

GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI DI ADRs: INDICAZIONI AGGIORNATE PER SEGNALATORI E RESPONSABILI DI FARMACOVIGILANZA

Di seguito vengono fornite indicazioni pratiche ai Responsabili di Farmacovigilanza (FV) e ai Segnalatori per il corretto espletamento delle attività di FV, alla luce dei cambiamenti introdotti dalla Nuova Normativa Europea entrata in vigore il 21 Luglio del 2012.

Nello specifico, i chiarimenti forniti faciliteranno l'inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle informazioni riportate sulla scheda di sospetta reazione avversa (ADR).

1) E' possibile utilizzare la nuova scheda ADR elettronica anche per l'uso in formato cartaceo?

È consentito utilizzare indifferentemente sia il precedente che il nuovo modello di scheda di segnalazione. Entrambi i modelli sono presenti sul portale AIFA, uno come scheda "cartacea" l'altra come scheda "elettronica" entrambe di fatto utilizzabili su carta.

È comunque preferibile usare già la **nuova scheda** (ovvero quella definita come "elettronica") in quanto più completa.

2) Il segnalatore a chi deve inviare la scheda e con quali modalità?

Le schede di segnalazione, una volta compilate, devono sempre essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza (FV) della struttura di appartenenza del segnalatore. Nello specifico possono essere seguite due modalità di compilazione e invio da parte degli operatori sanitari e/o i cittadini che quindi possono:

A) compilare "la scheda cartacea formato vecchio" (Decreto Ministeriale del 12/12/2003), che può essere scaricata dal Portale AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>) e stampata. Questa scheda una volta compilata, va inviata al Responsabile di FV della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax; o in alternativa

B) compilare on-line "la scheda elettronica formato nuovo" reperibile sul Portale AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>). Dopo la compilazione on-line, la scheda può essere salvata sul proprio PC ed inviata per e-mail al Responsabile di FV della propria struttura di appartenenza. In alternativa il modulo on-line può essere stampato, compilato e trasmesso al Responsabile secondo la modalità descritta al punto A.

3) La nuova Normativa europea ha modificato la definizione di reazione avversa. Quali conseguenze sul sistema della segnalazione spontanea? (Aggiornamento marzo 2014)

La nuova normativa europea sulla Farmacovigilanza ha modificato la definizione di reazione avversa, intesa ora semplicemente come "Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un

medicinale”. Pertanto, potranno essere oggetto di segnalazione anche le reazioni avverse derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale. Nell’ambito della documentazione collegata alla nuova Normativa (Modulo VI delle Good Pharmacovigilance Practice punto A.2.1.2) vengono definiti i seguenti termini:

Overdose: si intende la somministrazione di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto.

Uso off-label: si riferisce a impieghi del medicinale usato intenzionalmente al di fuori delle condizioni contenute nell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC): la non conformità può riguardare non solo le indicazioni terapeutiche, ma anche la via di somministrazione e la posologia.

Misuso: si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente ed in modo inappropriato non in accordo con le condizioni di autorizzazione.

Abuso: si riferisce ad un intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici.

Esposizione occupazionale: si riferisce all’esposizione ad un medicinale come risultato di un impiego professionale o non professionale.

L’errore terapeutico si riferisce a situazioni non intenzionali: la presenza/assenza di intenzionalità permette di distinguere tra misuso ed errore, almeno da un punto di vista teorico.

Inoltre, la presenza/assenza di intenzionalità permette di distinguere tra abuso e overdose: l’abuso, a differenza dell’overdose, è comunque intenzionale.

N.B.: non è richiesta la segnalazione di casi individuali di sovradosaggio, interazioni tra farmaci, abuso, misuso, uso off-label, errori terapeutici non correlati a una reazione avversa.

4) Come considerare eventuali segnalazioni di progressione di malattia e/o mancanza di efficacia? Possono essere considerate reazioni avverse?

La progressione di malattia, in quanto tale, non è una ADR, mentre lo è un peggioramento della malattia qualora esso sia attribuito al farmaco. Se si ritiene che il farmaco abbia accelerato la progressione di malattia, oppure che tale progressione sia intervenuta per inefficacia del farmaco stesso, entrambi i casi sono da considerare reazioni avverse.

5) Come inserire una scheda che riporta la morte come reazione avversa?

Se nel campo reazione è riportata la frase “Morte improvvisa” la scheda è accettabile e inseribile, mentre se viene riportato nella descrizione della reazione solo l’esito “Morte” senza nessuna specifica, è necessario ricontattare il segnalatore per capire quale sia stata la causa.

6) Con quali criteri si definisce la gravità di una reazione?

La nuova Normativa richiede di porre particolare attenzione a definire la gravità della reazione segnalata in quanto, a seconda della gravità, cambia la tempistica di trasmissione delle schede, per via elettronica, alla banca dati Eudravigilance (EV).

Una reazione è definita **grave** quando:

- E' fatale
- Ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione (vedi domanda 10 per la valutazione dell'accesso al Pronto Soccorso)
- Ha provocato invalidità grave o permanente
- Ha messo in pericolo la vita del paziente
- Ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita

La reazione è grave anche quando:

a) riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze. Per facilitare questa valutazione l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha pubblicato una lista di eventi considerati rilevanti (**lista IME Important Medically Event**). Nel caso in cui, pur valutando la lista IME, permangano dubbi sulla rilevanza clinica dell'evento riportato, la scheda mantiene l'indicazione "non grave";

b) viene riportata la **mancanza di efficacia** per alcuni prodotti come **farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini**;

c) si tratta di **qualsiasi sospetta trasmissione di un agente infettante** attraverso il medicinale;

d) si tratta di una qualunque reazione riconducibile a:

1. disturbi congeniti, familiari e genetici
2. neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi)
3. infezioni e infestazioni

7) Cos'è la Lista IME? Come e quando si deve utilizzare?

È pubblicata sul sito dell'EMA (<http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/textforIME.asp>). La lista IME intende facilitare la classificazione delle sospette reazioni avverse da farmaci per quello che riguarda la gravità. I termini presenti nella lista IME sono riportati come Preferred Term (PT Name) nella terminologia MedDRA.

Dal sito EMA è possibile scaricare il seguente materiale (disponibile solo in lingua inglese):

- ✓ la lista IME in formato Excel;

- ✓ due documenti esplicativi: “Eudravigilance Important Medical Event terms (IME) list” e “Proposed Inclusion/Exclusion Criteria for the “Important Medical Events” List explanatory note”.

8) E' possibile modificare la gravità riportata dal segnalatore? (Aggiornamento marzo 2014)

Se il Responsabile di FV verifica che è presente uno dei criteri di gravità, descritti nella domanda 6, la segnalazione va inserita nella RNF come **grave** anche se il segnalatore ha riportato la reazione come non grave. Nel campo “Gravità” va selezionata in questi casi la voce **“altra condizione clinicamente rilevante”** ed il motivo del cambiamento deve essere indicato nel campo “Commento Valutatore” (Sezione “Condizioni concomitanti e predisponenti”).

In caso di reazioni segnalate come gravi, la valutazione della gravità da parte del segnalatore non deve essere modificata. Nel caso in cui il Responsabile di FV non condivida la valutazione di gravità espressa dal segnalatore, non modifica quanto riportato sulla scheda, ma può inserire la sua valutazione nel campo “Commento Valutatore” (Sezione “Condizioni concomitanti e predisponenti”).

9) Come valutare la gravità della scheda se riporta l'accesso al Pronto Soccorso?

L'accesso al Pronto Soccorso (PS) indica di norma una reazione che ha avuto una rilevanza clinica ed è per questo che va generalmente considerata alla pari della ospedalizzazione e quindi come criterio di gravità per la reazione.

Tuttavia è possibile indicare la scheda come non grave (preferibilmente dopo contatto con il segnalatore) se dalle informazioni presenti sulla segnalazione si evince in modo chiaro che l'accesso al Pronto Soccorso era immotivato. In particolare, sulla base anche dell'esperienza di alcuni progetti di farmacovigilanza attiva, l'accesso al Pronto Soccorso **non** va considerato come ospedalizzazione se sono presenti i seguenti criteri:

- a) mancato ricovero o proposta di ricovero;
- b) nessun trattamento farmacologico i.m. o e.v. in PS.

10) Come ci si comporta se l'Azienda Farmaceutica ha una diversa valutazione della gravità della segnalazione sulla base della lista IME?

Le Osservazioni delle Aziende relative alla modifica della gravità vanno così gestite:

per le schede con data di inserimento antecedente a luglio 2012: si prende atto di ciò che l'Azienda ha segnalato, ma la scheda non va modificata;

per le schede con data di inserimento successiva a luglio 2012: la reazione va rivalutata alla luce del contenuto della Lista IME. Se il Responsabile concorda con quanto proposto dall'Azienda, deve modificare la gravità e nel campo “Commento Valutatore” (Sezione “Condizioni concomitanti e predisponenti”) deve indicare il motivo del cambiamento della gravità (vedi domande 8 e 9).

11) In quali casi va richiesto al segnalatore il numero di lotto?

Per i prodotti biologici e per i vaccini è importante riportare sempre il numero di lotto. Se manca va richiesto al segnalatore, soprattutto in caso di reazioni gravi.

12) Quali ulteriori informazioni sono importanti quando il farmaco sospetto è un vaccino?

Se il farmaco sospetto è un vaccino, oltre al numero di lotto è importante, anche se non obbligatorio per l'inserimento in RNF, ottenere le seguenti informazioni per ogni vaccino somministrato: numero di dose (I, II III) e/o di richiamo, l'ora della somministrazione e il sito di inoculo del vaccino (quest'ultima informazione va inserita nel campo "Commento valutatore"). È importante informare adeguatamente al riguardo i segnalatori, in particolare quelli addetti alle vaccinazioni pediatriche.

13) Normalmente le date nella RNF vanno inserite come gg/mm/aa: a volte non viene riportata la data esatta, ma solo il mese o l'anno. Come comportarsi?

Le date riportate dal segnalatore vanno sempre verificate per valutare eventuali incongruenze. Se necessario va ricontattato il segnalatore. Se viene riportato solo il mese o l'anno:

date relative all'inizio della terapia: riportare il primo giorno del mese cliccando poi la voce "attribuzione d'ufficio". Qualora mancasse anche l'indicazione del mese (es. nel caso di terapie iniziate diversi anni prima): riportare il 1 gennaio dell'anno indicato dal segnalatore, sempre cliccando la voce "attribuzione d'ufficio";

date relative all'insorgenza della reazione, qualora non si riesca a recuperare la data esatta (**bisognerebbe sempre cercare di ottenerla**): riportare la data più plausibile rispetto alle informazioni contenute nella scheda scrivendo poi nel campo "Commento valutatore" quanto riportato esattamente dal segnalatore;

data di scadenza del vaccino (qualora sia stata indicata): riportare l'ultimo giorno del mese (es. per data scadenza 03/2014 riportare 31/03/2014).

14) Come va gestito l'inserimento delle informazioni nella sezione follow-up?

La sezione Follow-up è destinata a tutte le informazioni aggiuntive che si hanno in merito al contenuto della scheda inserita. Tali informazioni possono essere inserite a seguito di specifiche richieste da parte delle Aziende o di AIFA oppure su iniziativa del Responsabile di FV. I dati o la relazione clinica acquisiti vanno quindi inseriti in questa sezione evitando di inviare solo e-mail o fax all'Azienda richiedente o all'AIFA: in questa maniera tutti gli utenti coinvolti in RNF avranno la possibilità di visualizzare le informazioni aggiunte.

È importante documentare quando sono stati richiesti gli aggiornamenti al segnalatore e gli eventuali solleciti (es. *in data 05/10/2012 è stato contattato il segnalatore per richiedere il risultato dell'esame di laboratorio; in data 15/10/2012: inviata e-mail di sollecito al segnalatore in merito all'informazione richiesta*). Si ricorda che nelle informazioni inserite è importante rispettare le norme della privacy: negli allegati bisogna preventivamente annerire tutti i campi sensibili.

Se dal follow-up emerge una diversa descrizione della reazione avversa o qualche elemento differente rispetto a ciò che era stato inserito in precedenza, le informazioni già inserite, nei vari campi della scheda (inclusa l'eventuale codifica), vanno modificate con le nuove che dovranno essere inserite anche nella specifica sezione di follow-up.

15) E' necessaria la firma del segnalatore nelle nuove schede?

La nuova scheda di segnalazione prevede il campo con la firma del segnalatore. Tuttavia, poichè la scheda può essere inviata in formato elettronico, la firma non è di fatto considerata necessaria. Ai fini di una accurata valutazione del caso il segnalatore dovrebbe essere identificabile (Nome, cognome, indirizzo, etc.) in modo da poterlo contattare in caso di chiarimenti o per informazioni aggiuntive. Inoltre non è più prevista nella nuova scheda la firma del responsabile di FV.

16) Qual è la procedura da seguire per segnalare una sospetta reazione avversa verificatasi in seguito all'uso di un medicinale per usi speciali (DM 8 maggio 2003 (uso compassionevole), L. 648/96...)? (Aggiornamento marzo 2014)

I medici, che nell'ambito della propria attività vengono a conoscenza di una qualsiasi sospetta reazione avversa a un medicinale durante un uso speciale di quest'ultimo (DM 8 maggio 2003 (uso compassionevole), L. 648/96...), sono tenuti a inviare la segnalazione al Responsabile di FV della struttura di appartenenza e al Comitato Etico competente.

Successivamente sarà cura del Responsabile di FV notificare la segnalazione all'AIFA e all'azienda che ha fornito il medicinale per l'uso compassionevole. Nello specifico si procederà con la seguente modalità:

a) Se il medicinale ha già una autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), la segnalazione di sospetta ADR sarà inserita nella RNF con il nome commerciale del medicinale sospetto e l'azienda farmaceutica, che ha fornito il medicinale, sarà informata della segnalazione di sospetta ADR in automatico tramite la RNF. E' fondamentale che durante l'inserimento nella RNF sia compilato il campo "Il farmaco è stato usato nell'ambito" selezionando la voce "uso speciale".

b) Se il medicinale non ha una autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ma contiene un principio attivo che è già presente nell'anagrafica della RNF, la segnalazione di sospetta ADR sarà inserita nella RNF con il nome del principio attivo. E' fondamentale che durante l'inserimento nella RNF sia compilato il campo "Il farmaco è stato usato nell'ambito" selezionando la voce "uso speciale". Copia della segnalazione dovrà essere inviata per e_mail/fax dal Responsabile di FV all'azienda farmaceutica che ha fornito il medicinale specificando che la segnalazione è già stata inserita nella RNF tramite principio attivo.

c) Se il farmaco non ha alcuna AIC e neanche il principio attivo è presente nell'anagrafica della RNF si consiglia di contattare l'AIFA (Ufficio di Farmacovigilanza farmacovigilanza@aifa.gov.it) per richiedere l'inserimento del principio attivo nell'anagrafica della RNF in modo da poter procedere successivamente con l'inserimento della scheda di segnalazione nella RNF. Quindi si procede come al punto b).

17) Quali segnalazioni possono essere inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)?

Oltre alle segnalazioni spontanee possono essere inserite nella RNF con le dovute precisazioni le segnalazioni provenienti da studi osservazionali, da registri, da progetti di FV e da uso compassionevole e usi speciali.

Nella RNF non devono essere inserite segnalazioni provenienti da sperimentazioni cliniche di tipo interventistico.

Ai fini dell'espletamento delle attività di Farmacovigilanza, alla luce dei cambiamenti normativi finora introdotti, i Segnalatori ed i Responsabili di Farmacovigilanza potranno ottenere informazioni più dettagliate collegandosi al seguente sito web:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/FAQ_AIFA_Marzo%202014_0.pdf

FONTE

www.agenziafarmaco.gov.it