

Fondamenti di Farmacovigilanza

Dott.ssa Anna Marra

**La scienza e le attività collegate alla
identificazione, valutazione, conoscenza e
prevenzione delle reazioni avverse o di
altri problemi collegati ai farmaci**

(Organizzazione Mondiale della Sanità)

Cos'è la Farmacovigilanza?



Insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le **migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci** permettendo così l'adozione delle misure opportune e in tal modo assicurare che i **farmaci disponibili sul mercato** presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un **rapporto rischio-beneficio favorevole per la popolazione.**

(Allegato 1, D.Lvo 95/2003)

Cos'è la Farmacovigilanza?



Alcuni esempi storici di danno da farmaco

Cloroformio

- Sintetizzato nel 1831 fu impiegato per la prima volta come narcotico in anestesia nel 1847
- L'anno dopo provocò il decesso di una ragazza di 15 anni
- Tra il 1864 ed il 1910, in Inghilterra, numerose commissioni affrontarono il problema della sua tossicità senza giungere ad alcuna conclusione
- Tra il 1865 ed il 1920, in Germania ed in Inghilterra, il farmaco venne utilizzato nell'80-95% di tutte le narcosi.
- Nel 1934 Killian dimostrò che i casi fatali da cloroformio oscillavano tra 1/3000 e 1/6000 a fronte di quelli indotti dall'etere compresi tra 1/14000 e 1/28000.
- Solo nel 1976 cessò di essere impiegato come anestetico generale

Alcuni esempi storici di danno da farmaco

Sulfanilamide

Nel 1937 negli Stati Uniti si verificò il primo avvelenamento di massa (morte per epato - e nefrotossicità di 107 persone, di cui 76 neonati di età inferiore a due mesi) a causa di un prodotto farmaceutico, era stata commercializzata una nuova formulazione liquida di sulfanilamide che impiegava come diluente un solvente organico (glicole dietilenico).

Il glicole dietilenico è oggi riconosciuto come molto tossico ed è impiegato come antigelo nei motori delle automobili

Alcuni esempi storici di danno da farmaco

Aspirina

- nel 1938 fu avanzata l'ipotesi che l'aspirina potesse indurre melena
- Nello stesso anno fu riportato che 13 pazienti su 16 sottoposti a gastroscopia subito dopo la somministrazione di 1 g di aspirina avevano sviluppato una reazione avversa: da lieve iperemia a intensa congestione con emorragia della sottomucosa gastrica
- Nel 1939 venne riportato che l'aspirina assunta a stomaco vuoto avesse determinato un'emorragia severa
- Nel 1943 questo dato fu confutato da uno studio
- La controversia si risolse nel 1955, quando venne dimostrato in maniera inconfutabile che l'aspirina era gastrolesiva in alcuni soggetti e che era da evitare in alcuni pazienti con ulcera peptica o intolleranti al farmaco

Alcuni esempi storici di danno da farmaco

Talidomide

Questo farmaco ha prodotto la più famosa catastrofe della storia della farmacologia, lo scandalo che ne è derivato ha modificato le modalità e le regole di tutta la sperimentazione, sugli animali e sull'uomo, che precede l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco, ha inoltre stimolato il controllo e la vigilanza sui farmaci e contribuito ad imporre la farmacovigilanza come strumento di prevenzione.

Alcuni esempi storici di danno da farmaco

Talidomide

- Dopo la richiesta di brevetto nel 1954 all'OMS da parte dell'Azienda farmaceutica Gruenthal, il farmaco venne sperimentato per due anni su 300 pazienti senza rilevare particolari effetti collaterali.
- Nell'ottobre 1957 venne commercializzato in Germania come sedativo/ipnotico, con il nome di *Contergan*, e fino al 1961 (anno del ritiro dal commercio) fu ampiamente prescritto in quasi 50 paesi nel mondo.
- La talidomide fu commercializzata con il nome di *Distaval* anche in molti paesi Europei ed extraeuropei, ma non negli USA perché una ricercatrice dell'FDA ne aveva ritardato l'approvazione in attesa di ulteriori dati di tossicità.

Alcuni esempi storici di danno da farmaco

Talidomide

- Moltissime donne gravide assunsero il farmaco nel periodo di “finestra teratogena” (tra il 34 ed il 50 giorno dal concepimento), durante il quale provoca un’anomalia specifica nel feto caratterizzata da un incompleto sviluppo delle gambe e/o delle braccia – focomelia.
- Si stima che nel mondo siano nati tra 10000 e 20000 bambini focomelici



Alcuni esempi storici di danno da farmaco

Talidomide

- Nel 1961 vennero pubblicate le prime segnalazioni di alcuni casi, la più famosa delle quali inviata da medico australiano William McBride
- Un successivo studio caso-controllo dimostrò che il rischio relativo di sviluppare focomelia era pari a 2000:1
- In seguito al ritiro dal commercio del farmaco vi fu un crollo dei nati focomelici

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.

Alcuni esempi storici di danno da farmaco

Articolo di McBride –
esempio di una segnalazione di
Farmacovigilanza

- Il titolo esprime il sospetto e non la certezza che il farmaco possa produrre l'evento
- Il mittente basa il suo sospetto sulla conoscenza della prevalenza delle anomalie congenite neonatali ed attira l'attenzione su quella straordinariamente alta in cui si è imbattuto, ed avanza un sospetto
- Il mittente descrive accuratamente e brevemente le anomalie osservate, non parla di "focomelia"
- Il mittente conclude la lettera chiedendo agli altri lettori se abbiano osservato tali anomalie in altri neonati nati da donne che avevano assunto lo stesso farmaco in gravidanza

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.

Alcuni esempi storici di danno da farmaco

Dietilstilbestrolo

- Autorizzato nel 1948 dalla FDA a scopo di prevenire/trattare l'aborto spontaneo
- Nel 1953 Dieckmann pubblicò uno studio controllato che individuava nelle donne esposte al DES un maggior numero di aborti e di nati prematuri
- Nel 1970 si osservò una rara forma di adenocarcinoma a cellule chiare nella vagina di donne di 14-22 anni.
- Nel 1971 e poi nel 1978 fu confermata l'associazione tra DES e CCA nelle figlie di donne esposte al DES in gravidanza (1 nata ogni 3000).
- Il ritardo nella comparsa dell'evento è tra i più lunghi mai osservati.

Esempi di farmaci ritirati dal commercio per motivi di sicurezza				
Principio attivo	Anno AIC ¹	Anno del ritiro	Motivo del ritiro	Anni sul mercato
Talidomide	1957	1961	Teratogenicità	5
Benoxaprofene	1980	1961	Epatotossicità	2
Suprofen	1980	1986	Nefrotossicità	6
Nomifensina	1976	1986	Anemia emolitica	10
Practololo	1970	1976	Sindrome oculomucocutanea	6
Triazolam	1979	1991	Depressione, amnesia	12
Temafloxacin	1992	1992	Tossicità epatica, anemia emolitica	4 mesi
Flosequin	1992	1993	Aumento mortalità	1
Fenfluramina	1973	1997	Valvulopatia cardiaca	25
Terfenadina	1985	1997	Aritmie ventricolari, interazioni	12
Mibefradil	1997	1998	Interazioni farmacologiche	1
Grepafloxacin	1997	1999	Prolungamento dell'intervallo QT	2
Astemizolo	1988	1999	Tossicità cardiovascolare	11
Cisapride	1993	2000	Aritmie	7
Fenilpropanolamina	1959	2000	Ictus emorragico	41
Troglitazone	1996	2000	Tossicità epatica	4
Rapacuronio Bromuro	1999	2001	Broncospasmo	2
Cerivastatina	1999	2001	Rabdomiolisi	2
Benzbromarone	1976	2003	Tossicità epatica	27
Rofecoxib	1999	2004	Tossicità cardiovascolare	5
Valdecoxib	2001	2005	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee	4
Parecoxib	2002	2005	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee	3
Veralipride	1979	2007	Disturbi extrapiramidali, disturbi	28

150 farmaci ritirati negli ultimi 40 anni (3-4/anno) per motivi di sicurezza

Tratto da "Reazioni avverse a farmaci - Sospetto e diagnosi" - Caputi, De Ponti, Pagliaro - Raffaello Cortina Editore

Tabella – Medicinali e composti autorizzati, ritirati per motivi di sicurezza o inefficacia.

Data ritiro	Data commercializzazione	Nome commerciale	Principio attivo	Reazione avversa maggiore
Agosto 2001	Agosto 1997	LIPOBAY	cerivastatina	Rabdiomiolisi
Settembre 2004	Luglio 2000	VIOXX	rofecoxib	Tossicità cardiovascolare
Aprile 2005	Giugno 2004	BEXTRA	valdecoxib	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee
Agosto 2005	Febbraio 2003	RAYZON	parecoxib	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee
Settembre 2005	Gennaio 2001	HEXAVAC	vaccino esavalente	Inefficacia della componente Epatite B
Marzo 2006	Maggio 1990	MORUPAR	vaccino morbillo, parotite, rosolia	Reazioni allergiche
Settembre 2006	Maggio 2002	REVITORGAN CONISAN A E B	(colliri omeopatici)	Grave infezione del bulbo oculare
Giugno 2007	Novembre 1998	VIRACEPT	nelfinavir	Ritiro del prodotto contaminato con mesilato etilico. Problema di qualità
Luglio 2007	Agosto 1982	AGRADIL	veralipride	Disturbi extrapiramidali, e disturbi psichiatrici
Agosto 2007	Agosto 1995	SILOMAT	clobutinolo	Potenziale rischio di aritmie

Farmacovigilanza = Prevenzione

Il principale scopo di una segnalazione di un evento avverso è quello di **“imparare dall’esperienza”** e condividere tale esperienza in modo che **altri “possano evitare”** che lo stesso evento indesiderato accada

(Leape et al. “Reporting of adverse events” NEJM 2002; 347:1633-8)

Principali obiettivi della farmacovigilanza

identificare le **ADR non note** e stimare la loro incidenza

migliorare ed aumentare le informazioni sulle **ADR note**, quantificando l'incidenza sia delle gravi che delle non gravi

confrontare il **rapporto rischio-beneficio** del farmaco rispetto ad altri per la stessa indicazione o rispetto ad altri trattamenti

comunicare il rischio in modo da migliorare la pratica terapeutica

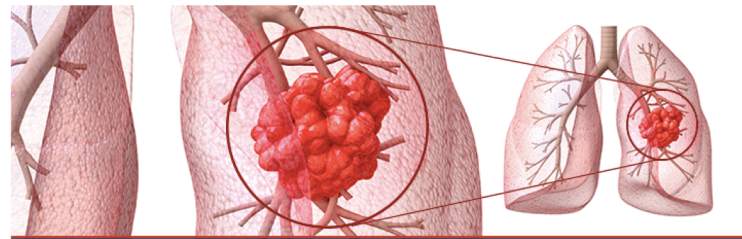
Primi interventi normativi e nascita della farmacovigilanza

Stati Uniti

- La **Food, Drug and cosmetic act** del 1938 pongono le basi dell'attuale legislazione farmaceutica
- Nel 1962 (dopo la catastrofe della talidomide) vennero emanati gli **Harris-Kefauver Amendments** che stabilirono l'obbligatorietà degli **studi preclinici**, e solo dopo la valutazione degli esiti di tali studi poteva iniziare la **sperimentazione clinica** sull'uomo e che l'autorizzazione all'immissione in commercio dipendeva dai dati delle tre fasi della sperimentazione clinica.
- Dopo la commercializzazione i farmaci entravano in una fase di sorveglianza post marketing
- L'industria farmaceutica doveva sottoporre periodicamente alle autorità regolatorie un rapporto di sicurezza **PSUR** (periodic safety update report)

Drugs

Home > Drugs



Treatment for stage III non-small cell lung cancer patients
Drug used when surgery is not an option



- ### Spotlight
- Find Information about a Drug
 - Search Drugs@FDA
 - Orange Book Search
 - National Drug Code Directory
 - Drug Shortages

- ### Recalls & Alerts
- Drug Recalls
 - MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program
 - Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts

- ### Approvals & Clearances
- This Week's Drug Approvals
 - Drug and Biologic Approval and IND Activity Reports
 - Search Drug Approval Reports by Month Using Drugs@FDA

Navigate the Drugs Section

Emergency Preparedness
Bioterrorism, drug preparedness and natural disaster response

Drug Approvals and Databases
CDER highlights key Web sites. Web page provides quick links to everything from acronyms to wholesale distributor and third-party logistics providers reporting.

Drug Safety and Availability
Medication Guides, Drug Shortages, Drug Safety Communications and Other Safety Announcements

Guidance, Compliance & Regulatory Information
Looking for FDA Guidance, Compliance, & Regulatory Information? Web page provides quick links to a variety of topics.

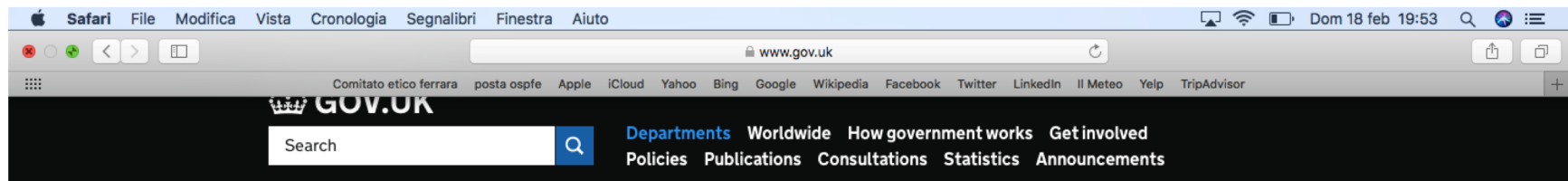
News & Events
What's New on This Site, Drug Approval Listing, Meetings and Conferences

Science & Research (Drugs)
Research by FDA Staff to Evaluate and Enhance the Safety of Drug Products

Primi interventi normativi e nascita della farmacovigilanza

Gran Bretagna

- Nel 1964 Inman istituì il primo sistema di segnalazione spontanea tramite la **Yellow card**, da compilarsi da parte di un operatore sanitario a fronte di un sospetto di ADR.
- Nel 1980 sempre Inman elaborò il *Prescription Event Monitoring* coinvolge i medici a seguire particolari corti di pazienti in trattamento con farmaci di recente commercializzazione



Medicines & Healthcare
products
Regulatory Agency

Drug and device alerts

Drug Safety Update

Yellow Card: Report a problem with a medicine or medical device

Blood regulation and safety

Marketing authorisations and licensing guidance

Patient information leaflets and summaries of product characteristics

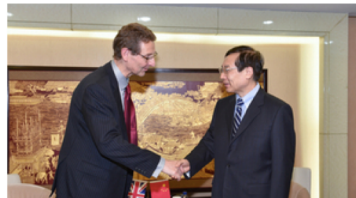
Drug Analysis Prints (DAPs)

Public assessment reports

Medical devices regulation and safety

Contact MHRA

All MHRA services and information



Primi interventi normativi e nascita della farmacovigilanza

Organizzazione Mondiale della Sanità

- Nel 1968 l'OMS si è fatta promotrice del ***Program on international Drug Monitoring***, che prevede la centralizzazione dei dati mondiali sulle ADR.
- Il centro dal 1970 ha sede a Ginevra, la banca dati mondiale delle ADR è localizzata ad Uppsala in Svezia.
- L'Italia è entrata a far parte del programma internazionale di monitoraggio delle ADR dell'OMS nel 1975