



I radiofarmaci e la farmacovigilanza

Maria Cristina Piattella

20/06/2020

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarietà di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Maria Cristina Piattella**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

I Radiofarmaci e la Farmacovigilanza

In Europa i radiofarmaci sono considerati medicinali dal 1989, per le loro caratteristiche sono sottoposti a una doppia regolamentazione. Il monitoraggio degli eventi avversi legati alla radioattività, che viene effettuato dalla radioprotezione:

- della popolazione per esposizioni mediche (D.Lgs. 187/2000)
- dei lavoratori esposti (D.Lgs 230/95 e successive modifiche)

Il monitoraggio degli eventi avversi indotti dal ligando farmacologico rientra nelle attività di farmacovigilanza ed è svolto dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e dall'EMA (European Medicine Agency).

Cos'è la farmacovigilanza ?

La farmacovigilanza è l'insieme delle attività che contribuiscono alla tutela della salute pubblica. Esse i sono finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, per assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

Si applica **all'intero ciclo di vita di un farmaco** sia allo stadio pre-autorizzativo che a quello post-autorizzativo

World Health Organisation, 2002

Principali riferimenti normativi

Europei

- Regolamento 1235/2010/EU (02 luglio 2012)
- Direttiva 2010/84/EU (21 luglio 2012)
- Regolamento di esecuzione (UE) 520/2012 (10 luglio 2012)

Nazionali

- DM 12/12/2003 - scheda di segnalazione di ADR per farmaci e vaccini
- Dlvo 219/2006 - codice comunitario concernente i medicinali per uso umano
- Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 che recepisce le direttive europee sulla Farmacovigilanza

Talidomide

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 anti-emetic 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.

* * * In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ('Distaval') with harmful effects on the foetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.

McBride WG. The Lancet 1961(Dec.16);278:1358

1960: utilizzato come sedativo, anti-nausea e ipnotico, rivolto in particolar modo alle donne in gravidanza



In totale: > di 200,000 casi

Risultati diretti del disastro talidomide

- USA: 1962 amendment to Federal Food, Drug & Cosmetic Act required both safety & efficacy data before authorisation
- EU: EC Directive 65/65
- UK: 1964 Yellow card scheme
- WHO: 1968 Programme for International Drug Monitoring

Talidomide

Oggi: la talidomide e i suoi derivati lenalidomide e pomalidomide, sono autorizzati, in associazione (melfalan e prednisone; bortezomib e desametasone), in prima o seconda linea nel trattamento del mieloma multiplo.

Vengono prescritti e dispensanti in conformità al Programma di Prevenzione della Gravidanza

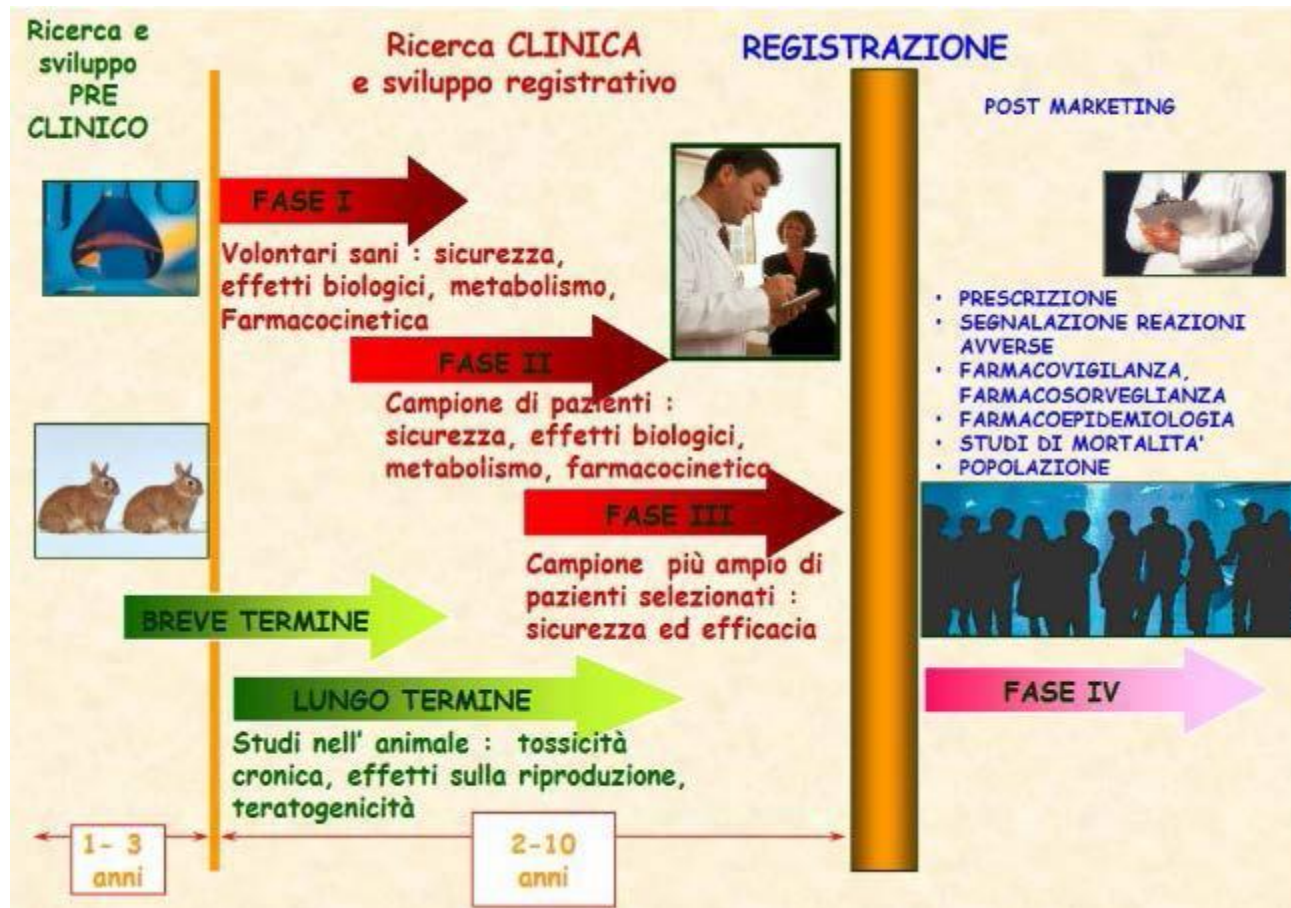
Controindicazioni

Donne in gravidanza

Donne potenzialmente fertili a meno che non vengano soddisfatte tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza

Pazienti di sesso maschile che non sono in grado di seguire o di adottare i metodi contraccettivi richiesti

Fasi di sviluppo di un farmaco



•TIPO DI STUDIO	OBIETTIVI	SU CHI?
•Fase preclinica	studio del meccanismo di azione	esperimenti in vitro e su animali
•Fase I	studio della farmacocinetica, farmacodinamica, tollerabilità preliminare	volontari sani, pazienti selezionati (circa 10)
•Fase II	studio della attività e della sicurezza, rapporto dose/risposta, pianificazione di studi più estesi	numero limitato di pazienti selezionati, spesso in stadio avanzato di malattia (10-30)
•Fase III	studio dell'efficacia e delle reazioni avverse (rapporto sicurezza/efficacia), valore terapeutico relativo/assoluto; condizioni dello studio più possibile vicine a quelle delle normali condizioni d'uso	gruppi di pazienti più numerosi, possibilmente diversificati (più di 100)
•Fase IV	utilizzazione del farmaco, efficacia e tossicità dopo l'immissione in commercio del farmaco	popolazione generale che utilizza il farmaco

Vigilanza post-marketing, perché ?

Trial clinici vs Realtà clinica

Sperimentazioni cliniche pre-marketing

Numero limitato di pazienti

Durata limitata e stabilita

Pazienti selezionati
(sesso, età, patologie...)

Centri specializzati

Pratica medica quotidiana

Numero illimitato di pazienti

Durata variabile (illimitata)

Pazienti non selezionati "non
sorvegliati"

Patologie multiple

Politerapia

Monitoraggio post-marketing della sicurezza

Al momento dell'autorizzazione di un farmaco le informazioni sulla sicurezza derivanti dagli studi clinici pre-autorizzativi sono limitate:

Il rapporto "beneficio/rischio" è ritenuto positivo per la popolazione target nelle specifiche indicazioni.

Molti dei **rischi** associati al medicinale saranno scoperti dopo l'autorizzazione sulla base di dati derivanti da diverse **fonti**.

Rischio

Il rischio connesso all'utilizzazione del medicinale:

- ogni rischio connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la salute pubblica;
- ogni rischio di effetti indesiderabili sull'ambiente

(Direttiva 2001/83 CE e successive modifiche - punto 28)

Beneficio/Rischio in Farmacovigilanza

Rapporto rischio/beneficio:

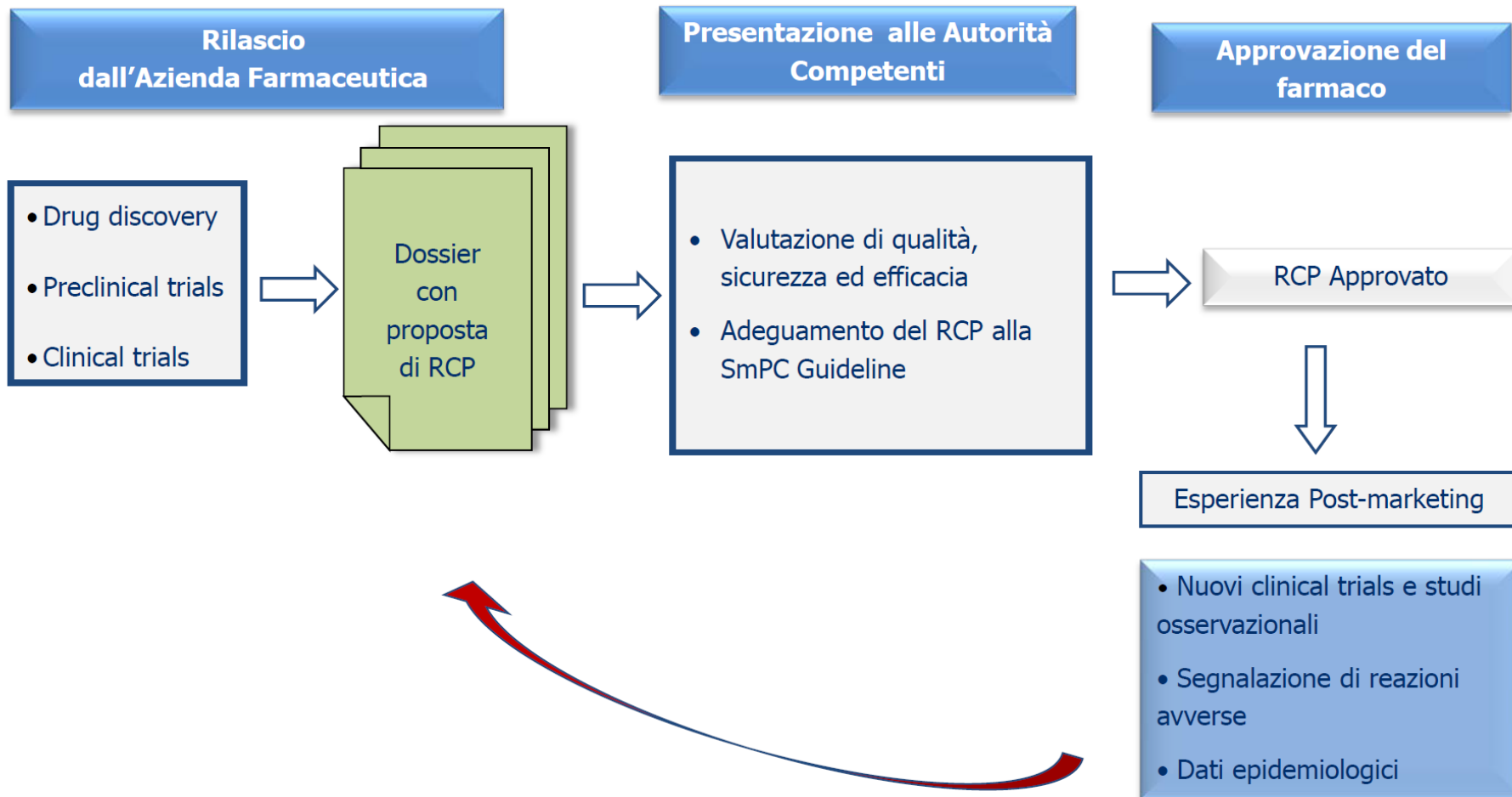
Risultato della valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale in relazione ai rischi

(Direttiva 2001/83 CE e successive modifiche - punto 28 bis)

Fonti dei dati dal post marketing

- segnalazioni di sospette reazioni avverse (spontanee e non)
- studi clinici post autorizzativi di sicurezza (PASS)
- studi di farmacoutilizzazione (DUS)
- letteratura scientifica
- rapporti periodici di sicurezza inviati dalle industrie farmaceutiche (PSUR)

L'AIFA promuove anche programmi e studi di farmacovigilanza attiva con l'obiettivo di aumentare le conoscenze sui medicinali e definire meglio la loro sicurezza d'uso, migliorare le modalità con cui vengono utilizzati, stabilire un profilo di sicurezza che meglio corrisponda alla reale pratica medica e descrivere in maniera più realistica le caratteristiche dei pazienti in trattamento.



I dati raccolti post-marketing inclusi nel dossier e valutati dalle Autorità competenti => aggiornamento Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Sistema di Farmacovigilanza

1 monitorare costantemente l'uso di medicinali, al fine di:

- identificare, nel più breve tempo possibile, eventuali reazioni avverse siano esse non note o con frequenza diversa o con gravità diversa
- identificare fattori di rischio predisponenti la comparsa di ADR nella popolazione
- stimare l'incidenza delle ADR
- verificare se il rapporto beneficio-rischio dei medicinali è ancora favorevole (come al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio)

Sistema di Farmacovigilanza

2. adottare opportune decisioni normative, con l'obiettivo di tutelare la salute pubblica
3. comunicare l'informazione a tutti gli operatori sanitari in modo da migliorare la pratica terapeutica

Sistema nazionale di farmacovigilanza

(Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015)

- Il sistema nazionale di farmacovigilanza è gestito dall'AIFA per lo svolgimento delle funzioni di farmacovigilanza a livello nazionale e per la partecipazione alle attività di farmacovigilanza dell'Unione europea. (Art 14 comma 1)
- AIFA sottopone il sistema di farmacovigilanza a verifiche regolari e riferisce i risultati alla Commissione europea entro il 21 settembre 2015 e, in seguito, ogni due anni. (Art. 14 comma 2)

Agenzia Europea Medicinali (EMA)
Stati Membri UE

Commissione Europea (CE)

Sistema nazionale di farmacovigilanza

(Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015)

- Le Regioni, singolarmente o di intesa tra loro, collaborano con l'AIFA nell'attività di farmacovigilanza.
- Le Regioni provvedono alla diffusione delle informazioni al personale sanitario ed alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza.
- Le Regioni collaborano inoltre a fornire dati sui consumi dei medicinali mediante programmi di monitoraggio. Laddove presenti i Centri Regionali di Farmacovigilanza operano in stretta collaborazione con AIFA. (Art 14 comma 4)

Sistema nazionale di farmacovigilanza

(Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015)



Le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati, i policlinici universitari pubblici e privati e le altre analoghe strutture sanitarie nominano una persona, con adeguata esperienza negli aspetti di farmacovigilanza, responsabile della farmacovigilanza. (Art. 22)

Compiti dei RFV Locali a livello delle strutture di competenza



Reazione avversa a Farmaco Adverse Drug Reaction (ADR)

"Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un farmaco"

Definizione indipendente dal tipo di uso del medicinale

Include anche le reazioni derivanti da:

- errore terapeutico
- abuso
- misuso
- uso off label
- sovradosaggio
- esposizione professionale

Direttiva 2010/84/EU

La sorveglianza delle reazioni avverse a farmaci (ADRs)

Strumento fondamentale per la definizione ed il monitoraggio del profilo di sicurezza di un farmaco nelle sue reali condizioni di impiego e in un numero sufficientemente elevato di pazienti

La sorveglianza delle reazioni avverse a farmaci (ADRs)

Frequenza di una ADR*

Molto frequente o comune	>10%	più di 1/10
Frequente o comune	1 %-10%	tra 1/10 e 1/100
Infrequente o non comune	0,1%-1%	tra 1/100 e 1/1000
Rara	0,01%-0,1%	tra 1/1000 e 1/10.000
Molto rara	0,001%-0,01%	tra 1/10.000 e 1/100.000
Rarissima	<0,001%	meno di 1/1.000.000

* Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs - Report of CIOMS Working Group III. Geneva, WHO, 1995. (Chapter 5, Good Safety Information Practices)

La sorveglianza delle reazioni avverse a farmaci (ADRs)

Una regola semplice: "legge del tre" o "legge di Hanley":
per avere una probabilità del 95% di osservare un determinato evento avverso è necessario trattare un numero di pazienti pari a tre volte la frequenza dell'evento stesso

5 Numbers of patients that need to be exposed to a medication to ensure that an adverse drug reaction has a 95% probability of being observed at least once

Frequency of adverse drug reaction	Minimum no. of patients required*
Very common ($\geq 10\%$)	29
Common ($1\% - < 10\%$)	299
Uncommon ($0.1\% - < 1\%$)	2 994
Rare ($0.01\% - < 0.1\%$)	29 956

* Number is based on the lower boundary of each category of frequency.

Tutte le seguenti segnalazioni italiane di sospette reazioni avverse devono essere gestite tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). La RNF è un NETWORK che collega 1372 utenti. E' attiva dal Novembre 2001.

- 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

Requisiti Minimi Per Una Segnalazione Validata

- paziente identificabile (iniziali, sesso, data di nascita o età)
- un farmaco/radiofarmaco sospetto
- una reazione avversa
- un segnalatore

36 ore per farmaci di origine biologica
(vaccini inclusi)
2 giorni per tutti gli altri farmaci

Gestione dei Follow-up

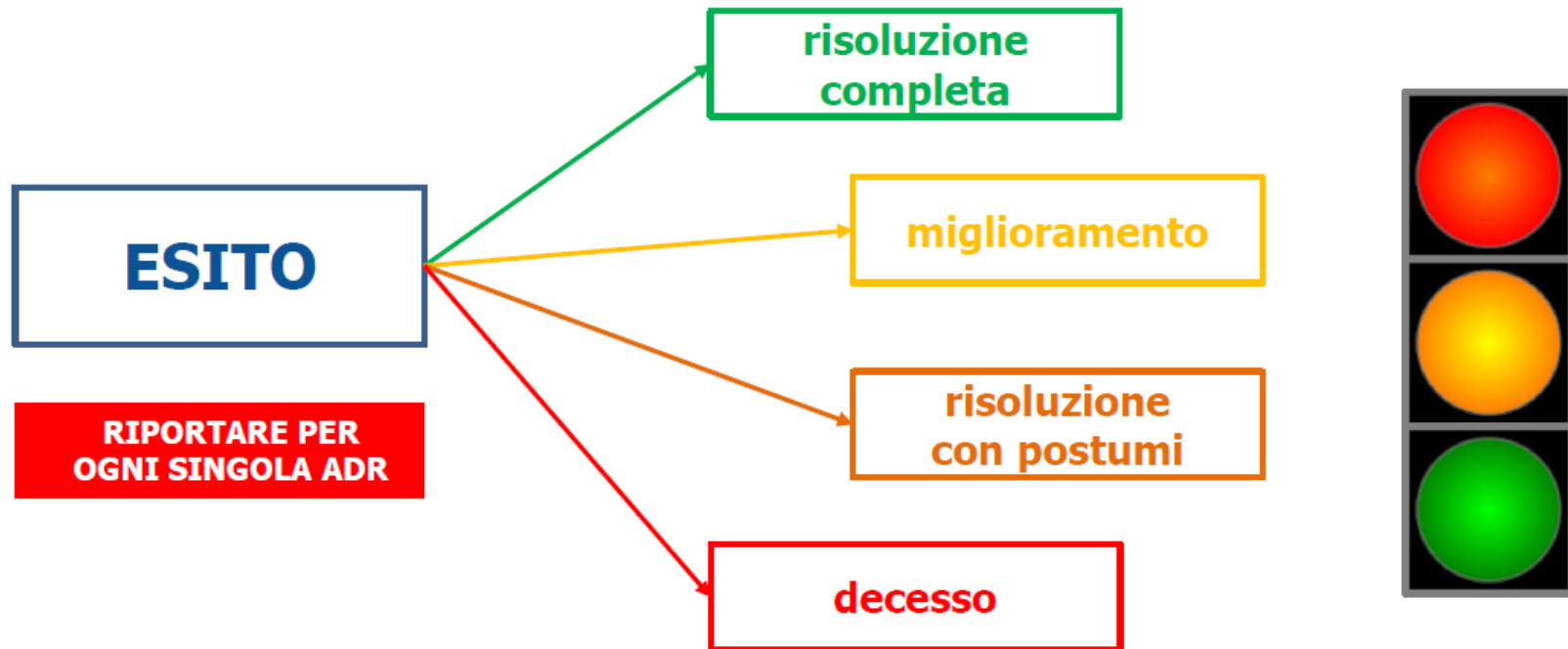
Follow-up di casi gravi
aggiornamento della scheda inserita in rete con i dati acquisiti

Numero di lotto per i medicinali biologici

Rispetto della privacy

Decessi
relazione clinica dettagliata entro sette giorni solari

(Art.22 comma 7)



se il paziente è deceduto per cause diverse dalla reazione avversa, l'informazione non va riportata nella sezione degli esiti ma nel campo ulteriori informazioni

I dati delle segnalazioni inserite in RNF sono resi disponibili al pubblico attraverso il sistema RAM



Home > Sicurezza dei farmaci > Sistema RAM

Il Sistema RAM

Il sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali) consente di accedere ai dati relativi alle segnalazioni registrate a partire dal 2002, organizzati per anno di inserimento nella Rete Nazionale e aggiornati con cadenza trimestrale.

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse costituiscono un'importante fonte di informazioni per le attività di farmacovigilanza, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso dei medicinali così da renderli più sicuri, a beneficio di tutti i pazienti.

1) Come fare la ricerca

- per nome commerciale del medicinale indicato come sospetto nella segnalazione;
- per nome del *principio attivo* o delle associazioni di principi attivi indicati come sospetti nella segnalazione (in questo modo il sistema sommerà tutte le segnalazioni relative a medicinali contenenti quel o quei principi attivi).

2) I risultati della ricerca

I risultati della ricerca sono visualizzati in cinque schermate:

- la prima fornisce il numero totale di segnalazioni registrate nella RNF suddivise per anno; Nelle successive schermate va selezionato l'anno dal menu a tendina in alto a destra;
- la seconda schermata fornisce il numero e la percentuale di segnalazioni per livello di gravità;
- la terza il numero e la percentuale di segnalazioni per sesso e fascia di età dei soggetti che hanno manifestato la/e reazione/i avversa/e;
- la quarta il numero e la percentuale di reazioni avverse aggregate per apparato o organo interessato (SOC – System Organ Classification);
- la quinta il numero e la percentuale di reazioni avverse aggregate in maniera più dettagliata (PT - Preferred Term).

Il totale delle reazioni avverse può essere uguale o maggior al totale delle segnalazioni in quanto all'interno di ciascuna segnalazione è possibile descrivere una o più reazioni avverse.

[Vedi Accesso al Sistema RAM](#)

[Sicurezza dei farmaci >](#)

[Farmacovigilanza >](#)

[Rete Nazionale di Farmacovigilanza >](#)

[Sistema RAM >](#)

[Responsabili di farmacovigilanza >](#)

[Sistema europeo Eudravigilance >](#)

[Segnalazioni reazioni avverse >](#)

[Fondi regionali >](#)

[Segnali di farmacovigilanza >](#)

[PSURs - Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza >](#)

[Misure di gestione del rischio >](#)

Contesto europeo


European Medicines Agency (EMA) Agenzia Europea dei Medicinali
L'EMA è un'agenzia decentrata dell'Unione europea (UE) responsabile della valutazione scientifica, della supervisione e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali nell'UE.

Istituita nel 1995, ha lavorato in tutta l'Unione europea (UE) e globalmente per proteggere la salute pubblica e degli animali valutando le medicine secondo rigorosi standard scientifici e fornendo ai partner e alle parti interessate una scienza indipendente e scientifica informazioni basate sui farmaci.

L'EMA è governata da un consiglio di amministrazione indipendente. Le sue operazioni quotidiane sono svolte dallo staff EMA, supervisionato dal direttore esecutivo dell'EMA.

L'EMA è un'organizzazione di networking le cui attività coinvolgono migliaia di esperti di tutta Europa. Questi esperti svolgono il lavoro dei comitati scientifici dell'EMA.

La missione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) è promuovere l'eccellenza scientifica nella valutazione e nella supervisione dei medicinali, a beneficio della salute pubblica e degli animali nell'Unione europea (UE).



PRAC

Comitato, istituito a luglio 2012 a livello dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA), responsabile della valutazione e del monitoraggio dei problemi di sicurezza legati ai medicinali per uso umano:

- Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza in cui tutti gli Stati sono rappresentati (un membro titolare ed un alternate per ogni Stato membro)
- Copre tutti gli aspetti della gestione dei rischi derivanti dall'utilizzo dei medicinali per uso umano, anche per quanto riguarda l'individuazione, la valutazione, la riduzione e la comunicazione relativi al rischio di reazione avverse in riferimento all'uso terapeutico del medicinale per uso umano; la definizione, la valutazione degli studi post autorizzativi di sicurezza; gli audit di FV.

- Fornisce raccomandazioni al Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) e al Gruppo di Coordinamento (CMD) su qualsiasi situazione emergente in FV e in relazione ai sistemi di gestione dei rischi monitorandone l'efficacia

Attività del PRAC

RMP PSURs PASS, DUS, PAES EUDRAVIGILANCE, EURD list
Referrals Signals Ispezioni Trasparenza e comunicazione

Good Vigilance Practices (GVPs)

Attività del PRAC

Activity	Involvement
Risk Management Systems	Agreement on RMPs + monitoring their effectiveness
Periodic Safety Update Reports PSURs	List of harmonised submission frequencies and substances, assessment + recommendation
Eudragilance + Periodic Safety Update Reports repository	Functional specifications, any substantial changes
Medicines subject to additional monitoring	Addition to/removal from list, extension of timeframe, symbol
Signal Detection	Initial analysis + prioritisation assessment + recommendations
Urgent Safety Procedures for the EU	Assessment, public hearings, recommendations
Post Authorisation Safety Studies	Consultations on requests (pre and post MA), assessment of protocols (incl. amendments) + recommendations, assessment of results + recommendations
Literature Adverse Drug Reactions monitoring	Consultation on list of active substances and medical literature subject to monitoring?
Safety announcements	Advice

Risk Management Plan -RMP

Il RMP descrive i rischi identificati o potenziali relativi ad un medicinale nonché il piano per prevenire o minimizzare gli effetti avversi per i pazienti.

Esso include anche la descrizione di studi e altre attività programmate per acquisire più conoscenze sulla sicurezza del medicinale e fattori di rischio per effetti avversi.

Il RMP vengono continuamente modificati e aggiornati attraverso l'intera vita del medicinale man mano che nuove informazioni diventano disponibili.

Valutazione nella fase pre autorizzativa e nella fase post autorizzativa

Periodic Safety Update Report-PSUR

Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per la valutazione del rapporto beneficio/rischio.

Fornisce la valutazione del rapporto beneficio/rischio del medicinale, effettuata dal titolare di AIC in tempi prestabiliti, nella fase post autorizzativa del medicinale.

Riassume i dati sul beneficio e il rischio del medicinale e includono i risultati di tutti gli studi condotti con questo medicinale (nelle indicazioni autorizzate e non autorizzate).

Trasmissione elettronica ad EMA da parte dei titolari di AIC

Valutazione unica per principio attivo

EURDlist

Lista dei principi attivi riportante le date di riferimento nell'UE (EURD - EU Reference Dates) e la frequenza per la presentazione degli PSUR

Post-authorisation Safety Studies - PASS

Drug utilization studies – DUS

Un PASS è uno studio post autorizzativo condotto per ottenere ulteriori informazioni sulla sicurezza di un prodotto, per misurare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio che sono state introdotte

DUS è uno studio post autorizzativo condotto per ottenere ulteriori informazioni sull'utilizzo del medicinale nella fase post autorizzativa. Valutazione di protocollo e risultati

PASS

- quantificare i rischi potenziali o identificati, caratterizzare il tasso di incidenza, stimare differenza tra tassi rispetto ai non esposti o esposti ad un altro farmaco o classe di farmaci, e indagare i fattori di rischio e modificatori di effetto
 - valutare i rischi di un medicinale utilizzato in popolazioni di pazienti per i quali le informazioni di sicurezza sono limitate o mancanti (donne in gravidanza, gruppi di età specifici, i pazienti con insufficienza renale o epatica)
 - fornire evidenze circa l'assenza di rischi
 - valutare modelli di uso dei farmaci che aggiungano conoscenze sulla sicurezza del medicinale (indicazione, dosaggio, co-somministrazioni, errori di terapia)
 - misurare l'efficacia di una attività di minimizzazione del rischio

PASS

Tipologie di studio

- Sorveglianza attiva: - Schemi di monitoraggio intensivo - Monitoraggio dell'evento dai dati di prescrizione - Registri
- Studi osservazionali: - Cross-sectional (survey) - Coorte - Caso-controllo - Altri (case-only design, ecc.)
- Studi di farmacoutilizzazione (DUS)
- Clinical Trial (Direttiva 2001/20/EC e Eudralex Vol 10)

Post-authorisation efficacy study PAES

- Possono essere previsti:
- All'autorizzazione: «ove siano individuate problematiche connesse ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale ed esse possano essere risolte soltanto dopo l'immissione in commercio del medesimo»
 - Post-autorizzazione: “qualora le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa”

Eudravigilance

Sistema per la raccolta, gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci autorizzati o oggetto di studio attraverso trial clinici pre autorizzativi nell'Unione Europea

Componenti principali: Sistema per la trasmissione elettronica (EV gateway ed EVWEB) delle informazioni di sicurezza contenenti una o più segnalazioni Eudravigilance data management system (EVDMS): database per la raccolta e gestione delle segnalazioni con due moduli:

EVPM: segnalazioni spontanee, da studi non interventistici o relative a casi osservati nell'ambito di uso compassionevole e 'named patient program'

EVCTM: SUSARs (Suspected unexpected serious adverse reactions) relative ad un IMP

Ricodifica dei medicinali e gestione dei duplicati

Eudravigilance data analysis system (EVDAS) : sistema per l'analisi e l'elaborazione dei e-RMR (electronic reaction monitoring report) include le misure di disproporzionalità



Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci

[Contatti](#) | [Domande frequenti](#) | [Glossario](#)

italiano (it) ▼

[Home](#) [A proposito della banca dati](#) [Capire le segnalazioni](#) [Ricerca](#) [Sicurezza dei medicinali](#) [Switch to Veterinary](#)

Accesso online alle segnalazioni di sospetti effetti indesiderati



In questo sito web sono reperibili informazioni su sospetti effetti indesiderati (noti anche come sospette reazioni avverse) ai farmaci per medicinali autorizzati nello Spazio economico europeo (SEE).

Per i farmaci autorizzati attraverso la procedura centralizzata, l'accesso alle segnalazioni è possibile utilizzando il nome del farmaco o il nome del principio attivo. Per i farmaci non autorizzati con la procedura centralizzata, l'accesso alle segnalazioni è possibile utilizzando solo il nome del principio attivo.



Cerca una segnalazione

Cerca qui per i rapporti di sospette reazioni avverse

Please note: the drug treatment duration in the line listing of individual cases might be displayed in days although the reported drug treatment duration was not provided in days but in another unit. We are currently working on resolving this issue.

Adrreport.eu database accessibile al pubblico

Monitoraggio addizionale

- medicinali identificati da un simbolo nero, un triangolo equilatero rovesciato ▼ da includere nei FI e nei RCP insieme ad una dicitura standard per informare pazienti e operatori sanitari
- A partire dall'autunno 2013 il simbolo apposto nei fogli illustrativi e negli stampati interni alle confezioni dei medicinali oggetto dell'iniziativa
- I medicinali restano soggetti a monitoraggio addizionale per un periodo di cinque anni o fino a quando non sono state osservate le condizioni che hanno portato a richiedere il monitoraggio addizionale
- Il PRAC si occupa di stilare ed aggiornare mensilmente le liste dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale che sono pubblicate sul sito dell'EMA

Monitoraggio aggiuntionale

- medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011;
- medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma) e biosimilari
- prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni (l'Azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o autorizzati in circostanze eccezionali (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'Azienda non può fornire un set esaustivo di dati)
- medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC (risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica).

Referral

Un referral è una procedura di valutazione scientifica condotta dall'EMA ai sensi degli articoli art 31, 107i, 20 della Direttiva 2001/83/EC, per conto dell'EU, per risolvere problemi inerenti la sicurezza o il rapporto beneficio rischio di un medicinale o di una classe di medicinali.

Assessment sul B/R

Valutazione e Gestione del Rischio

RIVALUTAZIONE DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO (anche in considerazione di possibili alternative terapeutiche)

FAVOREVOLE - AIC invariata - con modifica dell'AIC,
Monitoraggio stretto, Comunicazione, addizionali attività di FV

SFAVOREVOLE - Sospensione o Revoca dell'AIC

Trasparenza e Comunicazione

disponibilità al pubblico attraverso i portali web di:

- rapporti di valutazione pubblici, unitamente a una loro sintesi;
- riassunti delle caratteristiche del prodotto e fogli illustrativi;
- riassunti dei piani di gestione del rischio;
- elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale;
- informazioni sulle diverse modalità per la segnalazione di sospette reazioni avverse dei medicinali alle autorità competenti da parte degli operatori sanitari e dei pazienti, compresi i moduli con maschera web di inserimento dati DIRETTIVA 2010/84/UE art 106

Comunicazioni di sicurezza

Note informative importanti (Direct Healthcare Professional Communication-DHPC), dirette a operatori sanitari coinvolti nelle prescrizione/dispensazione/gestione del medicinale

Documenti in «lay language» e documenti di Domande e Risposte

Comunicati stampa dirette ai media

Bollettini e newsletter

Xofigo (radio-223 dicloruro)

Xofigo è un radiofarmaco autorizzato per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.

L'efficacia clinica e la sicurezza del trattamento che preveda dall'inizio l'associazione di Xofigo con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (studio clinico ERA-223), in pazienti naïve alla chemioterapia, asintomatici o lievemente sintomatici affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione e con metastasi ossee.

L'apertura del cieco dello studio è avvenuta in anticipo su raccomandazione del relativo Comitato Indipendente di Monitoraggio dei Dati. **I dati ad interim hanno messo in evidenza un'aumentata incidenza di fratture (26.0% contro 8.1%) e di decessi (34.7% contro 28.2%) tra i pazienti che ricevevano Xofigo in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone (n = 401) rispetto a quelli che ricevevano placebo in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone (n = 405).** In questo stesso studio l'uso concomitante di bisfosfonati o di denosumab ha ridotto l'incidenza delle fratture in entrambi i bracci di trattamento.

Xofigo (radio-223 dicloruro) Inizio Referral

La revisione di Xofigo è stata avviata il 1 dicembre 2017 su richiesta della Commissione Europea ai sensi dell' Articolo 20 del Regolamento (CE) No 726/2004 La revisione viene effettuata dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile per la valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che fornirà una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC saranno inviate al Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le questioni relative ai medicinali per uso umano, che adotterà un parere. La fase finale della procedura di rivalutazione è l'adozione da parte della Commissione Europea di una decisione giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'Unione europea.



Home > Sicurezza dei farmaci > Comunicazione EMA su Xofigo (01/12/2017)

Comunicazione EMA su Xofigo (01/12/2017)

L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) sta esaminando l'aumento del rischio di decessi e fratture osservato in uno studio clinico in corso con il medicinale per il cancro della prostata Xofigo (radio-223 dicloruro).

Lo studio clinico sta confrontando Xofigo con il placebo, entrambi somministrati in associazione con Zytiga (abiraterone acetato) e prednisone/prednisolone.

Lo studio include pazienti con carcinoma prostatico senza sintomi o solo sintomi lievi, come il dolore.

Un'analisi preliminare da parte di un comitato indipendente responsabile della supervisione dello studio ha evidenziato un tasso di mortalità del 27% (109 su 401 pazienti) per il trattamento combinato con Xofigo rispetto al 20% (82 su 405 pazienti) per il trattamento combinato con placebo.

Inoltre, casi di fratture si sono verificati più frequentemente con la combinazione che include Xofigo rispetto alla combinazione con placebo (24% versus 7%).

EMA esaminerà i risultati complessivi di questo studio e tutti gli altri dati disponibili per valutare il loro impatto sull'uso autorizzato di Xofigo.

In allegato la Comunicazione EMA

Per maggiori informazioni:

vai al sito dell'EMA <http://www.ema.europa.eu/ema/>

contatta l'Ufficio di Farmacovigilanza

seguici su facebook, twitter e you tube

Publicato il: 30 novembre 2017

19 Marzo 2018

▼ **Radio-223 dicloruro (Xofigo): controindicazione all'utilizzo
in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone**

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

L'Agenda Italiana del Farmaco in accordo con l'Agenda Europea per i Medicinali e Bayer AG, desidera comunicare quanto segue, mentre è in corso una revisione,;

Riassunto

- Xofigo è attualmente controindicato in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone mentre la revisione è tuttora in corso.
- La sicurezza e l'efficacia di Xofigo in associazione con antagonisti dei recettori degli androgeni di seconda generazione come l'enzalutamide (Xtandi) non sono state stabilite.
- Deve interrompere il trattamento dei pazienti con l'associazione di Xofigo con l'anti-androgeno Zytiga e prednisone/prednisolone. La terapia deve essere rivalutata a livello del singolo paziente.
- L'analisi ad interim di uno studio clinico randomizzato in pazienti naive alla chemioterapia, asintomatici/lievemente sintomatici con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (CRPC) ha messo in evidenza un'aumentata incidenza di mortalità e di fratture nei pazienti trattati con radio-223 dicloruro (Xofigo) in associazione con abiraterone acetato (Zytiga) e prednisone/prednisolone (studio clinico n. 15396/ERA).

Mentre la procedura di revisione era corso, a scopo precauzionale, sulla base dei dati disponibili, Xofigo è stato controindicato in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone. EMA ed AIFA hanno concordato una NII per informare gli operatori sanitari della contrindicazione introdotta.

La revisione del beneficio/rischio si è conclusa con una restrizione delle indicazioni terapeutiche e con la conferma delle misure di contrindicazione temporanee.

A causa dell'aumento del rischio di fratture e del possibile aumento della mortalità osservati con l'associazione di radio-223 con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone, questa tripla associazione resta controindicata. Inoltre, l'inizio del trattamento con radio-223 non è raccomandato nei primi 5 giorni successivi all'ultima dose di abiraterone e prednisone/prednisolone. Un successivo trattamento antitumorale sistemico non deve essere iniziato per almeno 30 giorni dopo l'ultima somministrazione di Xofigo.

Sono stati inoltre imposti degli studi per caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza del radio-223 e, in particolare, i meccanismi responsabili dell'aumento del rischio di fratture e del possibile aumento del rischio di mortalità riportati nello studio ERA-223.

Conclusioni

L'obiettivo della FV è quello di evidenziare precocemente segnali di rischio per i farmaci e i radiofarmaci , attraverso un monitoraggio attento, al fine di poter intraprendere gli adeguati provvedimenti regolatori finalizzati a minimizzare lo stesso rischio, nell'interesse della salute pubblica.

La legislazione fornisce gli adeguati strumenti.

Tutte le parti coinvolte in questa attività possono contribuire al raggiungimento dei migliori risultati.

Conclusioni

"Pharmacovigilance should operate in a culture of scientific knowledge development. This requires the right balance of inputs from various disciplines to support the decision making process."

P. Waller and al. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2003; 12: 17–29

Maria Cristina Piattella
c.piattella@aifa.gov.it
<http://www.aifa.gov.it/>

w w w . a i f a . g o v . i t

