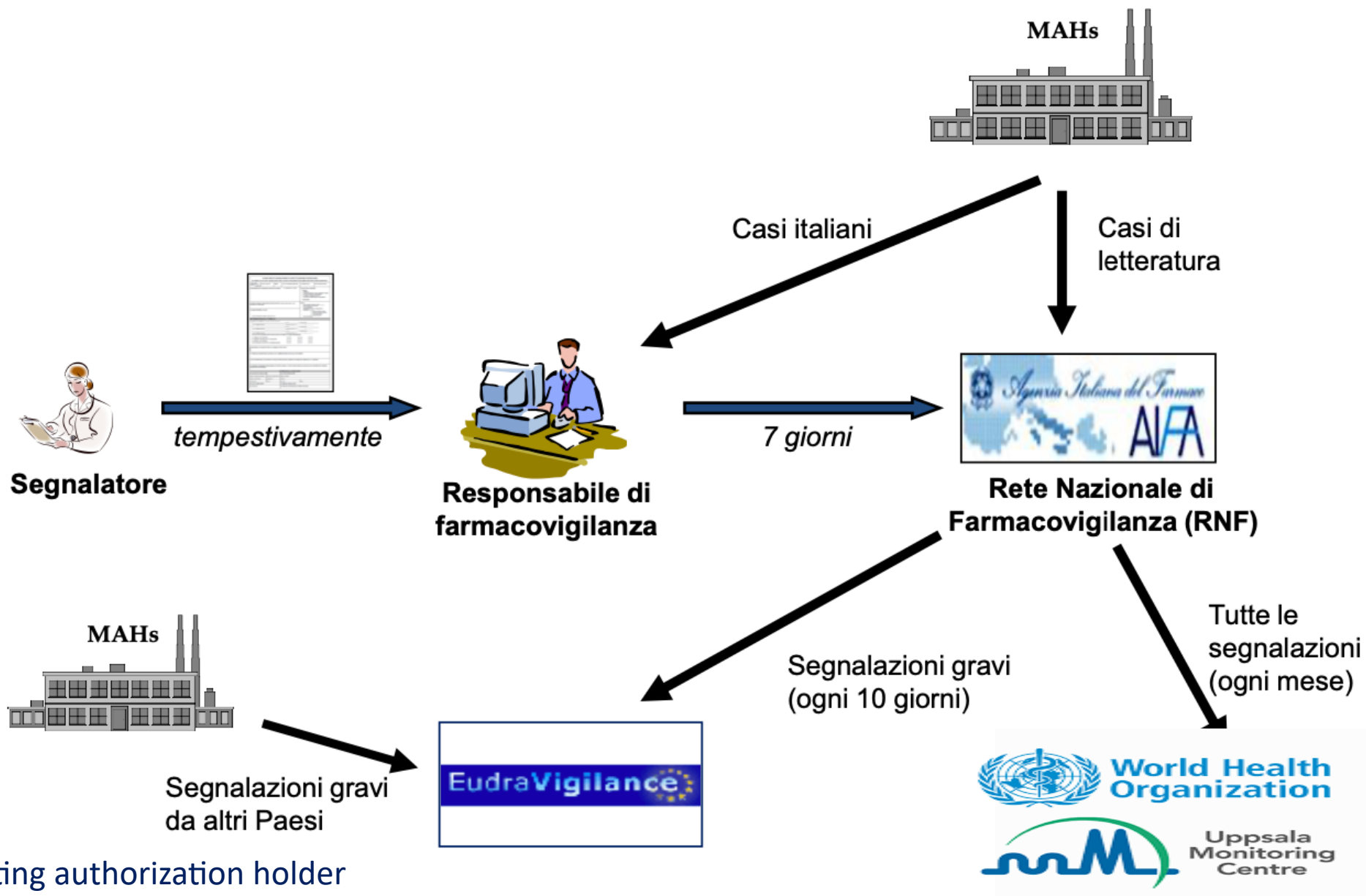
- Tutte le segnalazioni di ADR gravi registrate nella RNF sono trasmesse a EVPM entro 15 giorni dal ricevimento
- Tutte le segnalazioni di ADR non gravi registrate nella RNF sono trasmesse a EudraVigilance Post-Authorisation Module (EVPM) entro 90 giorni dal ricevimento
- E' fondamentale collaborare per l'identificazione dei duplicati

Segnalazioni Spontanee, da studi osservazionali, da registri, da progetti di FV



Sistema italiano di farmacovigilanza





MAH = marketing authorization holder



Moduli di segnalazione di reazioni avverse

Le schede di segnalazione da inviare al [responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza](#) sono:

- scheda per Operatore sanitario
- scheda per Cittadino

Eventuali ulteriori informazioni sulla gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse sono disponibili nel documento "FAQ per la gestione delle segnalazioni nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza"

Documenti Correlati



[DOCX Scheda per Operatore sanitario \[0.06 Mb\] >](#)



[DOCX Scheda per Cittadino \[0.04 Mb\] >](#)



[PDF FAQ per la gestione delle segnalazioni nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza \[0.66 Mb\] >](#)

<https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>

[Vigifarmaco](#) ↗

[Vigierbe](#) ↗

| | | | | | |
|--|--------------------------|---|--|---|--|
| 1. INIZIALI PAZIENTE <small>Nome - Cognome</small> | 2. DATA di NASCITA o ETÀ | 3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> | 4. DATA INSORGENZA REAZIONE | 5. ORIGINE ETNICA | CODICE SEGNALAZIONE |
| 1.a. PESO (kg) | 1.b. ALTEZZA (cm) | 1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE | | 1.d. GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> sconosciuta | 1.e. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |
| 6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI (*se il segnalatore è un medico) | | | | | |
| 7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA: | | | 8. GRAVITA' DELLA REAZIONE: | | |
| <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE | | | <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OVERDOSE | | |
| <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO | | | <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE | | |
| <input type="checkbox"/> NON GRAVE | | | <input type="checkbox"/> NON GRAVE | | |
| 9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti): | | | 10. ESITO DATA: | | |
| In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20 | | | <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO | | |
| 11. AZIONI INTRAPRESE (specificare): | | | <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE | | |

INFORMAZIONI SUI FARMACI

12. FARMACI SOSPETTI (indicare il nome della specialità medicinale o del generico). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A) → → 13. LOTTO → 14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE → 16. DURATA DELL'USO: DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? SI NO 18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SI NO

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? SI NO 20. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SI NO

B) → → 13. LOTTO → 14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE → 16. DURATA DELL'USO: DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? SI NO 18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SI NO

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? SI NO 20. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SI NO

C) → → 13. LOTTO → 14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE → 16. DURATA DELL'USO: DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? SI NO 18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SI NO

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? SI NO 20. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SI NO

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione



21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente):

A: → →

B: → →

C: → →

22. FARMACI/ CONCOMITANTE/I (indicare il nome della specialità medicinale o del generico). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A) → → 23. LOTTO → 24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE → 26. DURATA DELL'USO: DAL AL

27. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? SI NO 28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SI NO

29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? SI NO 30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SI NO

B) → → 23. LOTTO → 24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE → 26. DURATA DELL'USO: DAL AL

27. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? SI NO 28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SI NO

29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? SI NO 30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SI NO

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione

31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra):

A: → → B: → →

32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare):

33. CONDIZIONI PREDISPONENTI e/o CONCOMITANTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)

34. ALTRE INFORMAZIONI

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

35. INDICARE SE LA REAZIONE E' STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: Progetto di Farmacovigilanza Attiva Registro Farmaci

Studio Osservazionale, specificare: titolo studio → → tipologia → → numero

36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE MEDICO OSPEDALIERO MEDICO MEDICINA GENERALE PEDIATRA LIBERA SCELTA SPECIALISTA MEDICO DISTRETTO FARMACISTA INFERMIERE CAV ALTRO (specificare):

37. DATI DEL SEGNALATORE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)

NOME e COGNOME: → →

INDIRIZZO: → →

TEL E FAX: → → E-MAIL: → →

38. ASL DI APPARTENENZA: → →

39. REGIONE: → →

40. DATA DI COMPILAZIONE: → →

41. FIRMA DEL SEGNALATORE: → →



Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Di cosa si tratta ?



1. Gli studi clinici

Prima di essere commercializzato un medicinale è sottoposto a studi preclinici (eseguiti in vitro o su animali di laboratorio) e a studi clinici (eseguiti sull'uomo). Questi studi hanno lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza del medicinale.



2. Le reazioni avverse

Tuttavia, gli studi pre-commercializzazione coinvolgono un numero ridotto di pazienti (es. escludono i bambini e gli anziani) ed hanno una durata relativamente breve, inferiore ai due anni. Inoltre non tengono in considerazione pazienti con patologie concomitanti e/o sottoposti all'uso di più farmaci. Capita, pertanto, che nuovi farmaci vengano ritirati dal commercio in seguito alla successiva identificazione di reazioni avverse.



3. La segnalazione spontanea

Il metodo principale per l'individuazione di reazioni avverse causate dai medicinali sul mercato è quello della "segnalazione spontanea". Si tratta di un sistema attraverso cui operatori sanitari, pazienti e industrie farmaceutiche possono inviare in modo volontario segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci all'autorità regolatrice (ovvero all'Agenzia Italiana del Farmaco).

Per maggiori informazioni contatta il tuo responsabile di farmacovigilanza.



AIFA

Agenzia Italiana
del Farmaco

Seguici su

[Home](#) > [Sicurezza dei farmaci](#) > [PSURs - Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza](#)

PSURs - Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Lo PSUR (*Periodic Safety Update Report*), "Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza", è una valutazione periodica del rapporto beneficio-rischio di un medicinale e fornisce un'analisi della sua sicurezza ed efficacia durante il suo ciclo di vita. La presentazione di uno PSUR di un medicinale all'autorità competente è normata e deve seguire le relative procedure e tempistiche istituite a livello europeo in conformità alle normative comunitarie.

Presentazione di uno PSUR di un medicinale

E' necessario presentare uno PSUR per tutti i medicinali approvati, a meno che non siano coperti dalle deroghe previste all'Art. 107b (3) della Direttiva 2001/83, indipendentemente dallo stato di commercializzazione del prodotto.

La presentazione degli PSUR non esenta il Titolare AIC dall'obbligo di segnalare eventuali nuove informazioni importanti relative alla sicurezza e l'efficacia del prodotto, secondo quanto richiesto dalla normativa vigente e dalle buone pratiche di farmacovigilanza.

Le informazioni sul contenuto e formato di uno PSUR sono descritti nella GVP VII pubblicata sul sito dell'EMA.

Quando presentare lo PSUR

Il Titolare AIC deve controllare la EURD list per verificare la DLP e la data di presentazione dello PSUR relativa al principio attivo del medicinale. In particolare, i Titolari di AIC di medicinali di cui all'articolo 10(1), 10a, 14 e 16a devono verificare nella lista se è prevista la presentazione dello PSUR anche per queste tipologie di prodotti e adeguarsi di conseguenza.



Agenzia Italiana
del Farmaco

Seguici su 

Home > Sicurezza dei farmaci

Sicurezza dei farmaci

L'AIFA vigila sull'uso sicuro dei medicinali per assicurare che il rapporto beneficio rischio di ogni farmaco sia favorevole. Tale attività è effettuata attraverso il monitoraggio e la valutazione dei dati di sicurezza e, nel caso in cui sia necessario, tramite l'adozione di azioni regolatorie in modo da tutelare prontamente la salute pubblica.

L'AIFA garantisce anche un'informazione indipendente e tempestiva sulla sicurezza dei medicinali incoraggiando i pazienti e gli operatori sanitari a segnalare le sospette reazioni avverse.

Inoltre, promuove programmi e studi di farmacovigilanza attiva, d'intesa con le Regioni e secondo piani di formazione e ricerca con i medici di medicina generale, i pediatri di libera scelta, le società scientifiche e le strutture universitarie.

Notizie di sicurezza

 22/11/2021

EMA formula un parere sull'uso di Lagevrio (molnupiravir) per il trattamento di COVID-19 >

 22/11/2021

EMA valuta i dati sulla dose di richiamo di COVID-19 Vaccine Janssen >

 19/11/2021

EMA avvia la revisione di Paxlovid per il trattamento di pazienti con COVID-19 >



Appropriatezza prescrittiva di un farmaco



***Il farmaco giusto
al dosaggio giusto
al paziente giusto
al momento giusto
al costo giusto***



Un uso più appropriato e sicuro dei farmaci può essere garantito:

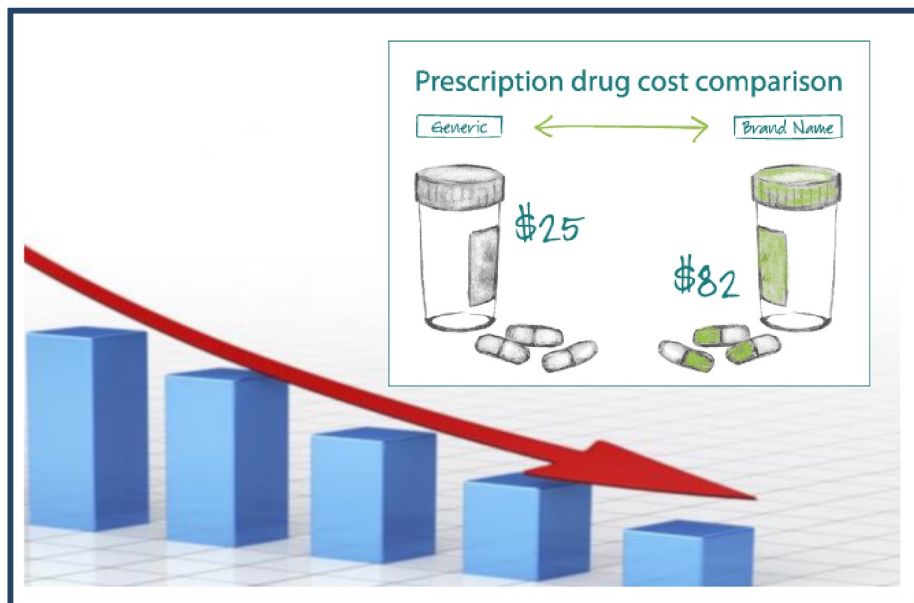
- ❖ **Promuovendo un sistema ben strutturato di Farmacovigilanza**
- ❖ Identificazione di reazioni avverse non note
- ❖ Valutazione del rischio (in termini di incidenza e prevalenza)
- ❖ Minimizzazione del rischio
- ❖ **Comunicazione del rischio**



Salvaguardia della sicurezza dei pazienti e in generale della salute pubblica



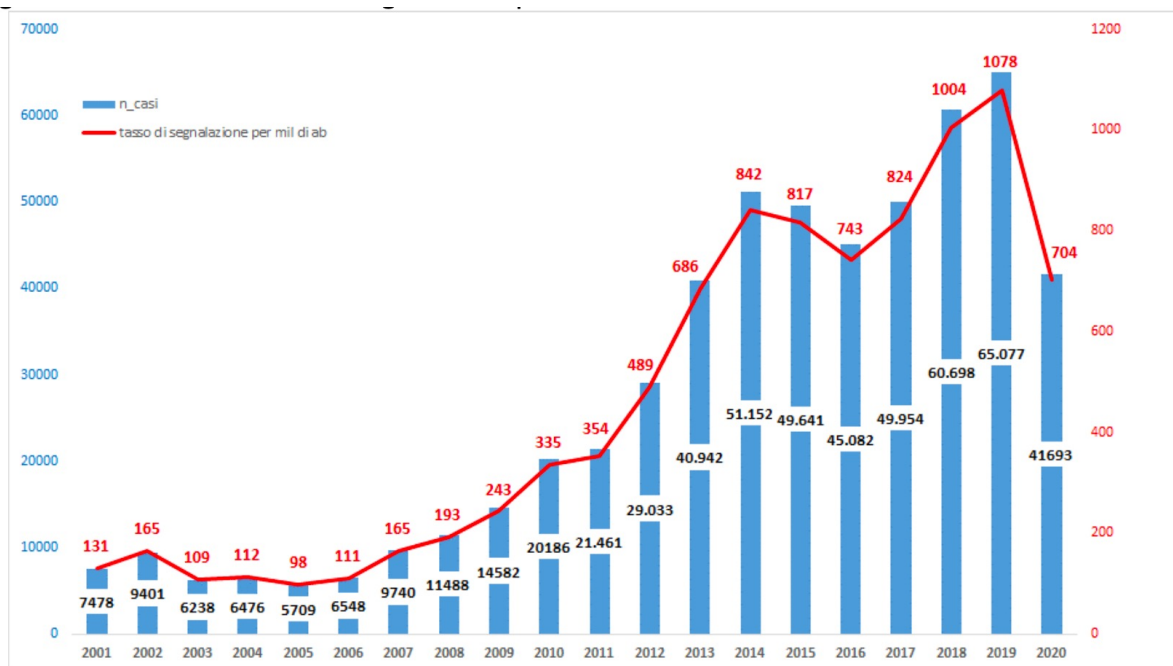
L'uso appropriato dei farmaci richiede un adeguato livello di conoscenze tecnico-scientifiche, competenze professionali e di consapevolezza del rapporto **rischio-beneficio** e **costo-beneficio** da parte di chi li **prescrive** (medici), li **dispensa** (farmacisti) e li **utilizza** (personale sanitario e pazienti)



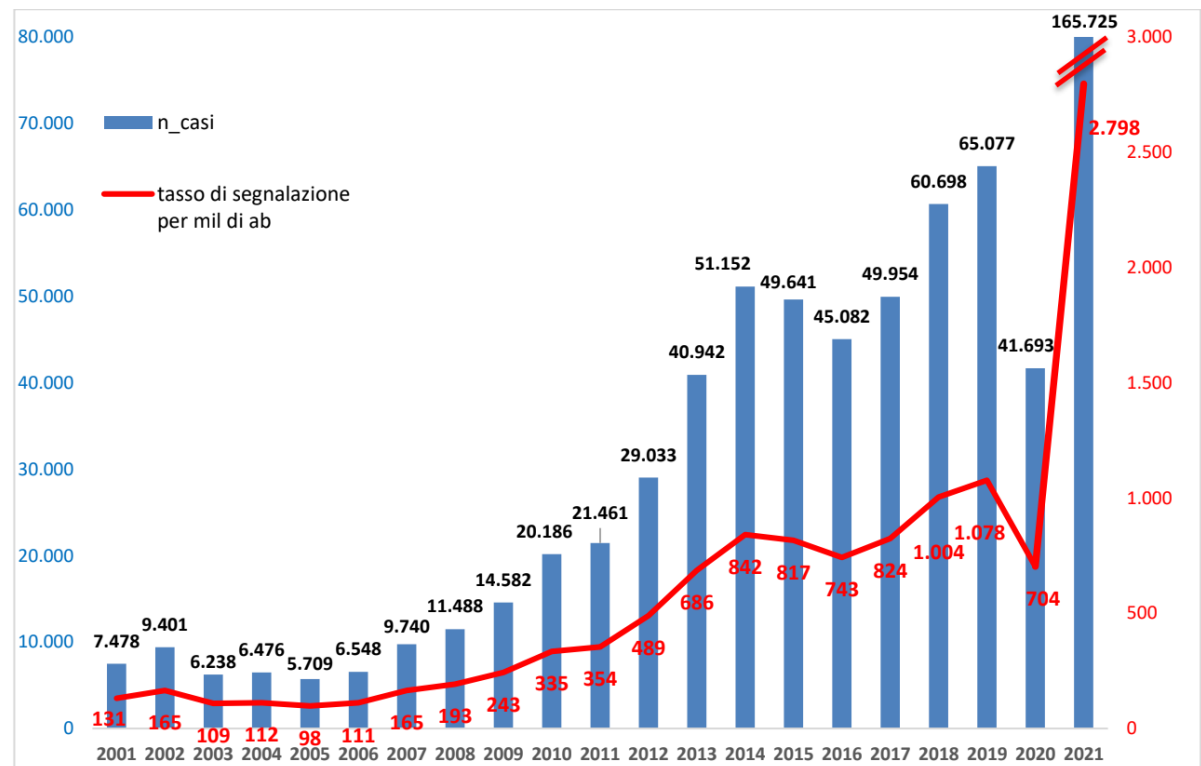
L'uso appropriato dei farmaci è anche una delle **condizioni essenziali** per **contenere la spesa farmaceutica** (pubblica e privata) entro i limiti della **sostenibilità economica della società e del SSN**



Andamento delle segnalazioni in Italia dal 2001 al 2020 versus 2021 (numero e tasso)



Andamento delle segnalazioni in Italia dal 2001 al **2020** (numero e tasso).



Andamento delle segnalazioni in Italia dal 2001 al **2021** (numero e tasso).

Andamento delle segnalazioni farmaci e vaccini in Italia dal 2010 al 2020

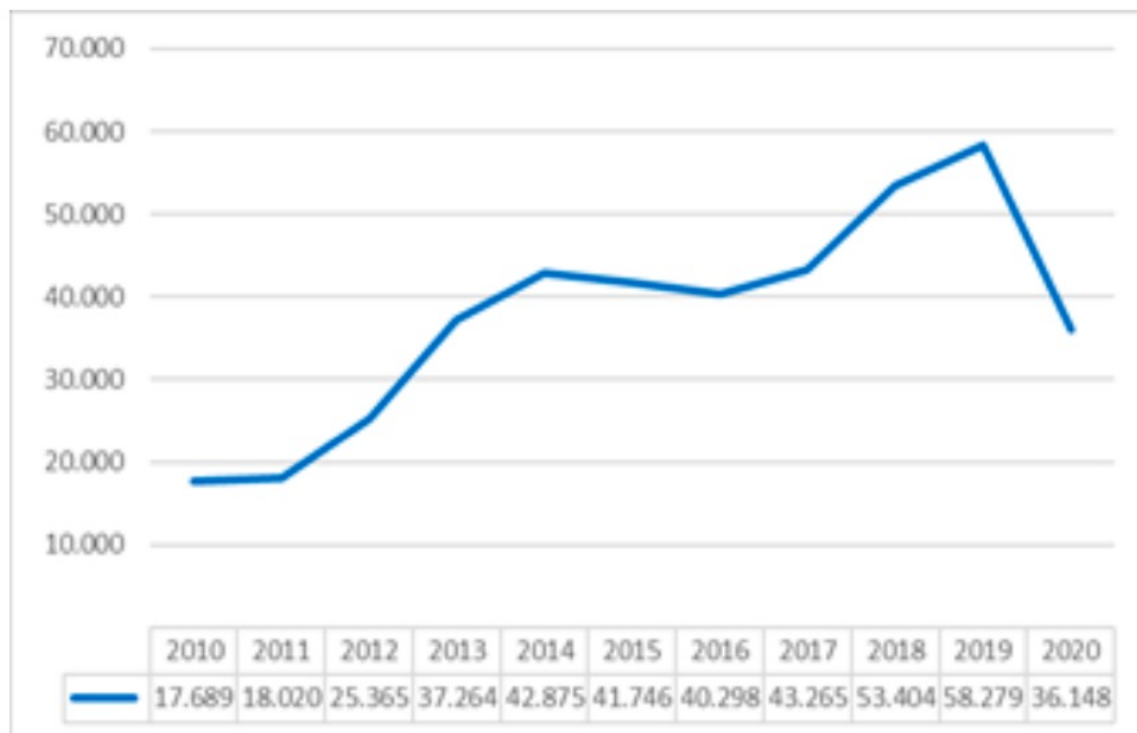


Figura 2. Andamento delle segnalazioni da farmaci (a sinistra) e vaccini (a destra) in Italia.

Andamento delle segnalazioni farmaci e vaccini in Italia dal 2010 al 2020

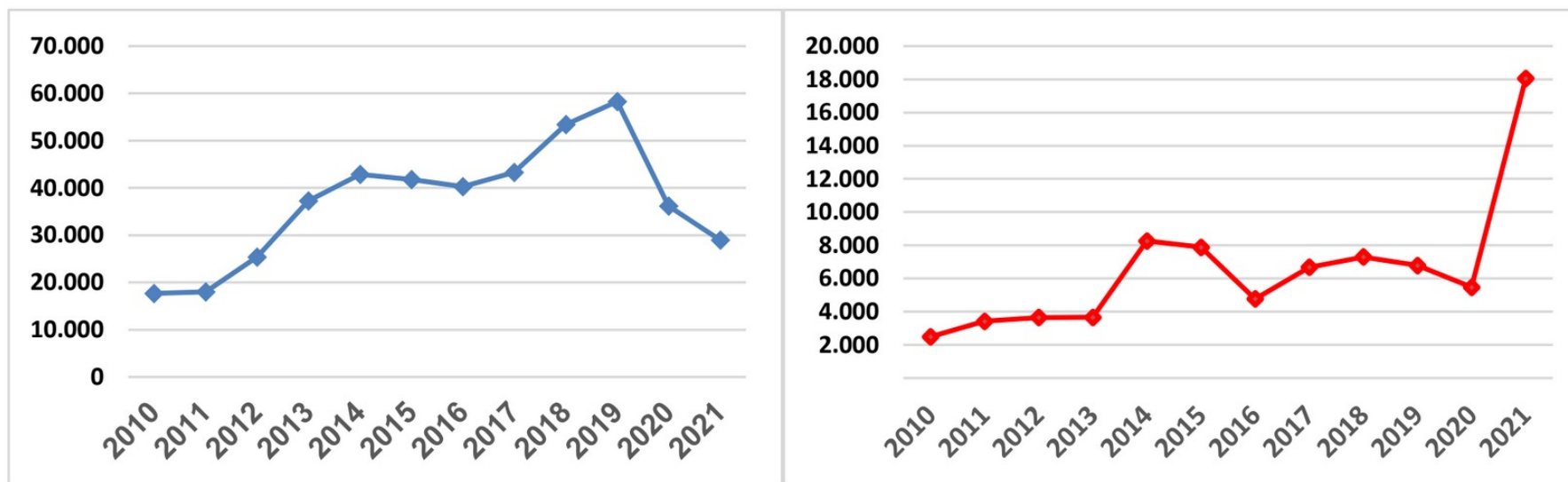
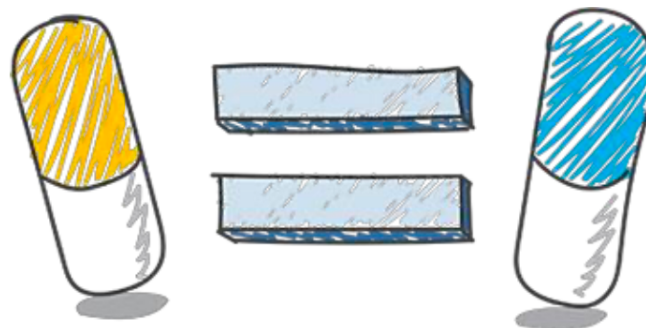


Figura 2. Andamento delle segnalazioni da farmaci (a sinistra) e vaccini, esclusi quelli per COVID-19 (a destra) in Italia.

- Questo incremento è dovuto alle segnalazioni da vaccino, in particolar modo ai vaccini anti COVID-19
- Le segnalazioni **nazionali da vaccino** sono state 136.742 (**83% sul totale**), di cui 118.694 a **vaccini COVID-19 (72% delle segnalazioni totali** nazionali del 2021).
- Nel 2021 si è riscontrata una ulteriore decrescita delle **segnalazioni da farmaco (-20%)**, per le quali già nel **2020** c'era stato **un calo del 36%**, mentre per le schede da **vaccini non COVID-19** (18.048), si osserva un **incremento pari al 230%**



Cosa si intende per bioequivalenza?



Due prodotti medicinali si dicono bioequivalenti se le loro biodisponibilità, cioè la quantità e la velocità con le quali il principio attivo è rilasciato ed è reso disponibile in circolo, sono equivalenti



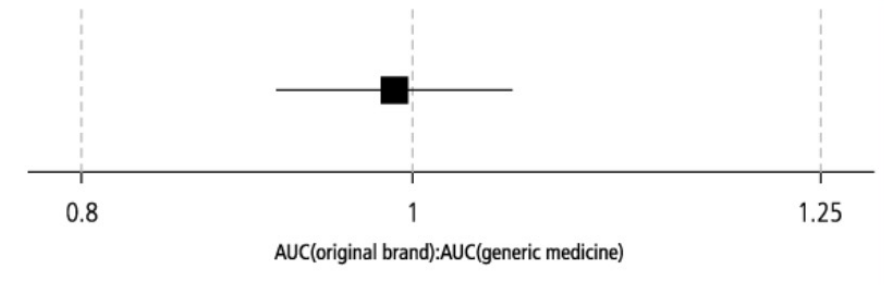
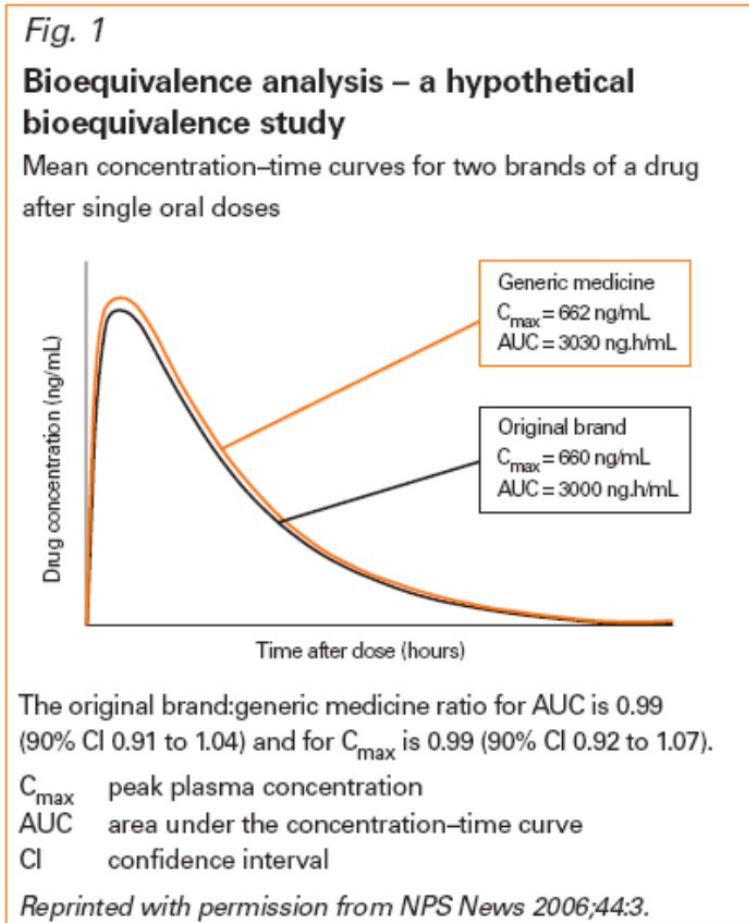
Il concetto di medicinale generico si basa sull'assunzione che, in uno stesso soggetto, un uguale andamento temporale della concentrazione plasmatica di sostanza attiva comporti un'uguale concentrazione di sostanza nel sito di azione e, pertanto, un **uguale effetto terapeutico**



La bioequivalenza viene stimata mettendo a confronto i parametri che caratterizzano la biodisponibilità (la concentrazione plasmatica massima del medicinale [C_{max}]; il tempo al quale tale concentrazione viene raggiunta dopo la somministrazione del medicinale [T_{max}]; l'area sotto la curva [AUC], che rappresenta l'andamento della concentrazione plasmatica nel tempo) e verificando che la media del rapporto tra tali parametri e le dispersioni attorno ad essa rientrano con una probabilità del 90% nel range di accettabilità (intervallo di confidenza) del +/- 20 %. Quindi, due medicinali sono considerati equivalenti quando dal confronto statistico risulta che la media del rapporto tra AUC e le dispersioni attorno ad essa rientrano, con una probabilità del 90%, in un intervallo di accettabilità (ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica) i cui limiti sono 0,80 – 1,25 (o nel range ±20% se si fa riferimento alla differenza tra parametri normalizzata per il parametro della formula standard). Occorre sottolineare che i procedimenti statistici utilizzati sono comuni a tutte le agenzie regolatorie internazionali e che tale intervallo non è né arbitrario né fissato da una legge italiana, ma è stato stabilito convenzionalmente a livello internazionale e ritenuto congruo, tenendo conto delle oscillazioni della biodisponibilità che possono presentarsi sia in uno stesso soggetto sottoposto alla somministrazione del medesimo medicinale in momenti diversi sia in soggetti diversi.



Profilo medio delle curve concentrazione-tempo. Studio in dose singola, medicinale equivalente (T) versus medicinale di riferimento (R)





Un medicinale equivalente risulta più sicuro al suo ingresso in commercio perché può **usufruire dei dati acquisiti durante i numerosi anni di commercializzazione (in genere più di dieci) del medicinale di riferimento.**

Per questo motivo, l'impiego clinico di un equivalente non è quasi mai associato all'insorgenza di reazioni avverse sconosciute, ma **tende a riprodurre lo stesso profilo di sicurezza del medicinale originale**, già noto e riportato dettagliatamente nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo.

Gli equivalenti sono sottoposti agli **stessi controlli post-marketing** a cui sono sottoposti tutti i medicinali in commercio in Italia. Infatti, sia i medicinali equivalenti che quelli di marca **sono monitorati anche dopo l'immissione sul mercato**, sia a livello nazionale che a livello europeo, e vengono **sottoposti a programmi di farmacovigilanza post-marketing** pianificati ed attuati dalle Autorità regolatorie



Dal rapporto OsMed 2022 pubblicato relativo all'uso dei farmaci in Italia, è emerso che il **trend della spesa e dei consumi sia dei farmaci a brevetto scaduto che degli equivalenti è in crescita.**

Atorvastatina, pantoprazolo, colesticalferolo, bisoprololo, amoxicillina/acido clavulanico, esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, omega 3-trigliceridi, ramipril rappresentano i **primi 10 principi attivi a brevetto scaduto** in termini di spesa convenzionata in Italia

Tabella 2.1.4 Spesa e consumi in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN, primi 20 principi attivi a brevetto scaduto* a maggiore spesa: confronto 2022-2021

| ATC | Principio attivo | Spesa (milioni) | Inc. % [^] | Δ % 22-21 | % equivalente** | DDD/1000 ab die | Costo medio DDD |
|------------------------|--------------------------------|-----------------|---------------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| C | atorvastatina | 276,0 | 2,9 | 0,9 | 39,0 | 50,9 | 0,3 |
| A | pantoprazolo | 266,3 | 2,8 | 8,7 | 56,7 | 29,0 | 0,4 |
| A | colesticalferolo | 232,9 | 2,4 | -3,6 | 22,0 | 115,0 | 0,1 |
| C | bisoprololo | 166,5 | 1,7 | 3,5 | 32,8 | 12,8 | 0,6 |
| J | amoxicillina/acido clavulanico | 152,8 | 1,6 | 25,1 | 18,5 | 5,2 | 1,4 |
| A | esomeprazolo | 130,9 | 1,4 | 6,0 | 35,0 | 15,8 | 0,4 |
| A | lansoprazolo | 128,2 | 1,3 | -0,4 | 71,3 | 13,3 | 0,5 |
| A | omeprazolo | 127,5 | 1,3 | 1,8 | 41,2 | 17,6 | 0,3 |
| C | omega 3 | 126,9 | 1,3 | 2,8 | 42,4 | 2,5 | 2,3 |
| C | ramipril | 115,0 | 1,2 | -3,3 | 40,4 | 61,5 | 0,1 |
| C | olmesartan | 113,0 | 1,2 | 7,3 | 22,1 | 16,7 | 0,3 |
| C | ezetimibe | 99,6 | 1,0 | 8,3 | 43,3 | 6,3 | 0,7 |
| A | metformina | 98,0 | 1,0 | 1,9 | 30,9 | 23,1 | 0,2 |
| N | levetiracetam | 96,6 | 1,0 | 3,1 | 39,6 | 2,2 | 2,0 |
| C | amlodipina | 94,4 | 1,0 | -1,3 | 34,7 | 28,0 | 0,2 |
| C | nebololo | 91,8 | 1,0 | 1,4 | 23,9 | 16,9 | 0,3 |
| L | letrozolo | 89,0 | 0,9 | 6,4 | 46,0 | 1,8 | 2,3 |
| C | rosuvastatina | 87,6 | 0,9 | 4,7 | 34,0 | 15,8 | 0,3 |
| C | olmesartan/amlodipina | 85,8 | 0,9 | 10,4 | 16,9 | 9,9 | 0,4 |
| C | ezetimibe/rosuvastatina | 85,5 | 0,9 | 62,7 | 5,7 | 10,1 | 0,4 |
| Totale primi 20 | | 2.664,1 | 27,6 | 5,1 | 36,2 | 454,3 | 0,3 |
| Totale | | 7.005,0 | 72,5 | 5,4 | 30,5 | 983,3 | 0,3 |

* sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso del 2021 e del 2022

[^] calcolata sul totale della spesa in regime di assistenza convenzionata

** calcolata sul totale della spesa della molecola

Tabella 2.1.2. Spesa e consumi in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN, primi venti principi attivi a brevetto scaduto* a maggiore spesa: confronto 2019-2018

| ATC | Principio attivo | Spesa (milioni) | Δ % 19-18 | % Equivalente** | DDD/1000 ab die | Costo medio DDD |
|-----|-------------------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| A | colesticalferolo | 277,3 | 3,2 | 16,1 | 10,2 | 1,23 |
| A | pantoprazolo | 265,0 | -2,6 | 53,6 | 23,0 | 0,52 |
| C | atorvastatina | 257,2 | 3,6 | 37,4 | 46,1 | 0,25 |
| J | amoxicillina e inibitori enzimatici | 172,5 | -0,2 | 18,3 | 5,8 | 1,36 |
| A | lansoprazolo | 152,1 | -7,3 | 68,1 | 14,0 | 0,49 |
| C | bisoprololo | 147,3 | 5,8 | 30,9 | 11,2 | 0,6 |
| A | omeprazolo | 142,3 | -6,1 | 39,2 | 16,4 | 0,39 |
| A | esomeprazolo | 135,7 | -4,6 | 38,3 | 13,5 | 0,46 |
| C | ramipril | 122,4 | -0,2 | 38,2 | 62,5 | 0,09 |
| C | omega-3-trigliceridi | 114,4 | 1,5 | 34,8 | 4,4 | 1,19 |
| C | amlodipina | 94,8 | 1,0 | 31,7 | 27,0 | 0,16 |
| C | simvastatina | 94,7 | -5,2 | 51,3 | 13,2 | 0,33 |
| A | metformina | 91,9 | 1,2 | 36,1 | 22,0 | 0,19 |
| N | levetiracetam | 91,3 | 5,8 | 38,8 | 2,0 | 2,04 |
| C | olmesartan | 90,5 | 23,4 | 11,9 | 13,0 | 0,32 |
| C | nebololo | 86,9 | 2,6 | 23,1 | 15,5 | 0,26 |
| J | ceftriaxone | 77,0 | -0,8 | 20,5 | 0,3 | 11,78 |
| L | letrozolo | 75,7 | 9,3 | 44,2 | 1,5 | 2,27 |
| C | rosuvastatina | 75,4 | -2,6 | 21,1 | 12,9 | 0,27 |
| C | doxazosina | 75,1 | 2,8 | 29,9 | 7,6 | 0,45 |

* sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso del 2018-2019

** calcolato sul totale della spesa per i farmaci a brevetto scaduto

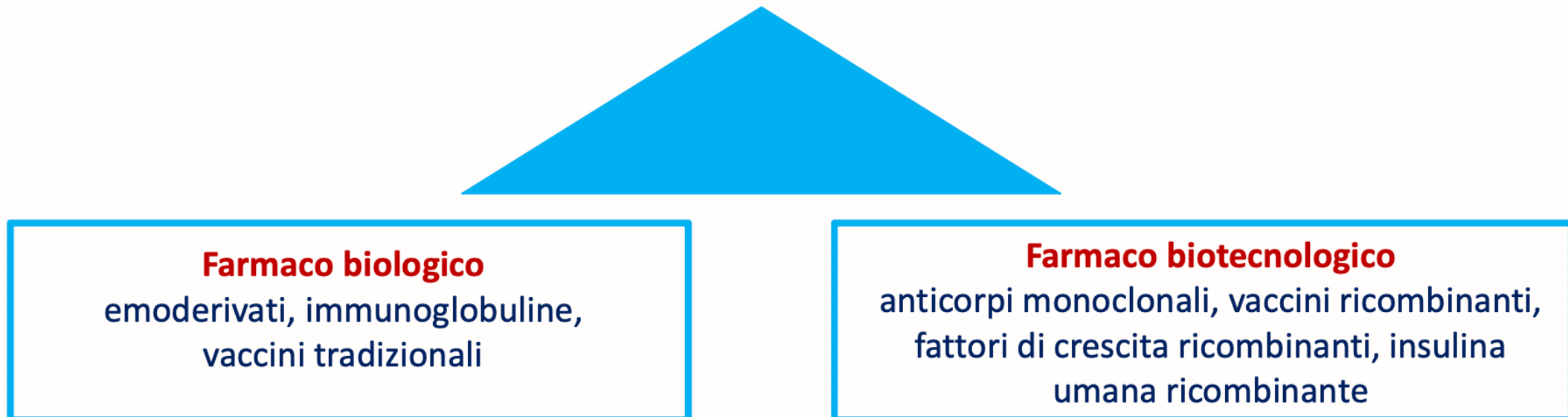


Da uno studio effettuato dal periodo anno 2019 - I semestre anno 2020 in Regione Campania dalla prof.ssa Capuano et al. è stato evidenziato che:

- ❖ da un totale di n. **9** schede segnalazione di sospetta reazione avversa, **4** schede di segnalazione riportavano come farmaco sospetto **colecalfifero equivalente, di cui 1 sola grave**
- ❖ da un totale di n. **22** schede segnalazione di sospetta reazione avversa, **11** schede di segnalazione riportavano come farmaco sospetto **pantoprazolo equivalente, di cui 2 gravi**
- ❖ da un totale di n. **132** schede segnalazione di sospetta reazione avversa, **7** schede di segnalazione riportavano come farmaco sospetto **atorvastatina equivalente, di cui 6 gravi**
- ❖ da un totale di n. **21** schede segnalazione di sospetta reazione avversa, **21** schede di segnalazione riportavano come farmaco sospetto **atorvastatina equivalente, di cui 6 gravi**
- ❖ da un totale di n. **5** schede segnalazione di sospetta reazione avversa, **4** schede di segnalazione riportavano come farmaco sospetto **lansoprazolo equivalente, tutte e 4 non gravi**
- ❖ da un totale di n. **175** schede segnalazione di sospetta reazione avversa, **3** schede di segnalazione riportavano come farmaco sospetto **bisoprololo equivalente, tutte e 3 gravi**
- ❖ da un totale di n. **285** schede segnalazione di sospetta reazione avversa, **1** scheda di segnalazione riportavano come farmaco sospetto **ramipril equivalente, non grave**



Farmaco il cui principio attivo è rappresentato da **una sostanza** (generalmente una proteina ad alto peso molecolare) **prodotta naturalmente da un organismo vivente** (microrganismi o cellule animali) (**farmaco biologico propriamente** detto) oppure farmaco derivante da una sorgente biologica attraverso l'uso di tecniche, tra cui quella del DNA ricombinante (**farmaci biotecnologici**).





- ❖ Si definiscono biosimilari quei **farmaci biologici/biotecnologici** il cui **principio attivo è analogo, ma non identico** per caratterizzazione e produzione, a quello del **medicinale di riferimento**.
- ❖ Con il termine **biosimilare** viene quindi indicato un farmaco **simile** ad un farmaco biologico già autorizzato all'immissione in commercio e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale.
- ❖ Il **biosimilare e il suo prodotto di riferimento**, essendo ottenuti mediante **processi produttivi inevitabilmente differenti**, **non possono essere identici**, ma devono essere **simili in termini di qualità, efficacia e sicurezza**.



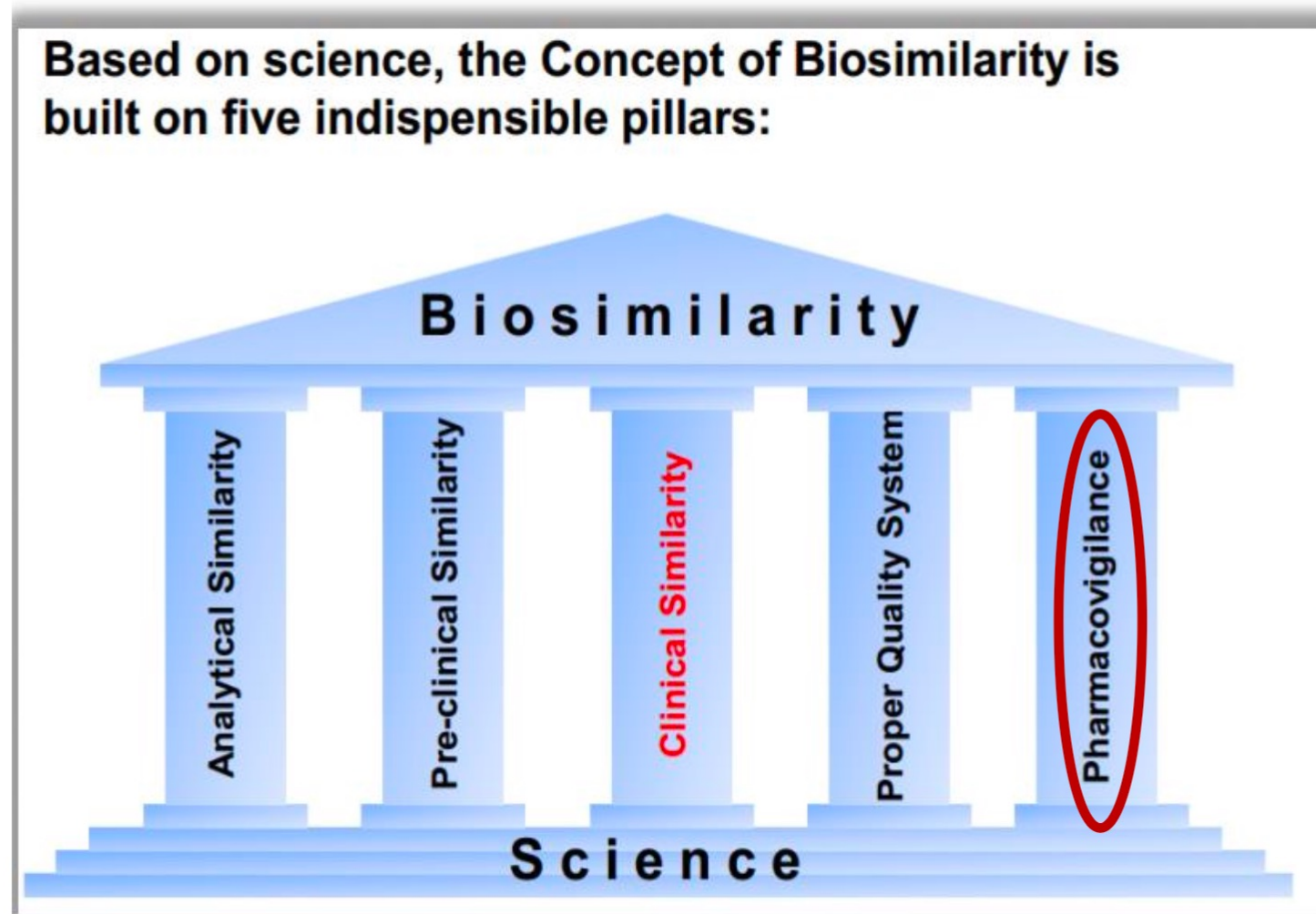
- ❖ Il biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante processi produttivi inevitabilmente differenti, **non possono essere identici**, ma devono essere **simili in termini di qualità, efficacia e sicurezza**.
- ❖ In virtù delle differenze che si riscontrano nei processi produttivi, ***biosimilare non è sinonimo di bioequivalente***
- ❖ Pertanto, la **sostituzione automatica**, che potrebbe essere applicata ai generici, **non può essere estesa anche ai biosimilari**.
- ❖ Come per la prescrizione, anche la sostituzione di un prodotto biologico/biotecnologico con un altro deve essere autorizzata del medico.



Insieme di una serie di **procedure di confronto tra il farmaco biosimilare e il suo prodotto di riferimento** che iniziano dagli studi di **qualità (comparabilità chimico-fisica e biologica)**, proseguono con la **valutazione della comparabilità non clinica (studi non clinici comparativi)** e con quella **clinica (studi clinici di fase I e III volti alla valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo gli studi di immunogenicità)**.



Lo scopo dell'esercizio di comparabilità è dimostrare che il farmaco biosimilare non presenti alcuna differenza clinica significativa rispetto al prodotto di riferimento





**DATI RELATIVI
ALLA
QUALITÀ**

La qualità dei farmaci biosimilari deve soddisfare gli stessi requisiti e standard del prodotto di riferimento. Il dossier di registrazione include tutti i dati necessari a stabilire la qualità del prodotto, compresi:

- Definizione e descrizione del processo di fabbricazione, dei test di controllo e degli standard previsti
- Dati sulla consistenza della fabbricazione (controllo di qualità del processo)
- Dati sui test analitici (struttura molecolare; attività e profilo di purezza/impurezza)
- Dati sulla stabilità del prodotto

La maggior parte dei dati di cui sopra va presentata come valutazione dettagliata della comparabilità con il prodotto di riferimento.

**DATI NON
CLINICI**

Il dossier di registrazione per i farmaci biosimilari include di solito dati non clinici comparativi.

La quantità di dati non clinici necessari dipende dal prodotto, e viene stabilita caso per caso.

Di solito sono inclusi i seguenti studi non clinici:

- Uno studio tossicologico a dose ripetuta a breve termine (tipicamente 4 settimane)
- Studi farmacocinetici / farmacodinamici in un opportuno modello animale
- Test di tolleranza locale

DATI CLINICI

Il dossier di registrazione per un farmaco biosimilare include di solito dati clinici, che riassumono i risultati degli studi clinici condotti in pazienti e volontari sani con il prodotto biosimilare. Nella maggior parte dei casi vengono condotti approfonditi studi comparativi, spesso su svariate centinaia di pazienti.

Le aziende che richiedono un'autorizzazione all'immissione in commercio devono presentare tutti i risultati delle sperimentazioni effettuate, sia quelli positivi sia quelli negativi. Sono richiesti anche dati immunologici.

**FARMACO-
VIGILANZA**

Assieme al dossier deve essere presentato un Piano di gestione del rischio (RMP) ossia una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio previsto dall'azienda. Il Piano di gestione del rischio descrive le informazioni note in merito alla sicurezza del medicinale e illustra i modi in cui il produttore monitorerà ulteriormente e colmerà eventuali lacune delle conoscenze, note o potenziali, oltre a tutte le misure necessarie per prevenire o limitare al minimo eventuali possibili rischi del medicinale. Il Piano di gestione del rischio include anche la descrizione del sistema di farmacovigilanza di routine, che richiede la presentazione di Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).

**Dati richiesti per
una domanda di
autorizzazione
all'immissione in
commercio**





Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci biosimilari secondo la nuova normativa europea



I medicinali biologici e i biosimilari rappresentano una “priorità” per le attività di farmacovigilanza

Per i farmaci biologici/biotecnologici sarebbe auspicabile avere la **tracciabilità dei singoli eventi avversi potenzialmente associati ai vari prodotti originator o biosimilari.**



Il **“Product-level traceability”** rappresenta oggi l’obiettivo principale della **Farmacovigilanza dei farmaci biologici/biotecnologici**. La problematica è come raggiungere questo obiettivo tra i diversi sistemi di Farmacovigilanza.

Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci biosimilari secondo la nuova normativa europea



I **medicinali biologici e i biosimilari** vengono inclusi in una specifica lista di prodotti soggetti a **monitoraggio addizionale**. La Direttiva 2010/84/EU prevede, inoltre, che i medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale debbano riportare un triangolo nero capovolto ▼ nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo.

La medesima Direttiva dispone che l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere subordinata alla condizione di eseguire **studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES)**.



- Limite dell'esperienza pre-marketing
- Rischi aggiuntivi associati alle caratteristiche intrinseche dei farmaci biologici
- Utilizzo cronico della maggior parte di tali farmaci (*long-term safety*)



INTENSA E CONTINUA ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA

Segnalazioni di sospette reazioni avverse da biosimilari



Nelle segnalazioni di ADR relative a tutti i farmaci biologici, l'identificazione esatta del medicinale è particolarmente importante. La legislazione europea richiede che ogni segnalazione di reazione avversa di un medicinale biologico debba includere la denominazione (INN seguito dal manufacturer) e il numero di lotto del medicinale. In questo modo è possibile collegare, senza equivoci, una sospetta reazione avversa al medicinale che l'ha provocata.



Figura 1.9.11 Confronto internazionale della distribuzione percentuale dei consumi dei farmaci biosimilari 2022

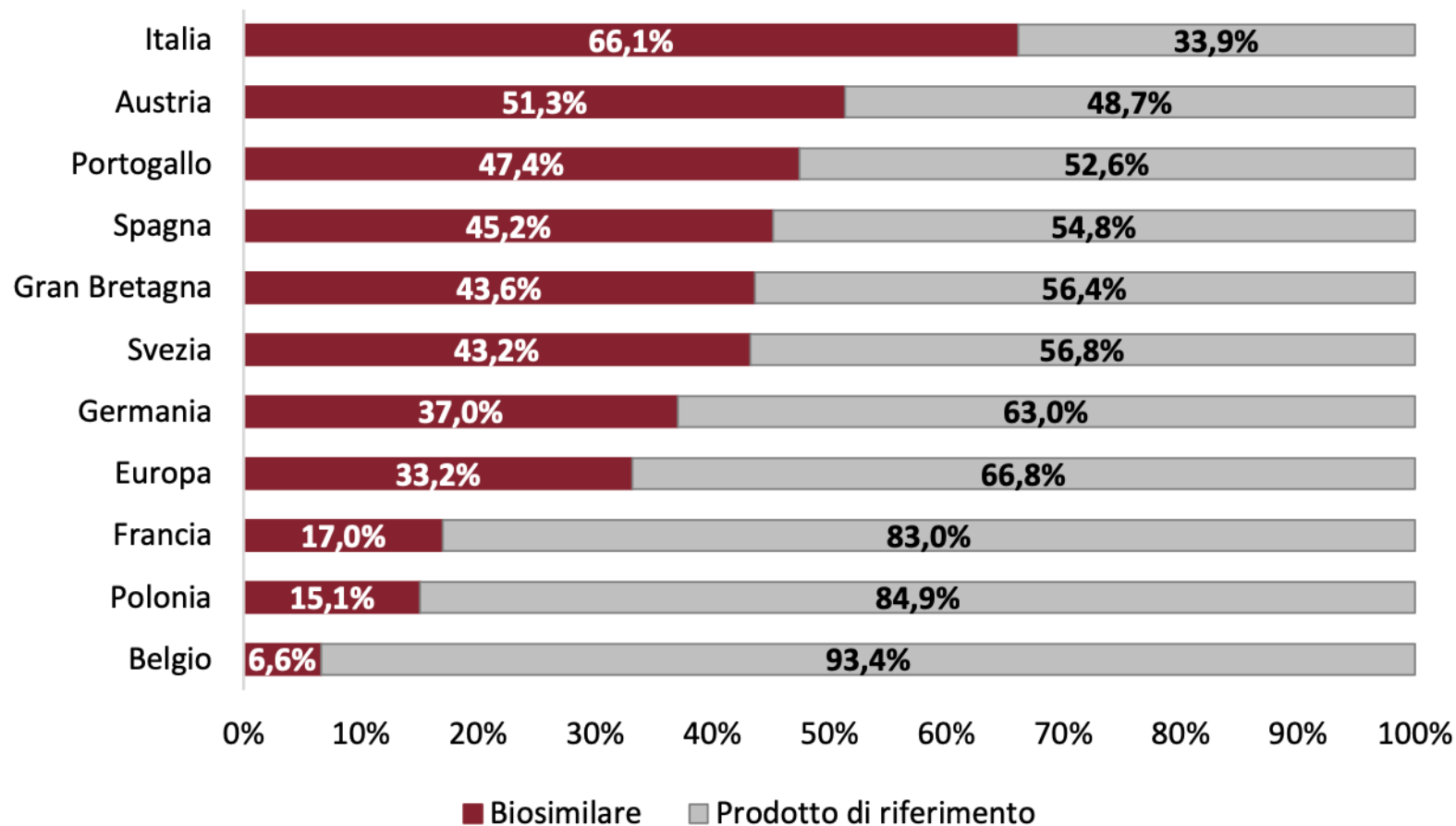




Tabella 1.9.19 Distribuzione percentuale dei consumi (Standard Units) dei biosimilari per Paese e molecola

| Molecole | Italia | Austria | Belgio | Francia | Germania | Polonia | Portogallo | Spagna | Svezia | Gran Bretagna | Europa |
|-------------------|--------|---------|--------|---------|----------|---------|------------|--------|--------|---------------|--------|
| adalimumab | 81% | 19% | 31% | 45% | 76% | 99% | 65% | 66% | 88% | 86% | 63% |
| bevacizumab | 91% | 97% | 34% | 97% | 85% | 96% | 76% | 81% | 79% | 22% | 81% |
| eparine basso PM | 77% | 60% | 4% | 7% | 46% | 0% | 59% | 51% | 0% | 70% | 39% |
| epoetina | 94% | 67% | 4% | 63% | 94% | 100% | 93% | 92% | 98% | 13% | 87% |
| etanercept | 76% | 26% | 27% | 48% | 79% | 79% | 52% | 52% | 85% | 85% | 60% |
| filgrastim | 98% | 100% | 29% | 97% | 84% | 99% | 95% | 96% | 97% | 100% | 94% |
| follitropina | 55% | 40% | 76% | 68% | 63% | 76% | 70% | 75% | 55% | 49% | 45% |
| infliximab | 95% | 94% | 55% | 83% | 80% | 100% | 89% | 82% | 94% | 97% | 81% |
| insulina aspart | 1% | | | 2% | 1% | 14% | | | 5% | 0% | 3% |
| insulina glargine | 30% | 34% | 7% | 42% | 26% | 44% | 21% | 33% | 55% | 20% | 24% |
| insulina lispro | 12% | 0% | | | 10% | 56% | | | 52% | 1% | 10% |
| pegfilgrastim | 86% | 49% | 24% | 80% | 54% | 100% | 99% | 90% | 99% | 95% | 73% |
| rituximab | 91% | 92% | 27% | 87% | 86% | 99% | 77% | 89% | 91% | 95% | 87% |
| somatropina | 21% | 35% | 41% | 38% | 34% | 99% | 61% | 11% | 30% | 29% | 26% |
| teriparatide | 70% | 74% | | 48% | 43% | | 7% | 52% | 67% | 91% | 52% |
| trastuzumab | 86% | 82% | 13% | 48% | 63% | 46% | 56% | 77% | 89% | 41% | 55% |

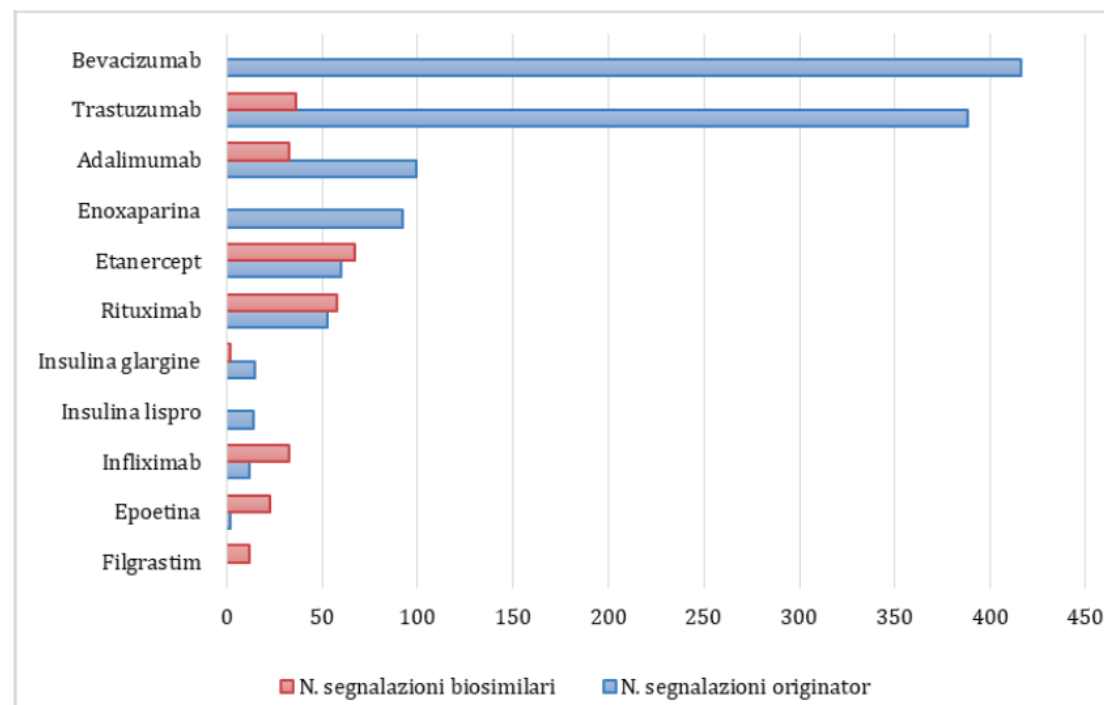


Dall'**agosto 2017 all'agosto 2020** sono state raccolte in Regione Campania **1.415** schede di segnalazione riferite ai farmaci biologici/biotecnologici (sottoposti a monitoraggio) riportati in Tabella. In particolare, di tali schede di segnalazione, 1.151 hanno riportato come sospetto un farmaco biologico/biotecnologico originator e **264 hanno riportato come sospetto un farmaco biosimilare**

| Biotechologico | Originator | Biosimilare |
|-------------------|--------------|---|
| Epoetina | Eprex® | Binocrit®, Retacrit® |
| Filgrastim | Granulokine® | Zarzio®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Nivestim® |
| Insulina glargine | Lantus® | Abasaglar®, Semglee® |
| Insulina lispro | Humalog® | Insulina Lispro Sanofi® |
| Etanercept | Enbrel® | Benepali®, Erelzi® |
| Infliximab | Remicade® | Zessly®, Remsima®, Inflectra®, Flixabi® |
| Adalimumab | Humira® | Amgevita®, Imraldi® |
| Rituximab | Mabthera® | Rixathon®, Riximyo®, Truxima® |
| Trastuzumab | Herceptin® | Ontruzant®, Herzuma®, Kanjinti® |
| Bevacizumab | Avastin® | Mvasi®, Zirabev® |
| Enoxaparina | Clexane® | Inhixa®, Enoxaparina Rovi® |

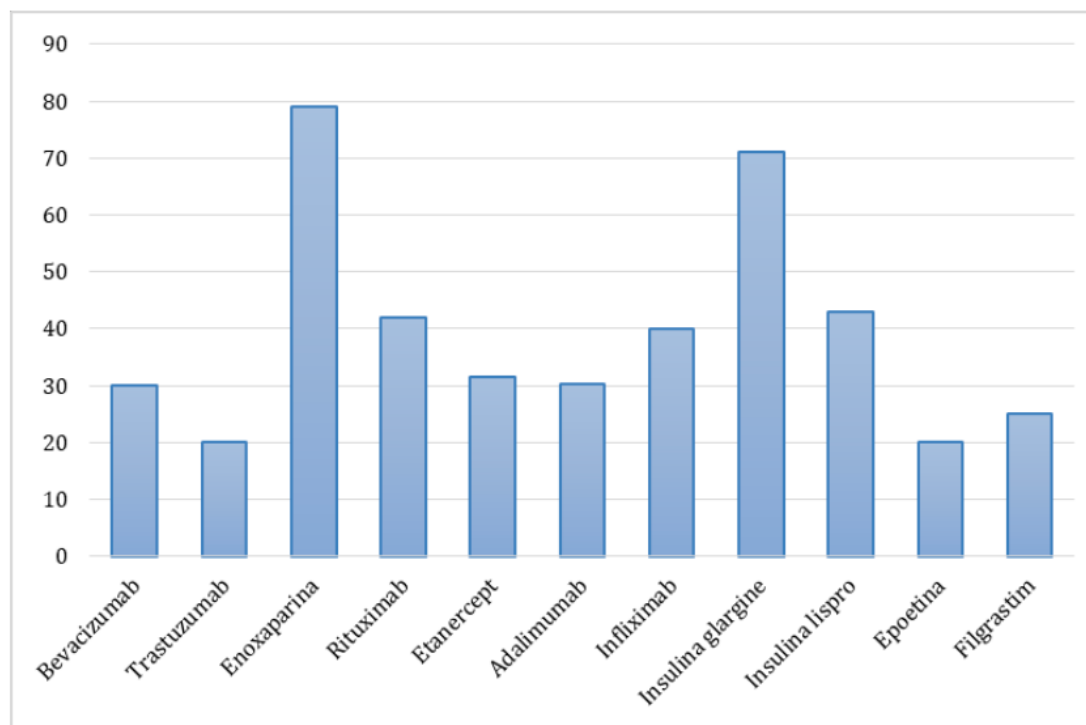


I principi attivi più segnalati sono stati **bevacizumab, trastuzumab, adalimumab, etanercept e rituximab**, per i quali sono state raccolte **oltre 100 schede di segnalazione ciascuno**. Analizzando la quota di segnalazioni relative ai **farmaci originator e biosimilari**, si evidenzia che **non vi sono differenze numeriche sostanziali per quel che concerne le segnalazioni di sospetta ADR riferite a etanercept e rituximab** (circa il 50% delle schede di segnalazione ha riportato come sospetto l'originator e il 50% il biosimilare). **Per tutti gli altri principi attivi, la maggior parte delle segnalazioni riporta come sospetto un originator, fatta eccezione per infliximab, epoetina e filgrastim per i quali il numero delle segnalazioni riferite ai rispettivi biosimilari risulta superiore**





Per quel che concerne la **gravità** delle ADR segnalate, per tutti i farmaci è risultata maggiore la percentuale delle **ADR non gravi**, fatta eccezione per l'enoxaparina sodica e l'insulina glargine, per le quali la percentuale di ADR gravi sul totale delle ADR segnalate è stata, rispettivamente, pari al **79% e 71%**





What is Pharmacovigilance





Grazie a voi per l'attenzione...

**e grazie alla prof.ssa Annalisa Capuano
e ai dirigenti AIFA per il supporto di
conoscenze e iconografico**