

XXXVI
CONGRESSO
NAZIONALE
SIFO

I sistemi di segnalazione spontanea



- I sistemi di segnalazione spontanea (Spontaneous Reporting Systems, **SRS**) delle reazioni avverse da farmaco (**ADR**) rappresentano la fonte principale per la generazione di segnali di sicurezza relativi a medicinali nel periodo post-marketing.
- Circa metà delle decisioni di ritiri di farmaci dal commercio e svariate azioni regolatorie di sicurezza derivano tuttora da evidenze emerse da segnalazioni spontanee inviate da operatori sanitari e cittadini.
- **Database SRS:** Vigibase (WHO), Eudravigilance (EMA), AERS (USA), RNF (Italia)

SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

CIOMS VIII: Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. 2010

XXXVI
CONGRESSO
NAZIONALE
SIFO

Fattori di confondimento nella segnalazione spontanea



- Reporting influenzato dai consumi dei farmaci e dal tempo di commercializzazione (Effetto Weber)
- Possibile sottostima delle ADR a causa della sottosegnalazione.
- Influenza di pubblicità o notorietà (maggiore sarà il “clamore” suscitato dall’evento avverso, più numerose saranno le segnalazioni).
- **Reporting differenziale** (es. segnalazioni indotte o selettive/ overreporting/cluster)

SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

CIOMS VIII: Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. 2010

Influence of Regulatory Measures on the Rate of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting in Italy

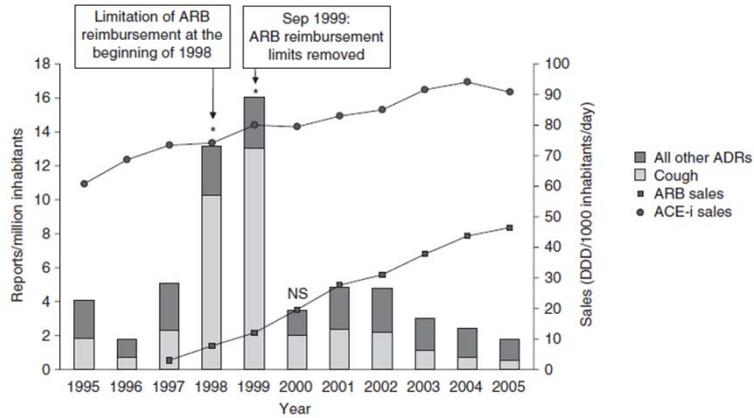


Fig. 2. Adverse drug reaction (ADR) reporting rate and daily defined dose (DDD)/1000 inhabitants/day for ACE inhibitors (ACE-i) and angiotensin receptor blockers (ARBs). NS = not significant vs 1997; * p < 0.001 vs 1997.



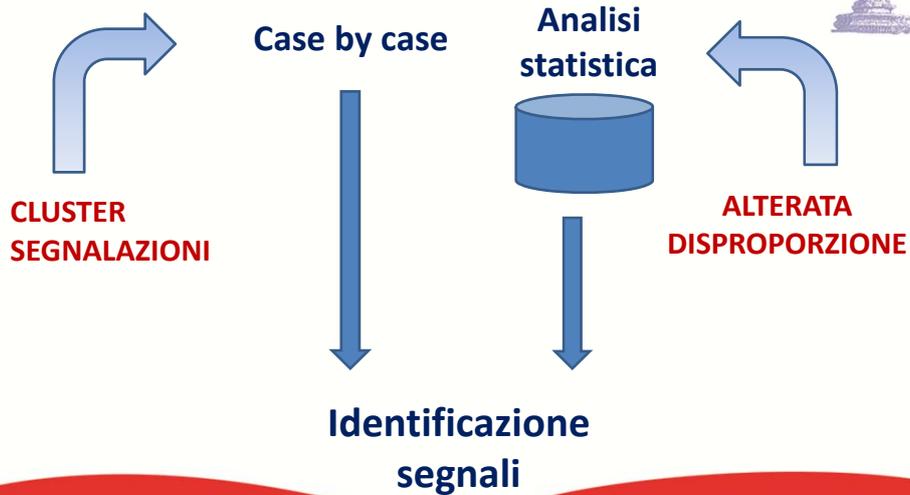
SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

Motola D et al. Drug Safety. 2008; 31: 609-616

XXXVI
CONGRESSO
NAZIONALE
SIFO

La ricerca del segnale in farmacovigilanza

REPORTING DIFFERENZIALE



SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI
CONGRESSO
NAZIONALE
SIFO

Sanità24 | 24 ORE

Home | Analisi | Sanità risponde | Scadenze fiscali | Sanità in borsa

24 set 2014

LAVORO E PROFESSIONE

Farmaci, le "reazioni avverse" dei medici alle gare di acquisto

da Federfarma

SEGNALIBRO | ☆
FACEBOOK | f
TWITTER | t

Si possono tranquillamente definire le reazioni avverse dei mmg alle gare di acquisto. Quelle che in alcune Regioni si stanno già facendo sui farmaci della diretta/dpc e che nel prossimo futuro potrebbero abbracciare un'intera categoria terapeutica, come ammette (a determinate condizioni) il nuovo Patto per la salute.



SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI
CONGRESSO
NAZIONALE
SIFO

Decreto Assessoriale n. 3/14 del 8.01.2014. Accordo per la distribuzione dei farmaci inclusi nel PHT

- Entrato in vigore dal 1 marzo 2014
- «In tutto il territorio della Regione siciliana, i farmaci concedibili con onere a carico del S.S.N. a base dei principi attivi inclusi nel PHT, (...) per i quali è prevista la duplice via di distribuzione, saranno acquistati dalle Aziende sanitarie provinciali (ASP) e dispensati esclusivamente attraverso le farmacie aperte al pubblico (DPC)..»
- «le farmacie in caso di ricette relative a prescrizioni di farmaci a brevetto scaduto, inclusi nell'elenco A-PHT oggetto dell'Accordo, devono consegnare la specialità medicinale aggiudicata in gara regionale e la sua sostituzione non è possibile»
- «In caso di documentata insostituibilità, con attestazione di invio dell'apposita scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa, la farmacia erogherà il farmaco prescritto in regime di farmaceutica convenzionata...»

Nei mesi successivi è stato osservato in Sicilia un aumento delle segnalazioni di reazioni avverse da farmaci generici. Di queste, la maggior parte sono relative a specialità medicinali soggette a DPC.

SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI
CONGRESSO
NAZIONALE
SIFO

Analisi della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)



- Sono state prese in considerazione le schede di segnalazione, presenti nella RNF relative ai farmaci equivalenti e biosimilari inclusi nel PHT e oggetto dell'Accordo.
- E' stato considerato il periodo temporale compreso tra il 1.03.2014 (inizio di operatività del DA) ed il 11.06.2014.
- Sono state escluse le segnalazioni che riportavano solo il principio attivo senza specificare il nome del produttore.

SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

Segnalazioni provenienti dalla Sicilia di farmaci generici inclusi nell'elenco PHT

PRINCIPIO ATTIVO (Specialità equivalenti)	Periodo 1/03/13- 11/06/13	Periodo 1/03/14- 11/06/14
Clopidogrel	2	95
Epoetina Alfa	-	4
Epoetina Zeta	-	6
Filgrastim	-	5
Rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, c'è stato un aumento di circa 11 volte del numero delle segnalazioni per farmaci equivalenti e biosimilari		
Clozapina	-	13
Tacrolimus	-	1
Capecitabina	-	2
Octreotide	-	1
Micofenolato	9	9
Risperidone	-	10
Donepezil	3	2
TOTALE	21	231

SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI
CONGRESSO
NAZIONALE
SIFO

Segnalazioni provenienti dalla Sicilia di specialità *branded* contenenti i principi attivi a brevetto scaduto



Principio attivo (Farmaco griffato)	Periodo 1/03/13- 11/06/13	Periodo 1/03/14- 11/06/14
Clopidogrel	-	1
Epoetina Alfa	-	1
Quetiapina	-	1
Capecitabina	2	16
Risperidone	-	1
Totale	2	20

Nel periodo considerato, rispetto all'anno precedente, le segnalazioni per **le specialità griffate non hanno avuto un incremento** (ad eccezione della capecitabina), a differenza di quelle dei rispettivi equivalenti e biosimilari. Le schede dei griffati hanno riguardato soltanto 5 dei 16 principi attivi indicati nell'accordo.

 **SIFO** Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

Farmaci generici: confronto delle segnalazioni siciliane con quelle di altre Regioni (periodo 01.03.14-11.06.14)

Principio Attivo	Sicilia	Altre regioni	Italia totale	% SICILIA/ITALIA
Clopidogrel	95	75	170	55,9
Epoetina Alfa	4	3	7	57,1
Epoetina Zeta	6	7	13	46,2
Filgrastim	5	19	24	20,8
Bicalutamide	10	10	20	50,0
Memantina	3	1	4	75,0
Leflunomide	26	27	53	49,1
Olanzapina	17	38	55	30,9
Quetiapina	27	43	70	38,6
Clozapina	13	10	23	56,5
Tacrolimus	1	5	6	16,7
Capecitabina	2	12	14	14,3
Octreotide	1	3	4	25,0
Micofenolato	9	10	19	42,1
Risperidone	10	5	15	66,7
Donepezil	2	17	19	10,5
Totale	231	285	516	44,8

XXXVI
CONGRESSO
NAZIONALE
SIFO



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



17/09/2014

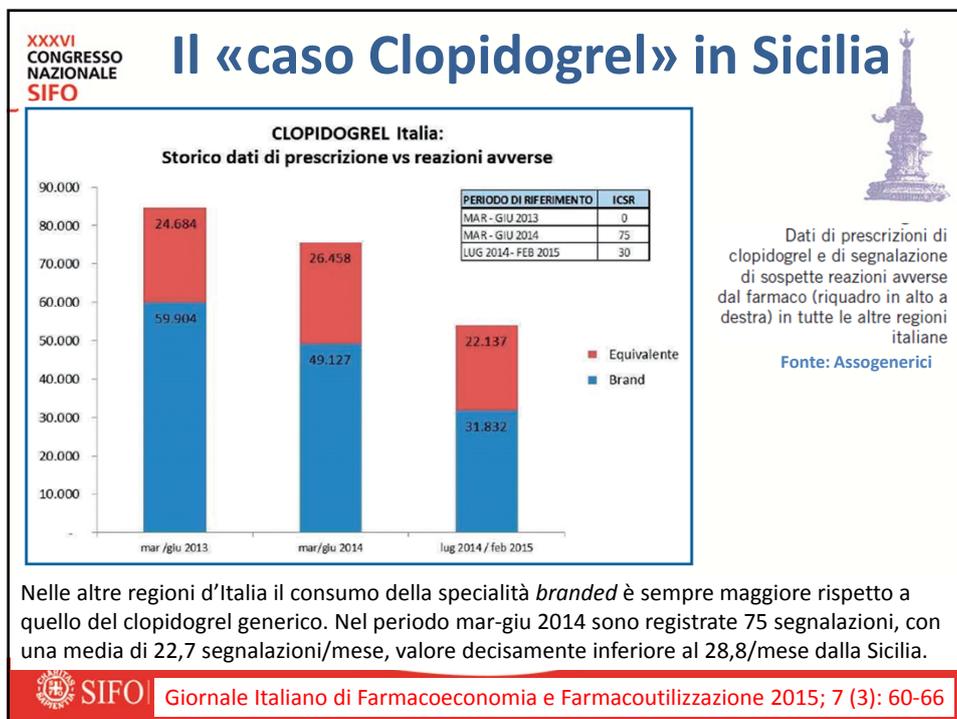
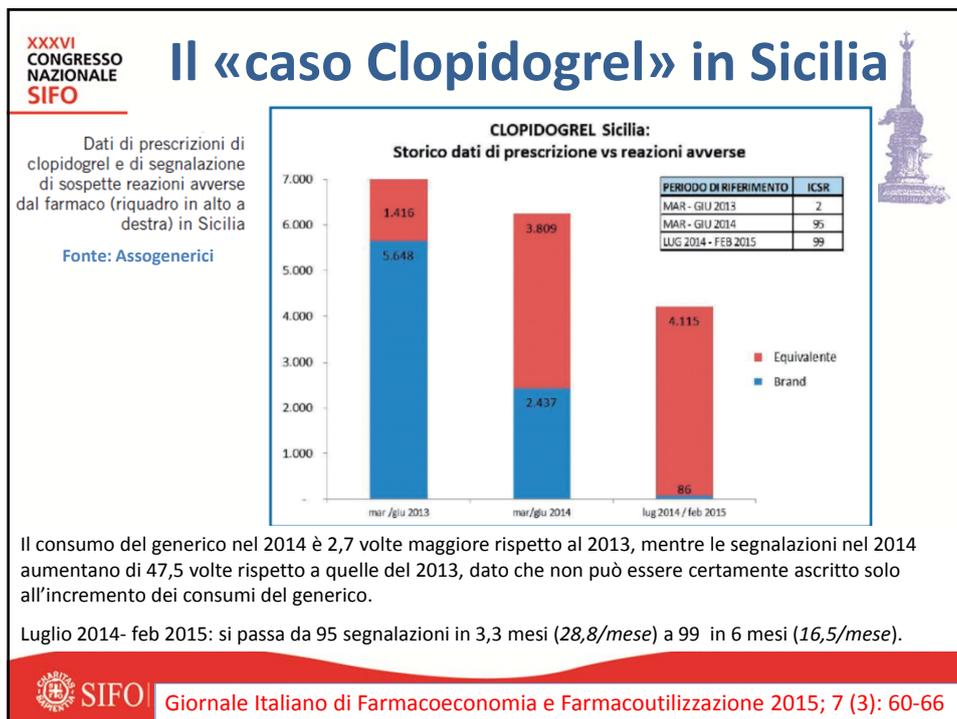
Comunicazione su andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da medicinali equivalenti e biosimilari

- Da un'analisi effettuata nel 1° semestre del 2014, nella RNF è emerso uno sproporzionato aumento del numero di segnalazioni di sospette ADR per alcuni principi attivi per i quali è scaduto il brevetto.
- La maggior parte di queste segnalazioni proviene da medici che non avevano mai segnalato una ADR prima del 2014 e da Regioni in cui sono stati stipulati accordi attraverso i quali sostanzialmente il farmacista è autorizzato a non sostituire il prodotto originator con l'equivalente o biosimilare a patto che il paziente sia intollerante a quest'ultimo e che ciò sia dimostrato dall'inserimento nella RNF dell'apposita scheda di segnalazione di sospetta ADR.
- Si fa presente che qualsiasi dato contenuto nella RNF dopo pochi giorni viene trasmesso alla banca dati europea Eudravigilance a cui accedono tutte le Agenzia regolatorie europee.
- Si invitano, pertanto, tutti gli operatori sanitari ad una segnalazione responsabile focalizzata non soltanto su alcune specifiche tipologie di medicinali.

Segnalazioni provenienti dalla Sicilia di farmaci generici inclusi nel PHT (confronto a 1 anno)



PRINCIPIO ATTIVO	01/03/13 - 28/02/2014	01/03/14 - 28/02/15
Clopidogrel	5	247
Leflunomide	11	76
Quetiapina	16	74
Olanzapina	13	57
Clozapina	17	32
Risperidone	7	29
Bicalutamide	8	28
Filgrastim	11	18
Micofenolato mofetile	28	16
Capecitabina	2	16
Epoetina Zeta	17	12
Donepezil	3	9
Memantina	-	8
Epoetina Alfa	12	7
Tacrolimus	-	4
Octreotide	1	1
TOTALE	151	634





Segnalazioni in **Italia**: generici vs totale

Tipo farmaco segnalato	2011	2012	2013	2014
Principio attivo	2556	3533	6638	5216
Specialità equivalente	1578	2966	4741	3663
Specialità "branded"	18032	23752	34151	26217
Totale	22166	30251	45530	35096
% "generici"	7,1%	9,8%	10,4%	10,4%



Segnalazioni dal **territorio** (MMG, PLS) : % generici/tot per regione

Regione	FF indicati come generici			
	2011	2012	2013	2014
ABR	22,9%	30,4%	31,6%	47,4%
BAS	4,7%	14,8%	25,2%	15,1%
CAL	0,0%	26,8%	14,7%	19,1%
CAM	36,1%	21,7%	23,2%	14,8%
EMI	9,7%	53,2%	57,6%	75,2%
FRI	6,7%	13,6%	26,7%	23,5%
LAZ	11,1%	29,1%	29,5%	25,6%
LIG	12,1%	38,2%	48,1%	52,4%
LOM	14,6%	23,5%	20,0%	18,7%
MAR	9,5%	23,5%	25,9%	12,5%
MOL	0,0%	88,9%	30,0%	0,0%
PAB	0,0%	25,0%	16,7%	33,3%
PAT	18,5%	23,8%	25,0%	14,3%
PIE	12,7%	22,6%	22,4%	17,2%
PUG	11,1%	9,0%	16,4%	17,9%
SAR	0,0%	28,6%	45,7%	27,8%
SIC	23,6%	31,6%	25,2%	67,7%
TOS	20,1%	20,5%	29,2%	27,1%
UMB	0,0%	16,7%	13,6%	12,5%
VAL	0,0%	100,0%	75,0%	50,0%
VEN	16,2%	21,9%	17,1%	16,1%



IL DIRETTORE GENERALE SANITÀ E
POLITICHE SOCIALI
TIZIANO CARRADORI

TIPO ANNO NUMERO

REGIONE EMILIA-ROMAGNA: GIUNTA
PG-2013-0291203
del 22/11/2013



CIRCOLARE N. **18**



Indicazioni relative alla sostituibilità dei farmaci a brevetto scaduto erogati in DPC



In linea di principio la sostituzione di un farmaco erogato in DPC costituisce un'eccezione non ammissibile...

...L'unica eccezione ammissibile può sussistere nel caso in cui sia il medico a ritenere che il paziente necessiti di un medicinale diverso da quello erogato in DPC.....

A tal fine il medico è tenuto a presentare al Servizio farmaceutico aziendale una relazione a sostegno della necessità del paziente di assumere lo specifico medicinale prescritto e non quello equivalente distribuito in DPC, allegando la documentazione a supporto (per esempio una segnalazione di reazione avversa o un certificato di allergologia)

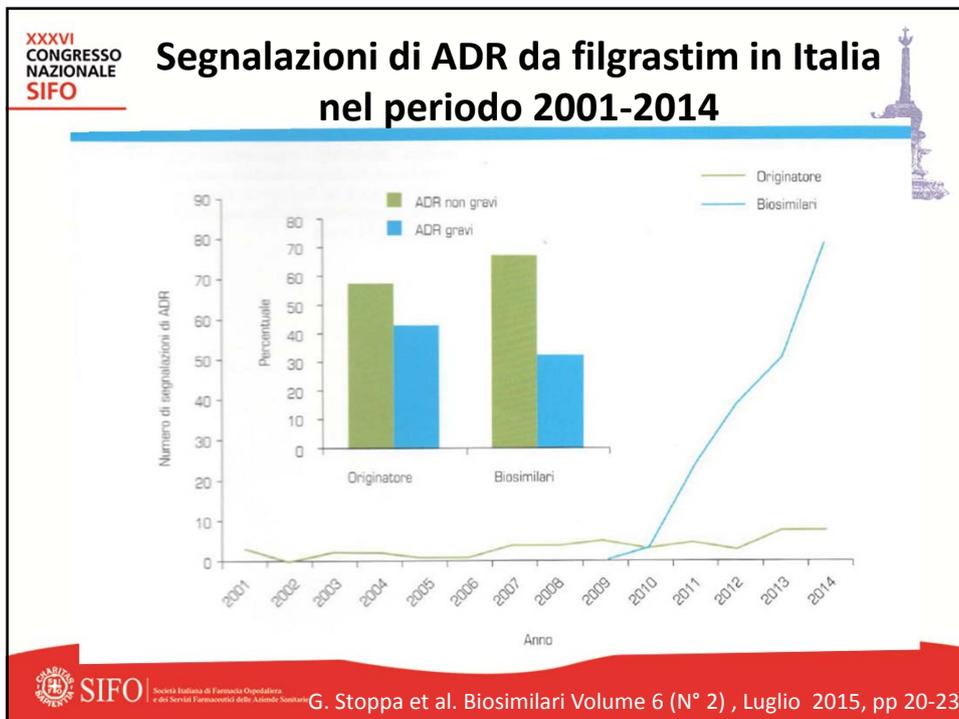
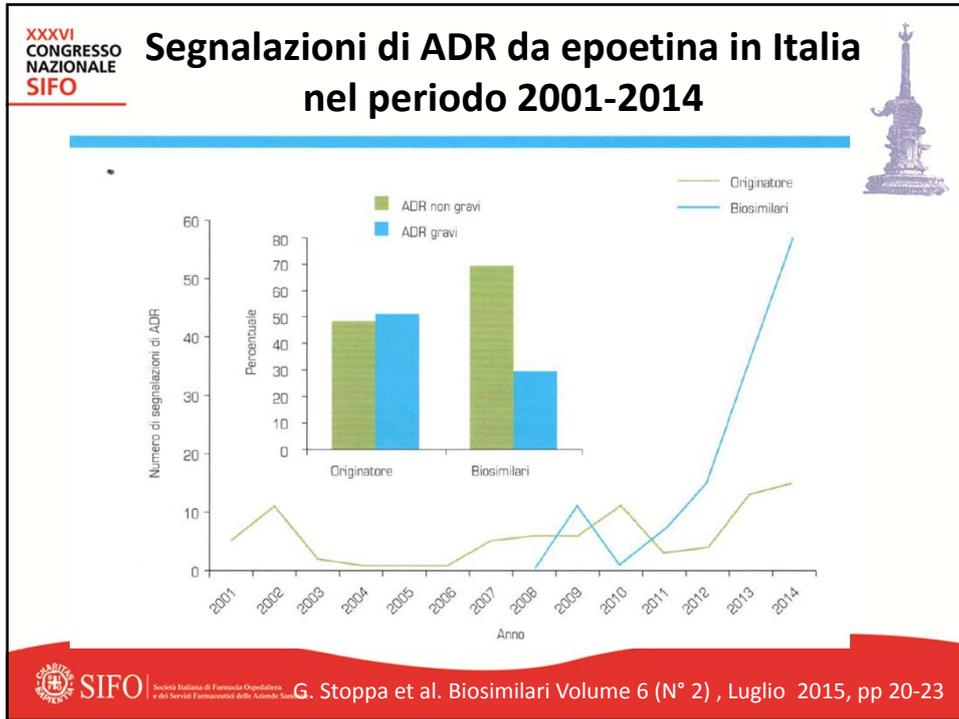
XXXVI
CONGRESSO
NAZIONALE
SIFO

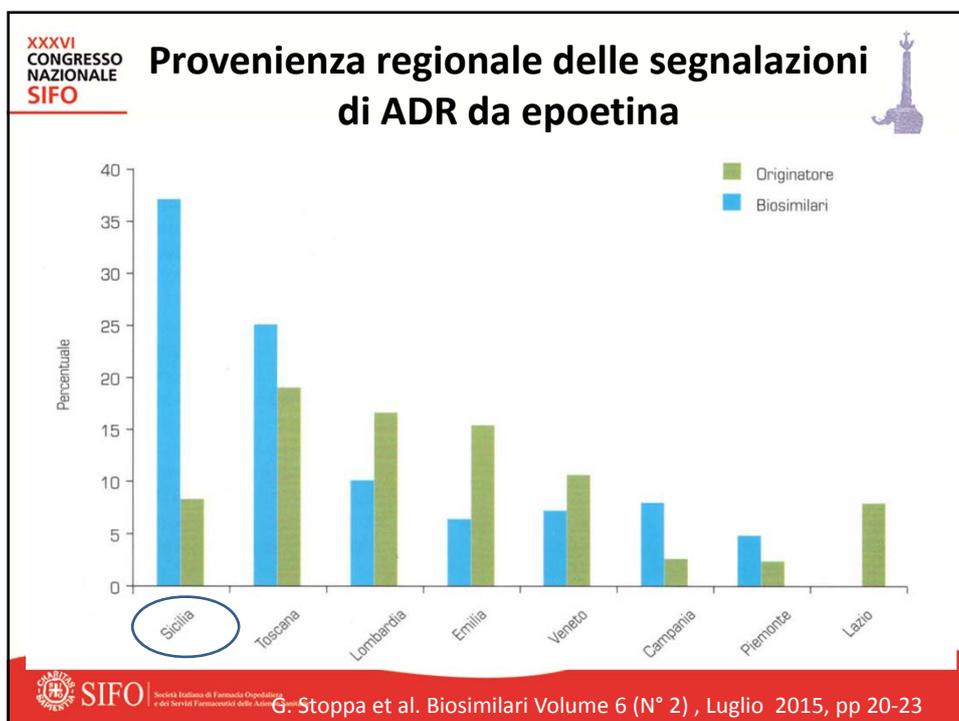
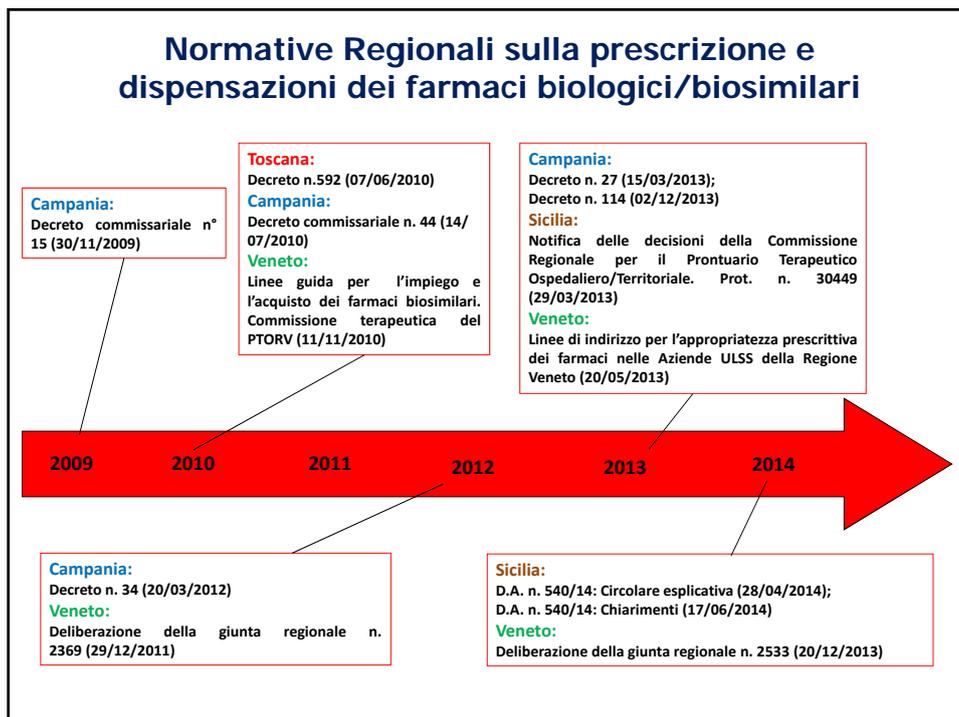




Biosimilari

«Segnalazione selettiva?»





D.A. n. 540/2014

REPUBBLICA ITALIANA
REGIONE SICILIANA

L'ASSESSORE DELLA SALUTE

Misure volte a promuovere l'utilizzo dei Farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia

Art 1. il farmaco biologico o biosimilare a minor costo di terapia deve essere utilizzato come prima scelta nel paziente «naive».....; in caso di documentata inefficacia terapeutica e/o intolleranza e/o effetti collaterali va garantito il ricorso ad altro farmaco biosimilare o al farmaco biologico originatore

 **SIFO** Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

XXXVI
CO
NA
SI

Segnalazione di ADP da epoetina alfa /zeta in Sicilia

Segnalazioni epoetine biosimilari 2013-2014: tot 48

Su 21 strutture sanitarie siciliane, **24 schede provenienti dalla stessa ASP**, incluse **16 di inefficacia**; sulle altre 24 provenienti dalle restanti strutture siciliane solo 5 casi di inefficacia

Collaborazione tra CRFV e Dipartimento farmaceutico dell'ASP di riferimento per verifica casi di tossicità/inefficacia, segnalazioni in RNF ed eventuali richiami su inapproprietezza

Segnalazioni biosimilari epoetine 2015: tot 9

Solo 1 riferita alla ASP precedente e solo 1 che descrive inefficacia

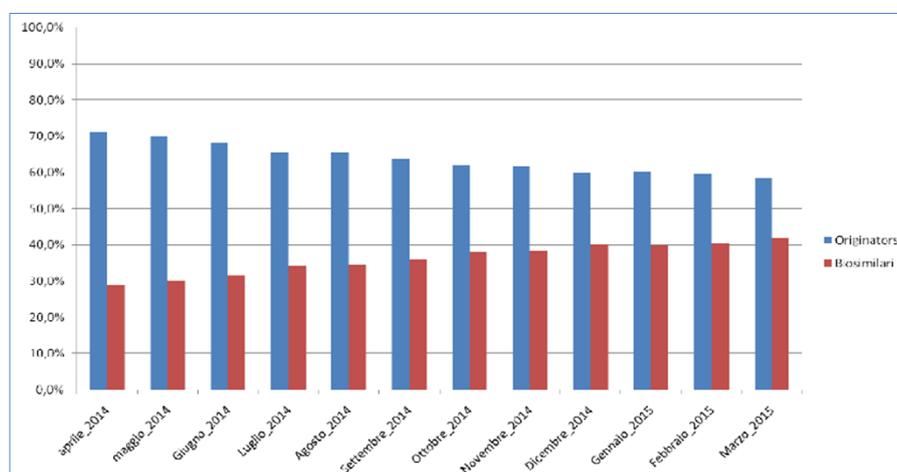
Anno AIC biosimilari
Epoetina alfa
Epoetina zeta

Sicilia: Notifica delle decisioni della Commissione Regionale per il PTORS. Prot. n. 30449 (29/03/2013)

Sicilia: D.A. n. 540/14; Circolare esplicativa (28/04/2014); Chiarimenti (6/06/2014) D.A. n. 540/14; Chiarimenti (17/06/2014) D.A. n. 540/14; (sanzioni)

 **SIFO** Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

Trend nel consumo di epoetine biosimilari in Sicilia



XXXVI
CONGRESSO
NAZIONALE
SIFO

Conclusioni



Lo scopo dei Sistemi di Farmacovigilanza è quello di valutare le informazioni relative ai rischi dei farmaci, per tutelare la sicurezza dei pazienti. E' necessario quindi stimolare le segnalazioni spontanee attraverso un processo culturale e non "burocratico"

Un possibile effetto distorsivo dovrà essere tenuto presente nell'analisi di dati di FV influenzati da disposizioni regionali o nazionali

Necessità di maggiore collaborazione tra i Centri di FV e i dipartimenti farmaceutici /assessorati per la identificazione di "segnalazioni indotte"

Ancora evidente lo scetticismo verso bioequivalenti e biosimilari



SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

