

# **Farmacovigilanza: Monitoraggio della sicurezza dei farmaci**

## **Introduzione**

La farmacovigilanza (PV) è il monitoraggio dell'utilizzo di farmaci per rilevare esiti negativi o "eventi avversi". Una definizione più formale è la seguente: "la scienza e la pratica relative a rilevamento, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti indesiderati o di qualsiasi altro problema connesso al farmaco". L'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS) ha organizzato un Programma sul Monitoraggio Internazionale dei Farmaci in risposta alla tragedia del talidomide verificatasi nel 1961.

L'azienda che detiene l'autorizzazione all'immissione in commercio per un farmaco, vale a dire il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Marketing Authorisation Holder, MAH), ha l'obbligo legale di raccogliere continuamente i dati e garantire la farmacovigilanza. I dati devono essere trasmessi alle autorità entro un periodo di tempo ben definito, inoltre qualsiasi perplessità riguardo al bilancio rischi-benefici deve essere immediatamente portata alla loro attenzione. Se è necessario, le autorità possono richiedere ulteriori approfondimenti, tra cui l'esecuzione di studi formali. Esistono procedure di regolamentazione per i processi di aggiornamento delle informazioni relative al prodotto e l'implementazione di altre misure di sicurezza.

## **Elementi di base della**

# farmacovigilanza: finalità e ambito

Le attività della farmacovigilanza sono finalizzate a:

- migliorare le cure e la sicurezza per il paziente in relazione all'utilizzo di farmaci e a qualsiasi intervento medico,
- migliorare la salute pubblica in relazione all'utilizzo di farmaci,
- contribuire alla valutazione di beneficio, danno, efficacia e rischio dei farmaci, e
- promuovere la comprensione, la formazione e l'addestramento clinico nella farmacovigilanza.

L'ambito delle attività della farmacovigilanza comprende:

- Prodotti medicinali a piccole molecole, generalmente derivate da sintesi chimica
- Farmaci fitoterapici e integratori alimentari
- Farmaci tradizionali e complementari
- Prodotti ematici
- Medicinali biologici (farmaci derivati da fonti biologiche o cellule vive, come gli antigeni o i vaccini)
- Dispositivi medici
- Farmaci contraffatti o di qualità scadente

## Bilancio rischi-benefici

I farmaci possono influire sull'organismo in varie forme impreviste e dannose. Tali effetti, chiamati reazioni avverse, rappresentano i rischi dei farmaci (vedere la sezione "Eventi avversi" di seguito). Quando un nuovo farmaco ottiene l'autorizzazione all'immissione in commercio, è stato studiato e i dati hanno portato alla conclusione che i benefici di quel prodotto medicinale sono superiori ai rischi (stato di pre-immissione in commercio). Tuttavia, una volta che il farmaco

ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (stato di post-immissione in commercio), verrà utilizzato nei normali ambiti terapeutici, per un gran numero di pazienti, i quali possono differire dalla popolazione dello studio (che è stata selezionata in base a criteri definiti) ad esempio per età, o per il fatto di essere affetti anche da altre patologie. Inoltre, gli effetti collaterali rari appaiono evidenti solo dopo lunghi periodi di utilizzo, mentre gli studi clinici sono condotti su un arco temporale limitato. Pertanto è importante identificare nel più breve tempo possibile eventuali rischi nuovi o modificati presentati da un determinato farmaco, adottando poi misure atte a ridurre il rischio e promuoverne un utilizzo sicuro ed efficace.

## Eventi avversi

Un evento avverso (EA) è qualsiasi episodio negativo o dannoso che si verifica in un paziente trattato con un prodotto medicinale, indipendentemente dal fatto che tale episodio sia associato o meno a quel prodotto. Un EA non ha necessariamente un rapporto causale con la terapia seguita. Alcuni esempi di EA sono:

- Sospette interazioni con altri farmaci (interazioni farmaco-farmaco),
- Abuso di farmaci,
- Errori di terapia (come l'assunzione di dosi eccessive del farmaco),
- Reclami tecnici relativi al prodotto,
- Eventi conseguenti a un sovradosaggio,
- Mancato conseguimento dell'effetto terapeutico atteso,
- Peggioramento della patologia dopo l'utilizzo di un prodotto e
- Difetti alla nascita e altri eventi a seguito dell'utilizzo del prodotto in gravidanza.

Un evento avverso grave (serious adverse event, SAE) può

comportare:

- La morte,
- Un pericolo di vita immediato,
- Il ricovero ospedaliero o il prolungamento della degenza ospedaliera,
- Una disabilità significativa o persistente,
- Un difetto alla nascita o un'anomalia congenita, **oppure**
- Qualsiasi evento medico importante tale da mettere a repentaglio il paziente o da rendere necessari uno o più interventi per prevenire uno degli esiti di cui sopra.

## **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I rapporti di aggiornamento sulla sicurezza dello sviluppo (Periodic Safety Update Reports, PSUR) sono documenti di farmacovigilanza volti a fornire una valutazione del bilancio rischi-benefici di un prodotto medicinale. I PSUR devono essere presentati da un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a scadenze predefinite durante la fase di post-autorizzazione. Presentano un'analisi globale, concisa e critica del bilancio rischi-benefici di un prodotto medicinale, tenendo conto di informazioni nuove o emergenti nel contesto delle informazioni cumulative globali sul farmaco. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) conserva e aggiorna un elenco delle date di riferimento dell'Unione Europea (elenco EURD) e della frequenza di presentazione dei PSUR per le sostanze attive contenute nei prodotti medicinali nell'ambito dell'Unione Europea. L'EMA effettua singole valutazioni dei relativi PSUR per i prodotti medicinali che contengono le stesse sostanze attive o eventuali combinazioni di sostanze attive.

# **Rapporti di aggiornamento sulla sicurezza dello sviluppo (Development Safety Update Reports, DSUR)**

I Rapporti periodici sulla sicurezza dello sviluppo (Development Safety Update Reports, DSUR) sono documenti volti a rappresentare uno standard comune per il reporting periodico sui prodotti medicinali in fase di sviluppo (tra cui i farmaci già in commercio che vengono sottoposti a ulteriori studi). Il loro obiettivo principale è quello di presentare una revisione annuale globale e una valutazione delle informazioni sullo studio pertinenti, raccolte durante il periodo del reporting, per garantire agli enti normativi che gli sponsor stiano adeguatamente monitorando e valutando l'evoluzione del profilo di sicurezza dei prodotti medicinali sperimentali. È importante inoltre informare gli enti normativi e le altre parti interessate (come i comitati etici) in merito ai risultati di tali analisi e metterli al corrente delle misure proposte o che verranno adottate per affrontare i problemi relativi alla sicurezza.

# **Studi di efficacia post-autorizzazione (PAES)**

Sebbene il punto di interesse focale della farmacovigilanza sia la sicurezza del prodotto medicinale, qualsiasi nuova informazione ricevuta o nuovi segnali di farmacovigilanza rilevati possono produrre un impatto potenziale sulla valutazione globale del prodotto e in particolare sul relativo bilancio rischi-benefici. Secondo i rapporti della nuova legislazione farmaceutica nel settore della farmacovigilanza, gli studi di efficacia post-autorizzazione (PAES) e gli studi di sicurezza post-autorizzazione (PASS) possono essere

orientati a raccogliere dati per consentire la valutazione dell'efficacia o della sicurezza dei prodotti medicinali per uso umano nella pratica medica quotidiana.

I PAES si possono rendere necessari se, al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, vengono identificate eventuali perplessità relativamente agli aspetti dell'efficacia del prodotto medicinale che possono essere risolte unicamente dopo l'immissione in commercio del prodotto medicinale stesso. I PAES possono essere necessari se le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indicano che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa. I PAES sono intesi a fornire alle autorità competenti e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio le informazioni necessarie per integrare le evidenze iniziali o verificare se l'autorizzazione all'immissione in commercio debba essere mantenuta nella forma in cui è stata concessa, modificata o persino ritirata sulla base dei nuovi dati generati dallo studio.

## **Studi di sicurezza post-autorizzazione (PASS)**

Uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS) viene definito come un studio relativo a un prodotto medicinale, condotto allo scopo di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio di sicurezza, confermare il profilo di sicurezza del prodotto medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione del rischio. Un PASS può essere avviato, gestito o finanziato volontariamente da un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ovvero a seguito di un obbligo imposto da un'autorità competente.

# Audizioni pubbliche

Un'audizione pubblica è un forum a cui il pubblico viene invitato per esprimere le proprie opinioni, condotto sulla base di un insieme di domande prestabilite, in merito a questioni legate alla sicurezza di un determinato prodotto medicinale, principio attivo o classe terapeutica, tenendo conto al contempo degli effetti terapeutici di tali prodotti.

Le audizioni pubbliche offrono al Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), che è il comitato dell'EMA responsabile della valutazione e del controllo delle questioni legate alla sicurezza per i farmaci destinati a soggetti umani, un'opportunità di ascoltare il parere del pubblico e tenerne conto nell'elaborazione della sua opinione. Questo risulta di particolare rilevanza quando è necessario considerare le opzioni in termini di misure regolamentari e attività di gestione del rischio in un più ampio contesto relativo alla salute pubblica. Le audizioni pubbliche possono arricchire il dibattito con diversi nuovi elementi.

Lo scopo principale di un'audizione pubblica è quello di ascoltare i pareri sull'accettabilità dei rischi associati al prodotto medicinale, al principio attivo o alla classe terapeutica in questione, in particolare in relazione agli effetti terapeutici, nonché a eventuali alternative terapeutiche disponibili. Le audizioni pubbliche hanno inoltre lo scopo di sollecitare suggerimenti e raccomandazioni in merito a fattibilità e accettabilità della gestione e delle attività di minimizzazione del rischio.

Le audizioni pubbliche sono aperte a tutti i membri del pubblico. Il PRAC può invitare i rappresentanti dei pazienti, i consumatori, i professionisti sanitari o i ricercatori con esperienza specifica in relazione al farmaco o ai farmaci in questione. Anche i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno l'opportunità di esporre il proprio parere

ai partecipanti all'audizione pubblica.

## Ulteriori risorse

- Organizzazione mondiale della sanità (2002). *L'importanza della farmacovigilanza: monitoraggio sulla sicurezza di prodotti medicinali*. Ginevra: Organizzazione mondiale della sanità. Scaricato il 14 settembre 2015 da <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493>

## Allegati

- Introduzione alla farmacovigilanza: monitoraggio della sicurezza dei farmaci  
Size: 352,843 bytes, Format: .pptx  
Un'introduzione ad ambito, scopi e storia della farmacovigilanza.
- Aspetti della farmacovigilanza: Rapporto di aggiornamento sulla sicurezza dello sviluppo (Development Safety Update Report, DSUR)  
Size: 360,608 bytes, Format: .pptx  
Informazioni su definizione, scopi e ambito dei Rapporti di aggiornamento sulla sicurezza dello sviluppo (Development Safety Update Reports, DSUR).
- Aspetti della farmacovigilanza: Studi di efficacia post-autorizzazione (PAES)  
Size: 362,175 bytes, Format: .pptx  
Ulteriori informazioni sulla definizione, gli scopi e l'ambito degli Studi di efficacia post-autorizzazione

(Post-Authorisation Efficacy Studies, PAES).

- Aspetti della farmacovigilanza: audizioni pubbliche

Size: 405,860 bytes, Format: .pptx

Per saperne di più sugli scopi e i processi decisionali che stanno dietro alle audizioni pubbliche, come pure in che modo intervenire alle stesse e prendervi parte.

A2-5.20-v1.2