ANALISI DEL SEGNALE: REQUISITI DEL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA AZIENDALE VALUTATI IN CORSO D'ISPEZIONE

L'analisi del rischio ha lo scopo di identificare precocemente e tempestivamente la possibile correlazione fra un evento avverso ed un farmaco al fine di garantire la salute pubblica, riducendo l'impatto delle reazioni avverse e ottimizzando l'uso dei farmaci. Questa attività, che accompagna l'intera vita del farmaco, risulta essere di fondamentale importanza durante la fase di sorveglianza post-marketing, in quanto è proprio in questa fase che un maggior numero di persone, venuto a contatto con il medicinale, può far emergere segnali di rischio per reazioni avverse, soprattutto se rare, non identificate nel corso delle sperimentazioni cliniche pre-registrative. Per questo motivo è divenuta sempre più importante la verifica da parte dell'autorità regolatoria della compliance delle aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali alla normativa vigente in materia di farmacovigilanza, in generale, e di gestione del segnale di rischio, in particolare.

Il segnale di rischio a cui si fa riferimento, secondo una delle definizioni maggiormente utilizzate in Farmacovigilanza, è un'informazione proveniente da una o più fonti (incluso i dati provenienti dalle sperimentazioni e dalla pratica clinica) che suggerisce una possibile nuova associazione causale, o un nuovo aspetto di un'associazione già nota, fra un atto terapeutico ed un evento, o insieme di eventi, (sia avversi che di beneficio) che appare sufficientemente probabile da giustificare un'azione di approfondimento e verifica. Un segnale di rischio rappresenta quindi un'ipotesi di una possibile correlazione farmaco-evento avverso, che non stabilisce che tra il farmaco e l'evento c'è una correlazione causale, ma impone la necessità di ulteriori indagini per chiarire l'associazione osservata.

L'EMA ha pubblicato una specifica linea guida (Modulo IX GVP) che definisce le competenze e le modalità operative dei vari *stakeholders* (titolari di AIC, EMA e autorità competenti nazionali) coinvolti nella gestione del segnale, descrivendone anche le rispettive responsabilità.

In questo lavoro è stato passato in rassegna l'assetto normativo italiano ed europeo inerente la sicurezza dei medicinali, sono stati analizzati i dati relativi alle ispezioni di farmacovigilanza effettuate nel periodo 2010-2012 dall'Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza dell'AIFA e, in particolare, sono stati discussi i requisiti minimi che dovrebbe avere un sistema di farmacovigilanza aziendale per espletare in maniera idonea le attività di gestione del rischio.

La scelta tra una delle diverse modalità con le quali effettuare la gestione del segnale di rischio (dalla revisione delle singole segnalazioni di reazione avversa, all'utilizzo di complessi algoritmi per una valutazione statistica delle informazioni contenute in grossi database) dipende da

un’attenta valutazione della realtà aziendale (dimensione dell’azienda, numero di prodotti, numero di casi di ADR presenti nel database di sicurezza, ecc.).

In ogni caso, i titolari di AIC dovrebbero accertarsi che i seguenti criteri fondamentali per la gestione del segnale siano stati considerati :

- Il metodo usato per il rilevamento del segnale deve essere appropriato al dataset disponibile (ad esempio, mentre da un lato l’uso di mezzi statistici complessi non è appropriato per dataset piccoli con poche reazioni avverse, dall’altro l’utilizzo di sistemi sofisticati, quali gli algoritmi bayesiani, non deve fare dimenticare la necessità di continuare ad effettuare le valutazioni mediche dei singoli casi).
- I dati da analizzare devono comprendere tutte le fonti appropriate.
- Il titolare di AIC deve disporre di un sistema di qualità che garantisca l’efficienza ed efficacia dei processi, delle procedure e degli strumenti informatici utilizzati per il rilevamento e la gestione del segnale.
- I segnali rilevati mediante sistemi statistici devono essere analizzati da personale qualificato, valutati con tempistiche prestabilite e devono generare reports documentabili; la periodicità con la quale tali reports devono essere generati e revisionati potrebbe variare a seconda della sostanza attiva/prodotto medicinale, della sua indicazione terapeutica e in base a rischi noti già identificati; in ogni caso presso il titolare di AIC deve essere conservata tutta la documentazione relativa alle motivazioni con cui viene data priorità ad un prodotto piuttosto che ad un altro e in cui sia esplicitato il motivo di tale scelta.
- Il titolare AIC deve disporre di strutture e processi (comitati di valutazione, consulenti, etc.) idonei a garantire che possano essere prese le opportune decisioni a seguito del rilevamento di un segnale di rischio.
- Devono essere adeguatamente documentate tutte le fasi della gestione del segnale di rischio (rilevamento, validazione, prioritizzazione, valutazione), così come le decisioni prese e lo scambio di informazioni tra le varie funzioni aziendali e tra l’azienda e le autorità competenti.