



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 gennaio 2017

Ispezioni, farmacovigilanza e comitati per i medicinali per uso umano  
EMA/749446/2016 Revisione 1\*

## Guida all'interpretazione delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse sospette ai medicinali

Accordo da parte del Pharmacovigilance Business Team	Novembre 2016
Adozione da parte del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza	12 gennaio 2017
Presentato per informazione all'EU Pharmacovigilance Oversight Group	30 gennaio 2017

*\*Nota: aggiornamento della guida esistente all'interpretazione dei dati relativi alle reazioni avverse al farmaco (ADR) inclusa nel portale [adrreports.eu](http://adrreports.eu) (ovvero l'accesso pubblico ai dati di EudraVigilance) a seguito dei miglioramenti del sito web disponibili verso la fine del 2017.*



## 1. Introduzione

Questo documento fornisce indicazioni sull'interpretazione delle informazioni relative alle segnalazioni spontanee di reazioni avverse sospette ai medicinali. Presenta inoltre una panoramica degli attuali sistemi di farmacovigilanza realizzati per monitorare la sicurezza dei medicinali.

## 2. Definizione di reazione avversa

Una reazione avversa è una risposta nociva e non voluta a un medicinale [1]. Comunemente, è detta anche "effetto collaterale" o "effetto indesiderato", mentre, per contro, un evento avverso può essere o meno causato da un medicinale.

## 3. Considerazioni fondamentali

- La segnalazione di casi di reazioni avverse sospette osservate nei singoli pazienti è un processo fondamentale alla base della farmacovigilanza.
- La segnalazione spontanea rappresenta un meccanismo importante grazie al quale operatori sanitari e consumatori possono comunicare reazioni avverse sospette alle autorità di regolamentazione dei medicinali o alle ditte farmaceutiche. Tali segnalazioni possono generare segnali di potenziali problematiche per la sicurezza, ma da sole raramente sono sufficienti a confermare che un certo effetto indesiderato in un paziente sia stato causato da un medicinale specifico.
- La segnalazione di una reazione avversa sospetta non implica necessariamente che il medicinale abbia causato l'effetto osservato, poiché questo potrebbe essere stato causato anche dalla malattia trattata, da una nuova malattia sviluppata dal paziente o da un altro medicinale da questi assunto.
- Una singola segnalazione deve essere vista come il tassello di un puzzle che, in genere, ha bisogno di ulteriori dati per fornire un quadro completo, fra cui, ad esempio, dati provenienti da segnalazioni spontanee, sperimentazioni cliniche e studi epidemiologici di tutto il mondo. Pertanto, la valutazione del nesso di causalità e l'interpretazione delle segnalazioni viene eseguita nel contesto di tutti i dati rilevanti disponibili.
- Il numero di segnalazioni di una reazione avversa sospetta di per sé non è sufficiente per valutare la probabilità che la reazione sia stata causata da un medicinale specifico. Si deve tenere conto di altri fattori, tra cui l'incidenza naturale di tale reazione avversa sospetta, la portata e le condizioni d'uso del medicinale, la natura della reazione e la sensibilizzazione del pubblico. Queste informazioni devono essere prese in considerazione quando si interpretano diverse segnalazioni, al fine di evitare conclusioni fuorvianti riguardo ai profili di sicurezza dei medicinali.

## 4. Monitoraggio della sicurezza dei medicinali

Nessun medicinale o vaccino è completamente privo di rischi. Tutti i medicinali vengono autorizzati sulla base del fatto che il probabile beneficio supera il potenziale danno. Affinché il procedimento per l'autorizzazione all'immissione in commercio pervenga a tale conclusione, vengono esaminati i dati tratti dalle sperimentazioni cliniche condotte durante lo sviluppo di un medicinale. Tuttavia, le reazioni avverse, che si verificano raramente o dopo un lungo periodo di tempo, potrebbero manifestarsi solo quando il prodotto è utilizzato in una popolazione più ampia. Inoltre, i benefici e i rischi di un medicinale usato nelle cure sanitarie di routine, in cui i pazienti possono essere affetti da più di una malattia o essere sottoposti a più di un trattamento, di solito non possono essere esaminati prima dell'autorizzazione.

Pertanto, dopo l'immissione di un medicinale sul mercato, l'uso nella popolazione più ampia richiede un monitoraggio costante. La valutazione del rapporto rischi/benefici di un medicinale può variare nel tempo con l'aumento delle conoscenze acquisite mediante l'uso da parte di molte persone e con la disponibilità di nuove alternative terapeutiche.

Il monitoraggio della sicurezza dei medicinali è chiamato farmacovigilanza, definita dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) come la disciplina e l'insieme di attività volte all'individuazione, valutazione, conoscenza e prevenzione di effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'utilizzo di farmaci [2].

## 5. Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di casi di reazioni avverse sospette osservate nei singoli pazienti è un processo fondamentale alla base della farmacovigilanza. Tale segnalazione spontanea scaturisce dal sospetto da parte di un operatore sanitario o di un paziente che segni e sintomi osservati possano essere stati causati da un medicinale. Le autorità competenti degli Stati membri incoraggiano gli operatori sanitari a segnalare sospetti e osservazioni di reazioni avverse ai medicinali attraverso sistemi di segnalazione nazionali.

I pazienti sono altresì invitati dalle informazioni presenti nei fogli illustrativi a informare l'operatore sanitario di riferimento riguardo a qualsiasi evento avverso associato al loro trattamento. Inoltre la legislazione del 2010 in materia di farmacovigilanza fornisce le basi per la creazione di sistemi di segnalazione da parte dei pazienti, di chi presta loro assistenza e dei consumatori in tutta l'Unione europea (UE). La segnalazione di reazioni avverse sospette da parte dei pazienti garantisce un valore aggiunto alla farmacovigilanza e fornisce informazioni utili sull'impatto sulla vita dei pazienti. Tali segnalazioni rappresentano anche una fonte preziosa per l'individuazione di segnali potenziali relativi alla sicurezza.

I sistemi di segnalazione nazionali assicurano che i casi segnalati siano portati all'attenzione dell'autorità competente e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (ossia la ditta che commercializza il medicinale), che a loro volta li trasmettono a EudraVigilance.

Della massima importanza è la segnalazione spontanea di reazioni avverse sospette **gravi** o **precedentemente sconosciute**. Una reazione avversa è considerata grave se

- costituisce un pericolo per la vita o ha un esito fatale;
- provoca o prolunga l'ospedalizzazione del paziente;
- determina invalidità persistente o significativa; o
- rappresenta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Inoltre, esistono altri eventi medici importanti che potrebbero non essere correlati immediatamente a un pericolo di vita o provocare la morte o l'ospedalizzazione, ma potrebbero compromettere la situazione del paziente o richiedere un intervento (trattamento) per evitare uno degli altri esiti sopra elencati. Esempi di tali eventi sono il broncospasmo allergico (un grave problema respiratorio) che richiede trattamento in pronto soccorso o a casa, ma anche convulsioni e gravi discrasie ematiche (malattie del sangue), che non comportano il ricovero in ospedale. Anche gli eventi medici importanti rientrano tra le reazioni avverse sospette gravi.

Le segnalazioni spontanee relative ai medicinali di nuova commercializzazione costituiscono altresì una priorità, data la limitata esperienza con tali medicinali.

## **6. Fonti e valutazione dei segnali relativi alla sicurezza**

Le nuove informazioni su un possibile rischio sono denominate segnali [3]. I segnali di reazioni avverse precedentemente sconosciute o di variazioni relative a gravità, caratteristiche o frequenza delle reazioni note possono derivare da varie fonti di dati, comprese le segnalazioni spontanee, le sperimentazioni cliniche e gli studi epidemiologici (inclusi gli studi di registro). Una volta individuato un segnale, è necessario eseguire esami per smentire o confermare e quantificare il rischio. Gli esami sono intesi a valutare la probabilità che il medicinale abbia causato o contribuito a causare l'effetto, a identificare i fattori di rischio e a stimare il tasso di occorrenza. La valutazione dei segnali tiene conto di possibili errori nell'uso del medicinale o di eventuali difetti di fabbricazione.

## **7. Misure di regolamentazione possibili successive alla valutazione**

A seguito della valutazione di un segnale relativo alla sicurezza, viene adottata dalle autorità competenti una decisione in merito alla misura di regolamentazione più appropriata. La decisione può includere:

- una richiesta al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di condurre uno o più studi supplementari per acquisire ulteriori elementi di prova sulla questione;
- una modifica delle informazioni sul prodotto<sup>1</sup> per promuovere l'uso sicuro dello stesso, ad esempio aggiungendo avvertenze su segni e sintomi per operatori sanitari e pazienti, modificando le raccomandazioni posologiche o includendo nuove restrizioni all'uso del medicinale in una determinata popolazione di pazienti;
- la sospensione della commercializzazione di un medicinale durante lo svolgimento degli esami;
- il ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale;
- la superfluità di un'ulteriore valutazione o azione in questa fase (al problema di sicurezza viene applicata la farmacovigilanza di routine).

Le informazioni sulla misura di regolamentazione vengono comunicate agli operatori sanitari, ai pazienti e al pubblico attraverso canali e scadenze consolidati, che rispecchiano il grado di urgenza. I canali consolidati includono pubblicazioni su siti web, informazioni fornite a pazienti e organizzazioni di operatori sanitari e mezzi di comunicazione nonché l'invio diretto agli operatori sanitari.

---

<sup>1</sup> Le informazioni sul prodotto includono il nome del medicinale, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo per il paziente e l'etichetta sull'imballaggio.

## 8. Accesso pubblico alle segnalazioni

I sistemi di segnalazione ai livelli nazionale e dell'UE sono conformi alla normativa sulla protezione dei dati; pertanto i dati contenuti nelle banche dati delle autorità nazionali competenti e dell'EudraVigilance sono opportunamente resi anonimi e non sono disponibili integralmente al pubblico. EudraVigilance [4] è una banca dati gestita dall'Agenzia europea per i medicinali, in collaborazione con le autorità nazionali competenti dell'UE, che riunisce le reazioni avverse sospette segnalate all'interno e al di fuori dell'UE presentate dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio in conformità della legislazione dell'Unione europea. Per evitare la compromissione della riservatezza dei dati e disciplinare l'accesso pubblico, è in vigore una politica di accesso a EudraVigilance [5]. L'accesso pubblico è disponibile all'indirizzo <http://www.adrreports.eu/>.

Sporadicamente gli operatori sanitari includono nelle pubblicazioni scientifiche segnalazioni rese anonime o una relazione su una serie di casi osservati resi anonimi.

## 9. Ulteriori informazioni

Maggiori informazioni sulle misure e sulle procedure relative allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza nell'UE si possono trovare all'interno delle buone pratiche di farmacovigilanza (Good Pharmacovigilance Practices, GVP)[6], in particolare nel Modulo VI delle GVP "Management and reporting of adverse reactions to medicinal products" (Gestione e comunicazione di reazioni avverse ai medicinali) e nel Modulo IX delle GVP "Signal Management" (Gestione dei segnali).

## 10. Riferimenti bibliografici

[1] Articolo 1 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano: Gazzetta ufficiale dell'Unione europea GU L 311, 28.11.2001, p. 67.

Disponibile al seguente indirizzo:

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)

[2] Centro di monitoraggio di Uppsala (Uppsala Monitoring Centre, UMC), il Centro di collaborazione dell'OMS per la farmacovigilanza. Glossario dei termini usati in farmacovigilanza. Disponibile al seguente indirizzo: <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] Gruppo di lavoro VIII del CIOMS. Aspetti pratici della rilevazione dei segnali in farmacovigilanza. Ginevra: Consiglio per le organizzazioni internazionali delle scienze mediche (Council for International Organizations of Medical Sciences); 2010.

[4] Agenzia europea per i medicinali. EudraVigilance. Disponibile al seguente indirizzo:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5)

[5] Agenzia europea per i medicinali, Accesso ai dati di EudraVigilance. Disponibile al seguente indirizzo:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390)

[6] Buone pratiche di farmacovigilanza (Good Pharmacovigilance Practices). Disponibile al seguente indirizzo:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)