



UNIVERSITA' DEGLI STUDI
DELLA **BASILICATA**

FARMACOVIGILANZA

Unibas_CdL Medicina e Chirurgia 3° Anno
Docente: Dott.ssa E.Ravaioli

Programma

- Che cos è la Farmacovigilanza
- Storia della farmacovigilanza – Nascita degli Enti
- Adverse Drug Reactions e loro classificazione
- Sistema Nazionale Farmacovigilanza - AIFA
- Normativa di Farmacovigilanza
- Gestione del rischio
- Comunicazione del rischio
- Casi studio

ITER SVILUPPO E APPROVAZIONE FARMACO



UNIVERSITA' DEGLI STUDI
DELLA BASILICATA

Per far sì che un nuovo farmaco o una terapia divengano di uso generale, è necessario un rigoroso iter di sperimentazione. Si tratta di esperimenti programmati, che hanno lo scopo di valutare il trattamento più appropriato di pazienti affetti da una determinata condizione.

Sperimentazione pre-clinica e sperimentazione clinica

La sperimentazione pre-clinica

Questa fase della sperimentazione è utile per osservare come si comporta e qual è il livello di tossicità della molecola su un organismo vivente complesso: qual è la via di somministrazione, come viene assorbita e successivamente eliminata.

Inizialmente sono eseguiti gli studi “in vitro” al fine di comprendere le caratteristiche della sostanza da cui si ritiene di poter ricavare un farmaco. La sostanza viene messa in provetta insieme a colture cellulari o a microrganismi e sottoposta a una serie di test, eseguiti in laboratori altamente specializzati.

Soltanto quando si è appurato in laboratorio che la molecola possiede potenziali effetti terapeutici si può passare alla sperimentazione sugli animali. Gli studi “in vivo” hanno lo scopo di verificare se l'efficacia della sostanza attiva dimostrata in vitro viene confermata in specifici modelli animali di malattie umane. Tali studi hanno anche lo scopo di fornire dati preliminari sul comportamento della molecola sperimentale una volta presente nell'organismo in termini di assorbimento, distribuzione all'interno dei tessuti, metabolismo ed escrezione (farmacocinetica) e di dimostrare l'effettiva sicurezza prima di iniziare la sperimentazione nell'uomo (tossicologia).

Unibas_CdL Medicina e Chirurgia 3° Anno
Docente: Dott.ssa E.Ravaioli

La sperimentazione clinica

Tale iter è rappresentato da una serie di passaggi obbligatori: ovvero gli stadi successivi che compongono la sperimentazione clinica e permettono di affrontare e risolvere incognite riguardanti la sicurezza (tossicità, tollerabilità), la posologia (dose e via di somministrazione) e, l'utilità clinica, inclusi i vantaggi rispetto ad eventuali farmaci già in commercio per le stesse indicazioni terapeutiche, del nuovo farmaco.

Si parla di studi clinici di fase I, II e III, definiti studi pre-registrativi. Questi vengono utilizzati per richiedere alle autorità competenti la registrazione del nuovo farmaco, ossia l'autorizzazione alla commercializzazione ed alla prescrizione, o l'autorizzazione all'utilizzo per nuove indicazioni terapeutiche se il farmaco è già in commercio.

Studi di fase 1: Con lo studio di fase 1 ha inizio la sperimentazione del principio attivo sull'uomo che ha lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale.

Questi studi sono condotti in pochi centri selezionati su un numero limitato di volontari sani per i quali è documentata l'assenza la non predisposizione a malattie. L'obiettivo principale è la valutazione dei potenziali **effetti collaterali** che possono essere attesi, in base ai risultati delle precedenti sperimentazioni sugli animali e la valutazione della modalità di azione e distribuzione del farmaco nell'organismo. I volontari vengono divisi in più gruppi, ciascuno dei quali riceve una diversa dose di farmaco, per valutare gli eventuali effetti indesiderati della sostanza in relazione alla quantità somministrata. Se l'oggetto della sperimentazione sono gravi patologie, questi studi possono essere condotti direttamente su pazienti che ne sono affetti e per i quali il farmaco è stato pensato. Se il farmaco dimostra di avere un livello di tossicità accettabile rispetto al beneficio previsto (il cosiddetto profilo beneficio/rischio), può passare alle successive fasi della sperimentazione.

Studi di fase 2: inizia a essere indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco, cioè la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi desiderati. Questa fase serve inoltre a comprendere quale sarà la dose migliore da sperimentare nelle fasi successive, e determinare l'effetto del farmaco in relazione ad alcuni parametri (come, ad esempio, la pressione sanguigna) considerati indicatori della salute del paziente. Negli studi di fase 2 la sostanza è somministrata a soggetti volontari affetti dalla patologia per cui il farmaco è stato pensato.

I soggetti "arruolati" per lo studio vengono generalmente divisi in più gruppi, a ciascuno dei quali è somministrata una dose differente del farmaco e, quando eticamente possibile, un placebo (una sostanza priva di efficacia terapeutica). Per evitare che la somministrazione del placebo influenzi le aspettative dei partecipanti, le valutazioni dei parametri di attività e sicurezza sono condotte senza che paziente (studio in cieco singolo), o medico e paziente (studio in doppio cieco), conoscano il tipo di trattamento ricevuto o somministrato.

Questa fase dura circa un paio d'anni ed è utile a dimostrare la non tossicità e l'attività del nuovo principio attivo sperimentale.

Lo **studio di fase 3** serve a determinare quanto è efficace il farmaco, se ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio e qual è il rapporto tra rischio e beneficio. In questo caso i pazienti “arruolati” sono centinaia o migliaia.

L'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza è confrontata con un placebo, con altri farmaci già in uso o con nessun trattamento.

La tipologia di studio di riferimento in questa fase è lo studio clinico controllato randomizzato. Si tratta di un tipo di studio in cui ai pazienti viene assegnato casualmente (random) il nuovo principio attivo o un farmaco di controllo (in genere il trattamento standard usato per la patologia oggetto della ricerca) ed è molto affidabile nel definire l'efficacia di un medicinale. Infatti, l'attribuzione casuale del nuovo farmaco o del farmaco di controllo garantisce che i due gruppi siano simili per tutte le caratteristiche salvo che per il medicinale assunto. Dunque, alla fine della sperimentazione, sarà possibile attribuire ogni differenza nella salute dei partecipanti esclusivamente al trattamento e non a errori o al caso.

Durante questa fase vengono controllate con molta attenzione l'insorgenza, la frequenza e gravità degli effetti indesiderati. La durata della somministrazione del farmaco è variabile a seconda degli obiettivi che la sperimentazione si pone, ma in genere dura mesi. Il periodo di monitoraggio degli effetti del farmaco è invece spesso più lungo, arrivando in qualche caso a 3-5 anni.

Autorizzazione EMA (European Medicines Agency). I dati di tutte le fasi precedenti e i risultati degli studi clinici vengono presentati all'autorità di regolamentazione competente. Se le autorità decidono che il nuovo farmaco è efficace, sicuro e incontra gli standard di qualità, viene rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio o di licenza.

Autorizzazione AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Successivamente all'autorizzazione da parte dell'EMA, l'Agenzia Italiana del farmaco opera le sue valutazioni fornendo le indicazioni specifiche per l'utilizzo di quel determinato farmaco.

Enti locali. L'iter di approvazione che porta le terapie alle persone si conclude solo quando anche le singole regioni ed in alcuni casi le singole ASL inseriscono nei loro prontuari il nuovo farmaco.

La fase 4 è la fase di **farmacovigilanza** in cui il farmaco è comunque in commercio. Continuano gli studi sui pazienti attraverso le segnalazioni per approfondire le conoscenze sull'efficacia e sicurezza e sull'incidenza delle reazioni avverse.

Il termine farmacovigilanza deriva dalle parole greche e latine pharmakon, ovvero sostanza medicinale e vigilia, ovvero vegliare. La farmacovigilanza, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è “la disciplina e l'insieme di attività volte all'individuazione, valutazione e prevenzione di effetti avversi correlati all'utilizzo dei farmaci”. con l'obiettivo di migliorare la **sicurezza** e l'**efficacia** dei trattamenti farmacologici.

OBIETTIVI PRINCIPALI

- Monitorare la sicurezza dei farmaci.
- Identificare nuovi rischi.
- Valutare i benefici e i rischi dei farmaci.
- Prevenire danni ai pazienti

La farmacovigilanza è parte integrante del ciclo di vita di un farmaco, dal suo sviluppo alla commercializzazione, e continua anche dopo la sua immissione sul mercato.

Le norme relative alla FV sono necessarie per la salvaguardia della salute pubblica al fine di prevenire, rilevare e valutare gli eventi avversi negativi dei medicinali per uso umano immessi in commercio, dato che il profilo di sicurezza completo dei medicinali per uso umano può essere noto solo dopo la loro immissione in commercio

Quando nasce la farmacovigilanza?

La farmacovigilanza nasce nel 1961 in Gran Bretagna, quando, in seguito alla somministrazione di Talidomide alle donne in gravidanza, si manifestarono numerosi episodi di malformazioni fetali.

Questo evento cruciale segnò l'avvio dell'attività di sorveglianza sui farmaci, ma numerosi sono stati i casi di reazioni sospette precedenti che hanno condotto a questa attività per come la conosciamo oggi.

Il primo avvenne nel 1848.

1848 – Cloroformio

La storia della farmacovigilanza ha origini nel 1848, quando in Gran Bretagna si verificarono una serie di decessi sospetti durante operazioni in cui veniva somministrato ai pazienti il cloroformio come anestetico.

Il cloroformio venne utilizzato come anestetizzante a partire dal 1847. L'anno seguente una ragazza di soli 15 anni morì in seguito alla sua assunzione. Questo tragico evento suscitò preoccupazione spingendo il Lancet Journal a istituire una commissione e a sollecitare i medici inglesi a segnalare casi simili. Si aprì dunque un dibattito sulla sicurezza delle procedure anestetiche e in seguito a varie segnalazioni, il farmaco cessò di essere utilizzato come anestetico nel 1976. Questo episodio rappresentò il primo passo verso l'istituzione di procedure di sicurezza farmacologica.

1937 – Sulfanilamide

Un altro punto di svolta avvenne negli Stati Uniti nel 1937, quando 107 persone, tra cui 76 neonati, persero la vita a causa di una nuova formulazione liquida di Sulfanilamide (antibiotico sintetico) contenente come diluente il solvente il Dietilglicole, causa delle reazioni fatali. Attualmente, questo componente è noto per la sua elevata tossicità ed è utilizzato come liquido antigelo nei motori delle vetture. Questa tragedia evidenziò l'importanza di garantire la sicurezza non solo del principio attivo, ma anche degli eccipienti che compongono il farmaco.

1961 – Talidomide

L'evento decisivo per la nascita della farmacovigilanza si verificò nel 1961 quando l'uso della Talidomide in gravidanza causò un aumento del 20% di malformazioni congenite nei neonati. Il farmaco venne sperimentato per due anni su 300 pazienti, senza rilevare particolari effetti collaterali. Considerato dunque sicuro venne commercializzato a partire dal 1957 in oltre 50 Paesi. La Talidomide veniva utilizzata soprattutto come sedativo, **antiemetico** ed ipnotico nelle donne in gravidanza. La sua somministrazione causò una grave anomalia nello sviluppo del feto: i neonati avevano gravi deformità degli arti, soprattutto quelli superiori, come l'assenza (amelia) o la riduzione delle ossa (focomelia). Circa 10.000/20.000 bambini subirono uno sviluppo incompleto.

Il “padre” del farmaco, Heinrich Mueckter, non aveva buoni precedenti: durante la seconda guerra mondiale aveva lavorato come medico militare presso l’Istituto di ricerca per il tifo e le malattie virali a Cracovia, allora diretto dalle forze armate hitleriane. Al processo di Norimberga, l’istituto era stato accusato di aver compiuto esperimenti sui deportati di Buchenwald, e di aver causato con certezza la morte di almeno nove prigionieri. In questi processi furono condannati solo i medici dei quali si poteva dimostrare una diretta azione nei confronti dei prigionieri, per cui il dott. Mueckter, come molti dei suoi colleghi, fu assolto.

Divenne il direttore della Chemie Grünenthal, una piccola azienda farmaceutica che stava sviluppando una nuova molecola, la talidomide, come antinfluenzale, dal nome di Grippex.

Successivamente fu trovato un “target” migliore per il farmaco, quando si vide che induceva il sonno: gli fu cambiato il nome in Contergan, nell’autunno del 1957, e fu indicato soprattutto come sonnifero: veniva venduto senza ricetta medica, perché, a differenza dei barbiturici, allora farmaci di riferimento per l’insonnia, non poteva essere usato a scopo suicida. Utilizzato poi, anche come antiemetico nelle donne in gravidanza

La talidomide ebbe una incredibile fortuna: le vendite in Germania andarono a gonfie vele e il farmaco fu registrato in 47 paesi di cui 11 europei, tra cui l'Italia. Inoltre il farmaco fu registrato in 7 paesi africani, 17 asiatici, 11 tra Nord e Sud America. Le vendite in Germania, dove il farmaco era venduto anche per essere usato nei neonati e nei bambini come sciroppo al sapore di lampone, passarono da 33 kg di sostanza nel 1957, a 728 kg nel 1958, a 3800 nel 1959 fino a 14.500 nel 1960.

Ci furono anche dei paesi che rifiutarono di registrare il farmaco, tra cui gli Stati Uniti e la Germania Est.

Negli Stati Uniti una giovane farmacista, Frances Oldham Kelsey, in servizio presso la Food and Drug Administration da circa un mese, fu incaricata, nel settembre 1960, della pratica di autorizzazione all'immissione in commercio negli USA. La dottoressa non era convinta degli studi su animali che erano stati presentati, che riteneva descritti superficialmente, con pochi casi seguiti per troppo poco tempo.

L'11 maggio 1961 la Kelsey informò l'azienda che il dossier non era adeguato e che se questa desiderava immettere sul mercato il prodotto doveva effettuare ulteriori studi. Il farmaco non fu quindi registrato e nel marzo 1962, quando gli effetti della talidomide erano evidenti in Europa, l'azienda ritirò la domanda di registrazione.

Per la sua azione la dottoressa Frances Oldham Kelsey fu insignita dal Presidente JF Kennedy dell' Award for Distinguished Civilian Service, la maggiore onorificenza che può essere assegnata ad un civile. Premiando la dottoressa, il presidente Kennedy disse: ***“La sua eccezionale capacità di giudizio, nel valutare la sicurezza dei nuovi farmaci, ha evitato agli Stati Uniti la tragedia delle deformità alla nascita. Con la sua capacità e la fiducia nelle sue decisioni professionali, ha dato uno straordinario contributo alla protezione della salute degli americani”***. Ciononostante negli Stati Uniti ci furono comunque alcuni casi, legati alla somministrazione di farmaco comprato all'estero, o all'uso di campioni da parte dei medici.

In Europa

Anche l'Azienda di Stato della Germania Est rifiutò la registrazione della talidomide, ma, secondo la sua prassi, non diede nessuna spiegazione del rifiuto.

Nei primi anni della commercializzazione la Grünenthal, che produceva la talidomide, ricevette circa 150 segnalazioni di neuropatia, che valutò come di cattiva qualità, tanto che solo un terzo dei casi fu ritenuto attendibile. Dal 1960 iniziarono i sospetti sul rischio di malformazioni: alcuni Centri di neonatologia erano seriamente preoccupati dall'aumento di casi di focomelia in Germania e pubblicarono i loro dati su riviste scientifiche.

Nel 1961, segnalazioni su possibili correlazioni tra Talidomide e malformazioni congenite furono pubblicate sulla rivista scientifica Lancet. La svolta avvenne con la lettera del Dottor William Griffith McBride nel dicembre dello stesso anno, in cui suggeriva una connessione tra le malformazioni congenite e l'assunzione del farmaco e rendendo pubblici i primi casi di anomalie fetale legate alla Talidomide. Questa può considerarsi come l'inizio delle segnalazioni spontanee. Si consolidò dunque l'ipotesi della correlazione tra le malformazioni e l'assunzione del farmaco, che venne ritirato dal commercio.

Ma la storia della talidomide non finisce qui. Negli anni '90 fu dimostrata l'efficacia del farmaco nei pazienti con mieloma multiplo, e il farmaco venne usato “per uso compassionevole”.



Il ritorno in commercio

Il 16 aprile 2008 la Commissione Europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, valida in tutta l'Unione Europea, per Thalidomide Celgene con indicazione al trattamento del mieloma multiplo. Thalidomide Celgene, disponibile in Italia da maggio 2009, ha una potente azione “teratogena” e va prescritto e dispensato attenendosi ad un programma specifico volto ad evitare l'esposizione del feto al medicinale. Le severe condizioni previste al fine di evitare l'instaurazione di una gravidanza e l'esposizione del feto alla talidomide devono essere osservate da tutti i pazienti, uomini e donne, e talidomide non va mai usato nei seguenti gruppi di pazienti:

- donne gravide;
- donne potenzialmente fertili, a meno che non adottino tutte le misure necessarie per escludere l'esistenza di una gravidanza all'inizio della terapia e per evitare l'instaurazione di una gravidanza durante la terapia o subito dopo la sua conclusione;
- pazienti che non sono in grado di seguire o di adottare i metodi contraccettivi richiesti.

Il farmaco è risultato efficace anche nella lebbra, ed è stato estesamente usato, soprattutto in Brasile, che lo produce a basso costo

L'uso in popolazioni molto povere, poco alfabetizzate, con pazienti spesso giovani senza programmi di prevenzione del rischio teratogeno, ha portato ad un'altra epidemia di focomelia in Brasile, causata da ignoranza del rischio, da vendita illegale del farmaco, passaggio del farmaco da pazienti a cui era stato prescritto ad altri cui non lo era, ecc.

Un cenno va riservato alle migliaia di bambini che nacquero focomelici, tra il 1957 e il 1961. Alcuni vennero sottratti alle famiglie dagli ospedali e inviati in orfanotrofi, altri furono rifiutati dalle famiglie, altri ancora furono adottati da nuovi genitori. Da 50 anni le associazioni delle vittime della focomelia si battono per un giusto risarcimento da parte dell'azienda farmaceutica. In Italia si calcola che ci siano state alcune centinaia di casi, ma non esiste un registro nazionale. La legge finanziaria 2008 ha riconosciuto il diritto all'indennizzo dei soggetti affetti da sindrome da talidomide nati negli anni dal 1959 al 1965.



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 (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

Questo evento nella storia della farmacovigilanza segnò il passaggio da attività occasionale a processo sistematico, organizzato e regolamentato.

Sull'onda dell'emozione del disastro della talidomide e con l'obiettivo di rendere il monitoraggio della sicurezza dei farmaci più incisivo, negli anni successivi i vari Stati europei misero in piedi strutture di farmacovigilanza, con la creazione di schede nazionali di segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, e di registri: nascono le agenzie regolatorie sui medicinali.

Il 16 aprile 2008 la Commissione Europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, valida in tutta l'Unione Europea, per Thalidomide Celgene con indicazione al trattamento del mieloma multiplo. Thalidomide Celgene, un medicinale contenente il principio attivo talidomide, può essere utilizzato, in associazione a melfalan e prednisone, nei pazienti mai trattati in precedenza per questa malattia e di età superiore ai 65 anni, e nei pazienti di età inferiore qualora questi non possano essere trattati con chemioterapia ad alte dosi. Poiché il numero di pazienti affetti dal mieloma multiplo è basso, la malattia è considerata “rara” e Thalidomide Celgene è stato designato come “medicinale orfano”.

STORIA DELLA FARMACOVIGILANZA: NASCITA DEGLI EVENTI



Nel 1938 negli Stati Uniti venne istituita la Food, Drug and Cosmetic Act (FFDCA, FDCA, or FD&C), un insieme di leggi per inscrivere la Food and Drug Administration (FDA) (istituita nel 1906) alla supervisione sulla sicurezza di alimenti, farmaci, dispositivi medici e cosmetici, gettando le basi della legislazione farmaceutica.

Nel 1948 venne fondata l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) con sede a Ginevra per centralizzare a livello mondiale le questioni sanitarie.

Nel 1962, successivamente all'incidente legato alla Talidomide, negli Stati Uniti furono introdotti gli emendamenti Harris-Kefauver, i quali prescissero la necessità di condurre studi pre-clinici obbligatori.

Solo dopo la valutazione dei risultati di tali studi era consentito avviare la fase di sperimentazione clinica sull'uomo. Inoltre, l'autorizzazione alla commercializzazione dipendeva dai dati ottenuti nelle tre fasi della sperimentazione clinica.

Dopo la commercializzazione i farmaci erano sottoposti a sorveglianza post-marketing.

Nel Regno Unito, **nel 1964**, fu introdotta la Yellow Card, il primo modulo di segnalazione di reazioni avverse da parte dei medici.

L'OMS, **nel 1968**, promosse il Programme on International Drug Monitoring (PIDM), un programma di monitoraggio internazionale dei farmaci volto a centralizzare i dati mondiali sulle reazioni avverse.

Vennero inizialmente coinvolti 10 Stati: Australia, Canada, Cecoslovacchia, Irlanda, Paesi Bassi, Germania, Nuova Zelanda, Svezia, Regno Unito, Usa (l'Italia aderì nel 1975).

Il programma risultò fin da subito efficace: l'anno seguente emerse che il Clioquinolo, un farmaco antitomico, causava neurite ottica retrobulbare nei Paesi asiatici rivelando una suscettibilità etnica ai farmaci e ai loro effetti avversi.

Inoltre, nel 1971 emerse che il Dietilstilbestrolo, un estrogeno di origine sintetica, che veniva somministrato a partire dagli anni '40 a donne incinte per prevenire aborti spontanei e per alleviare le nausea, causava tumori genitali nelle figlie delle donne esposte a tale sostanza durante la gravidanza.

Per la farmacovigilanza significava apprendere che gli effetti avversi dei farmaci possono verificarsi a distanza di anni o addirittura nella generazione seguente.

In quello stesso anno, l'OMS creò il database mondiale delle segnalazioni localizzato a **Uppsala**, in Svezia.

Nel 1973, la Francia inaugurò i primi sei centri di sorveglianza ospedaliera, dove fu formalmente adottato il termine farmacovigilanza.

Nel 1995, venne fondata l'Agencia Europea per i Medicinali (EMA): è l'organizzazione dell'Unione Europea responsabile della valutazione e supervisione dei medicinali. Gestisce il sistema di monitoraggio dei medicinali a livello europeo e promuove la farmacovigilanza in tutta la UE.

L'EMA ha il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) che è il comitato incaricato di valutare i rischi associati ai farmaci e proporre azioni correttive, come modifiche delle etichette o ritiro dal mercato.

Nel 2001 fu implementata Eudravigilance la banca dati europea per la gestione delle segnalazioni.

In Italia, nel 2001 venne creata la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) per raccogliere le segnalazioni di reazioni avverse a livello nazionale e nel 2003 nasce l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA).

Normativa internazionale e ruolo dell'OMS



A livello internazionale, la Farmacovigilanza è regolamentata principalmente attraverso l'**Organizzazione Mondiale della Sanità** che ha sviluppato il programma **Uppsala** per raccogliere e analizzare i dati relativi agli effetti indesiderati dei farmaci provenienti da tutto il mondo.

Sistema globale di segnalazione degli eventi avversi: l'OMS gestisce il sistema **VigiBase**, che raccoglie dati dalle segnalazioni provenienti dai vari paesi

Buone pratiche di Farmacovigilanza (GVP): forniscono linee guida su come i paesi membri dovrebbero organizzare e gestire la Farmacovigilanza.

Normativa Europea

A livello europeo, la Farmacovigilanza è regolamentata da una serie di direttive emanate dalla UE. L'EMA gioca un ruolo centrale in questo sistema, supervisionando l'intero processo

Regolamento (CE) 726/2004 e Direttiva 2001/83/CE: regolamenti chiave che stabiliscono le normative relative alla sorveglianza pos- marketing dei farmaci. Essi delineano l'obbligo per i titolari all'immissione in commercio (AIC) di raccogliere, analizzare e gestire le segnalazioni di eventi avversi.

Regolamento (UE) n. 1235/2010: questo regolamento ha aggiornato le normative di farmacovigilanza a livello europeo, con la particolare attenzione all'introduzione di misure più rigorose per la raccolta dei dati sugli effetti indesiderati e per il monitoraggio dei rischi a lungo termine.

Normativa Nazionale

In Italia, l'**Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)** è l'autorità responsabile della Farmacovigilanza e della supervisione dei farmaci. L'AIFA agisce in conformità alle normative europee, ma applica anche regolamenti specifici per il territorio italiano.

- **Legge 94/1998:** Regola la Farmacovigilanza in Italia, in particolare la raccolta, l'analisi e la gestione delle segnalazioni di eventi avversi.
- **Decreto legislativo 219/2006:** Attua la direttiva europea 2001/83/CE e regola l'immissione in commercio, la distribuzione e il monitoraggio dei farmaci.
- **Rete Nazionale di Farmacovigilanza:** sistema di segnalazione, tramite il portale AIFA Farmacovigilanza, che consente ai professionisti sanitari e ai cittadini di segnalare eventi avversi. Questo sistema è collegato al database europeo, contribuendo così a una rete di monitoraggio integrata a livello continentale.

1848 - USA_ Decessi sospetti in seguito all'utilizzo del Cloroformio come anestetizzante

1937 - USA_ Decessi in seguito alla somministrazione del diluente Dietilglicole

1938 – USA_ Istituzione nella Food, Drug and Cosmetic Act per istituire FDA del controllo della sicurezza dei farmaci

1948 – Worldwide_ Istituzione dell'OMS per centralizzare a livello mondiale le questioni di sanità

1961 – Malformazioni fetali in seguito all'assunzione di talidomide in gravidanza. Inizio delle segnalazioni spontanee

1962 – USA_ Emanati gli emendamenti di Harris-Kefauver con i quali viene imposto di condurre gli studi preclinici

1964 - Gran Bretagna_ introduzione della Yellow Card, modulo di segnalazione spontanea

1968 – USA_ introdotto il Programme on International Drug Monitoring per centralizzare i dati

1971 – Svezia_ OMS introduce il database mondiale delle segnalazioni

1973 – Francia – Nascono i primi centri di farmacovigilanza ospedaliera

1978 – Svezia_ Formazione centro di monitoraggio Uppsala da parte di OMS

1995 – Europa_ Fondazione di EMA, l'Ente Europeo per la valutazione dei medicinali

2001 – Europa_ Implemento EudraVigilance, database europeo delle segnalazioni

2003 – Italia_ Nascita AIFA, ente pubblico nazionale che regola i farmaci ad uso umano

2012 – Viene istituito il PRAC, un comitato europeo per la valutazione e il monitoraggio della sicurezza dei farmaci.

Perchè è importante la Farmacovigilanza

Prevenzione dei rischi:

Ogni anno, eventi avversi da farmaci causano **danni significativi** alla salute pubblica.

La farmacovigilanza permette di identificare tempestivamente i **rischi** associati a farmaci e di intervenire per ridurli.

Contributo alla salute pubblica:

La farmacovigilanza è essenziale per migliorare la **sicurezza** dei farmaci e garantire che i benefici superino i rischi.

Fornisce dati utili per modificare le indicazioni, dosaggi, e controindicazioni dei farmaci.

Integrazione con le decisioni cliniche:

I medici e altri operatori sanitari possono prendere decisioni informate e personalizzate sulla **somministrazione dei farmaci**, basandosi su dati reali di farmacovigilanza.

Gli obiettivi della farmacovigilanza

Raccolta e analisi dei dati:

Segnalazioni di eventi avversi da professionisti sanitari e pazienti.

Studi post-marketing (fase IV) per raccogliere dati sui farmaci dopo la commercializzazione.

Identificazione di nuove reazioni avverse:

Scoprire effetti indesiderati che potrebbero non essere emersi nelle fasi di sperimentazione clinica.

Valutazione del rapporto beneficio/rischio:

Analizzare se i benefici del farmaco giustificano i rischi e se è necessario modificare l'autorizzazione del farmaco (etichette, limitazioni, sospensione).

Promozione dell'uso sicuro dei farmaci:

Migliorare la consapevolezza sulla sicurezza dei farmaci tra i professionisti sanitari e i pazienti.

La farmacovigilanza passiva

In Italia normalmente si effettua la cosiddetta “farmacovigilanza passiva”. In pratica, chiunque ritenga di aver subito un effetto collaterale in seguito all’assunzione di un farmaco può segnalarlo autonomamente o attraverso il proprio medico ad Aifa.

Un accurato sistema di segnalazione può fornire segnali di allarme precoci e contribuire a fornire un cospicuo numero di evidenze relative alla tollerabilità dei farmaci, tale da spingere le autorità a prendere decisioni regolatorie. La grande forza della segnalazione spontanea è che funziona per tutti i farmaci e per tutta la loro vita, è un metodo conveniente di rilevare ADR rare

La farmacovigilanza attiva

Uno dei compiti che la legge ha affidato ad AIFA, infatti, consiste nel promuovere e coordinare, anche in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, studi e ricerche di “farmacovigilanza attiva”. Le campagne di farmacovigilanza attiva prevedono che alcune persone che assumono un determinato farmaco vengano seguite per un certo periodo di tempo e monitorate attentamente.

Si è visto che, quando ciò accade, le reazioni avverse che vengono annotate sono molte di più di quelle che arrivano alla Rete Nazionale attraverso le segnalazioni spontanee.

Le Fonti di Dati per la Farmacovigilanza

Segnalazioni spontanee:

Le segnalazioni da parte di professionisti sanitari e pazienti sono fondamentali per raccogliere informazioni sugli eventi avversi. Tuttavia, ci può essere un **problema di sottosegnalazione**.

Studi clinici:

I dati degli studi clinici, sebbene siano utili, spesso non riflettono la diversità della popolazione generale e potrebbero non identificare eventi rari o effetti che si manifestano solo nel lungo periodo.

Registri e cohort studies:

Gli studi di coorte e i registri di pazienti forniscono dati utili per monitorare l'efficacia e la sicurezza di un farmaco in contesti reali.

Big Data:

L'uso dei **Big Data** (da cartelle cliniche elettroniche, database farmaceutici, social media) sta emergendo come una nuova fonte di informazione per la farmacovigilanza.

Il Processo di Farmacovigilanza

Segnalazione: Raccolta delle segnalazioni di eventi avversi.

Analisi dei dati: Esame delle segnalazioni per identificare segnali di rischio.

Valutazione del rischio: Determinare la gravità, la probabilità e l'impatto del rischio.

Gestione del rischio: Implementazione di misure per minimizzare o eliminare il rischio (modifiche al dosaggio, alla prescrizione, o al farmaco stesso).

Comunicazione del rischio: Diffusione delle informazioni relative al rischio attraverso avvisi, aggiornamenti etichettature, e campagne educative.

Chi Sono gli Attori della Farmacovigilanza

Agenzie regolatorie (EMA, FDA, AIFA): Responsabili della sorveglianza e dell'approvazione dei farmaci.

Industria farmaceutica: È obbligata a raccogliere, monitorare e comunicare i dati sugli effetti avversi.

Professionisti sanitari (medici, farmacisti, infermieri): Devono segnalare gli eventi avversi e monitorare i pazienti.

Pazienti: Possono segnalare direttamente eventi avversi attraverso sistemi di segnalazione nazionale.