

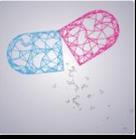
# L'IMPORTANZA DELLA FARMACOVIGILANZA ED IL RUOLO DEL *RISK MANAGER*

Dr. Andrea M. Machiavelli  
Direttore U.O.C. Farmacia  
ASST Cremona

**FARMACI BIOLOGICI UPDATE**

**DALLA BUONA PRATICA CLINICA AGLI ASPETTI  
ORGANIZZATIVI ED ECONOMICI**

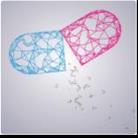
2018 **MOTORE**   
**SANITÀ**   
Sanità Universale



***“Safety does not mean zero risk.***

***A safe product is one that has reasonable risks,  
given the magnitude of the benefit expected and the  
Alternative available”***

***U. S. Food and Drug Administration (1999)***



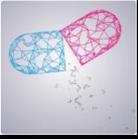
La **Farmacovigilanza** è l'insieme delle attività volte a rilevare, valutare, conoscere e prevenire l'insorgenza di eventi avversi o di un qualsiasi altro problema correlato all'utilizzo di un farmaco durante l'intero ciclo di vita del farmaco stesso, dalla fase pre-marketing a quella post-marketing.



## **Pre-marketing risk assesement: problematiche ancora aperte**

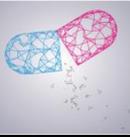
- ➔ Popolazioni NON SUFFICIENTEMENTE CONSIDERATE nella fase *pre-approval*:
  - *Bambini*
  - *Anziani*
  - *Donne in gravidanza o allattamento*
  - *Pazienti con rilevanti patologie concomitanti come malattie epatiche o renali*
  - *Pazienti con una gravità della patologia differente da quella studiata nei trials*
  - *Sottopopolazioni con polimorfismo genetico noti e rilevanti per il metabolismo*
  - *Pazienti di differente origine etnica*
- ➔ Numerosità della popolazione in studio non rappresentativa della realtà *post-approval*
- ➔ Breve durata delle sperimentazioni cliniche → scarsa conoscenza degli eventi avversi a lungo termine che potrebbero derivare dal trattamento farmacologico cronico

# PRE-MARKETING RISK ASSESSMENT:



*E' SUFFICIENTE A GARANTIRE LA PROTEZIONE DELLA SALUTE PUBBLICA?*

*"The absence of evidence  
is not  
the evidence of absence"*



## Ampliamento della definizione di ADR

### Precedente definizione:

reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle **dosi normalmente somministrate** all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche

### Nuova definizione:

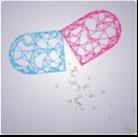
Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale

1. **conformemente** alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio,
2. agli usi **non conformi** alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio,
  - incluso il sovradosaggio,
  - l'uso improprio,
  - l'abuso del medicinale,
3. agli **errori terapeutici**
4. nonché associato **all'esposizione per motivi professionali**.

*Art. 1 comma 2*



*Agenzia Italiana del Farmaco*  
**AIFA**



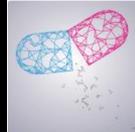
## Tempistica ben precisa di segnalazione

Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse da medicinali di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività. E precisamente:

- 36 ore per i medicinali di origine biologica
- 2 giorni per tutti gli altri medicinali



*Art. 22 comma 2 e 3*



## Il processo della segnalazione in Italia

### Il sistema di segnalazione italiano

### Nuovo sistema di segnalazione italiano



SEGNALATORE:  
Entro 36 ore  
o due giorni

Opzione A → RESPONSABILE DI FV LOCALE → 7 Giorni →

Opzione B → [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it)



Opzione C → TITOLARE AIC → 15/90 Giorni →  
← DOWNLOAD



Rete Nazionale di Farmacovigilanza



CRFV

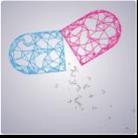
Rete Nazionale FV



RE-ROUTING  
Ogni notte



Regione Lombardia



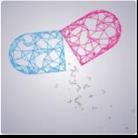
Per le comunicazioni di ADR dei prodotti biologici, inclusi i biosimilari, la chiara identificazione del farmaco è di particolare importanza.

Pertanto, la normativa in materia di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/EU, recepimento D.lvo 30/04/2015) richiede che ogni segnalazione di reazioni avverse a un farmaco biologico debba includere:

- **la denominazione del prodotto**, così come approvato
- **il numero di lotto.**

I medicinali biologici e i biosimilari sono classificati come “priorità” per le attività di farmacovigilanza e la citata normativa ne impone l’inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggio addizionale.

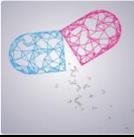
Devono riportare un triangolo nero capovolto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo, con lo scopo di incoraggiare attivamente la segnalazione di eventuali sospette reazioni avverse.



## Monitoraggio addizionale



- I medicinali restano soggetti a monitoraggio addizionale per un periodo di cinque anni o fino a quando non siano state osservate le condizioni che hanno portato a richiedere il monitoraggio addizionale.
- Il PRAC si occupa di stilare ed aggiornare mensilmente le liste dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale che sono pubblicate sul sito dell'EMA. (PRAC=Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza di EMA)
- La prima lista è stata resa disponibile on line 25 aprile 2013



## Monitoraggio aggiuntivo

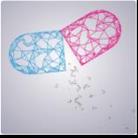
For each medicine, the list shows:

- the invented name;
- the active substance;
- the reason why the medicine is on the list;
- the marketing-authorisation holder;
- a link to the European public assessment report (for centrally authorised medicines).



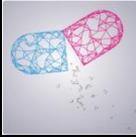
22 January 2014  
EMA/2013/2013 Rev.4  
Inspection & Human Medicines Pharmacovigilance

2, rue d'Alger • Champs-Élysées • L-1211 Luxembourg  
Téléphone +352 20 7115 8001 Fax +352 20 7115 8001  
E-mail [ema@ema.europa.eu](mailto:ema@ema.europa.eu) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)  
An agency of the European Union

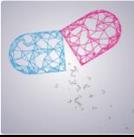


I medicinali biosimilari vengono prodotti secondo gli stessi standard qualitativi richiesti per gli altri medicinali (es. prodotti di sintesi chimica e biologici di riferimento) in linea ai principi di *Good Manufacturing Practice (GMP)* e i produttori sono tenuti ad istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto. Tale sistema di farmacovigilanza è sottoposto a controlli da parte delle Autorità regolatorie sia in fase pre-autorizzativa sia durante la commercializzazione. Ogni azienda è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*).

Il RMP deve esplicitare in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo il profilo di sicurezza del farmaco e tenendo conto anche di quello del corrispondente medicinale di riferimento, e delineare le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale e le misure che i titolari dell'autorizzazione intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l'uso del medicinale, ivi compresa un'eventuale modificazione dell'efficacia nella pratica clinica.



- Il RMP deve essere approvato dalle Autorità competenti prima che il farmaco sia commercializzato.
- Ogni farmaco originatore o biosimilare, autorizzato dall'EMA o da qualsiasi altra Autorità Competente nazionale europea, ha un RMP.
- Un RMP può, inoltre, essere richiesto durante il ciclo di vita di qualunque farmaco biologico nel caso in cui vengano apportati importanti cambiamenti nei processi produttivi (es. darbepoetina) o modifiche a livello della formulazione (es. trastuzumab sottocute) in grado di influenzare l'efficacia e la sicurezza del farmaco.
- La Direttiva 2010/84/EU dispone che l'autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi medicinali, siano essi originatori o biosimilari, possa essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzativi di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES).



# Risk Management of Biosimilars in Hospital Practice

Substitution/switching should be combined with

- 1 Close monitoring of the patients
- 2 Ensured traceability
- 3 Decision making by a qualified healthcare professional



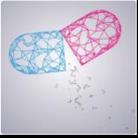
19th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists

The New Era of Biosimilar Monoclonal Antibodies (26/03/2014)

**FARMACI BIOLOGICI UPDATE**

DALLA BUONA PRATICA CLINICA AGLI ASPETTI  
ORGANIZZATIVI ED ECONOMICI

# RISK MANAGEMENT

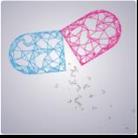


Il concetto di rischio è **inemendabile in una struttura complessa come quella sanitaria**, dove regna il concetto del continuo divenire e quindi del **continuo cambiamento** ed, inoltre, il rischio non è qualcosa da cui bisogna difendersi, non è un ostacolo all'azione, ma è una **componente necessaria della stessa azione**.

i sistemi e le organizzazioni **ad elevata complessità**, come le strutture sanitarie, sono caratterizzati da una **grande imprevedibilità**; di conseguenza, poiché dire imprevedibilità significa dire incertezza e poiché incertezza è presupposto di rischio, **parlare di complessità significa necessariamente parlare di rischio**.

Le cure **sicure** ed **efficaci** dipendono sempre di più, non solo dalle conoscenze, dalle abilità e dai comportamenti dei professionisti a contatto con il paziente, ma anche dal modo in cui questi professionisti sono in grado di **cooperare, comunicare e integrarsi nell'ambiente di lavoro** che, a sua volta, è parte di un'organizzazione sanitaria complessa.

# RISK MANAGEMENT



L'implementazione di un buon programma di qualità delle cure prestate non può prescindere dall'implementazione di un sistema di gestione del rischio clinico, che abbia come obiettivo fondamentale quello di aumentare la sicurezza dei pazienti, migliorare gli outcomes ed indirettamente ridurre i costi, riducendo gli eventi avversi prevenibili.

Questo è possibile assicurando un ambiente che incoraggi:

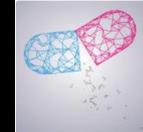
- L'identificazione degli errori attraverso la segnalazione non punitiva
- La prevenzione mediante l'educazione e la reingegnerizzazione dei processi clinicoassistenziali



- **Cambiamento della concezione dell'errore: non più visto come fallimento individuale, ma come occasione di miglioramento per l'intera organizzazione;**
- **Creazione di soluzioni organizzative orientate alla gestione del rischio.**

# NEAR MISS DI TERAPIA – ASST CREMONA – ANNO 2017

## RISK MANAGER – U.O. FARMACIA



### AREA OSPEDALE DI CREMONA - UMACA anno 2017

AREA CLINICA	ERRORE DOSAGGIO	ERRORE FARMACO	ERRORE PRESCRIZIONE	ERRORE IDENTIFICAZIONE	ALTRO **	n° casi
AREA ONCOLOGICA	35	27	61	6	0	129
AREA INTERNISTICA	0	0	0	0	0	0
AREA CHIRURGICA	0	0	2	0	0	2
AREA MATERNO INF.	0	0	0	0	0	0
AREA RIABILITATIVA	0	0	0	0	0	0
AREA PSICHIATRICA	0	0	0	0	0	0
AREA CRITICA	1	0	1	0	0	2
AREA SERVIZI	14	6	1	3	2	26
<b>Totale</b>	<b>50</b>	<b>33</b>	<b>65</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>159</b>

	ERRORE DOSAGGIO	ERRORE FARMACO	ERRORE PRESCRIZIONE	ERRORE IDENTIFICAZIONE	ALTRO	N.CASI
ANNO 2017	50	33	65	9	2	159
ANNO 2016	81	72	61	23	95	332
ANNO 2015	72	37	60	22	32	223

### NUMERO ADR CONSEGUENTI ALL'ASSUNZIONE DEI FARMACI ALLESTITI

	2° sem 2016	1° sem 2017	2° sem 2017	anno 2017
N. accessi per terapia	5571	5671	5909	11580
N. errori/quasi errori	200	117	42	159
N. ADR conseguenti all'errore	0	0	0	0
N. ADR totali conseguenti all'assunzione dei farmaci allestiti	10	5	9	14

UMACA	n. errori	Preparazioni annue totali	Media preparazioni giornaliere	% errori / preparazioni
ANNO 2017	159	18716	72	0,85
ANNO 2016	332	19005	73	1,74
ANNO 2015	223	17677	68	1,26

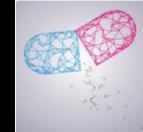
### FARMACI BIOLOGICI UPDATE

DALLA BUONA PRATICA CLINICA AGLI ASPETTI ORGANIZZATIVI ED ECONOMICI

RISK MANAGEMENT

# NEAR MISS DI TERAPIA – ASST CREMONA – ANNO 2017

## RISK MANAGER – U.O. FARMACIA



n. ricette per tipologia farmaci anno 2017	area oncologica	altri reparti	territorio	n.casi
distribuzione diretta	6827	236	0	<b>7063</b>
tipologia 6	1024	1888	237	<b>3149</b>
tipologia 18 (controllo AIFA)	0	408	0	<b>408</b>
tipologia 1 (controllo AIFA)	1995	172	57	<b>2224</b>
<b>totale</b>	<b>9846</b>	<b>2704</b>	<b>294</b>	<b>12844</b>

errori rilevati	anno 2015	anno 2016	anno 2017	n.casi
area oncologica	119	130	69	<b>318</b>
altre aree cliniche	4	5	2	<b>11</b>
farmacia	8	1	0*	<b>9</b>
<b>totale</b>	<b>131</b>	<b>136</b>	<b>71</b>	<b>338</b>

n. ricette per tipologia farmaci	2015	2016	2017	n. casi triennio
distribuzione diretta	7608	7722	7063	<b>22393</b>
tipologia 6	3382	3193	3149	<b>9724</b>
tipologia 18 (controllo AIFA)	263	365	408	<b>1036</b>
tipologia 1 (controllo AIFA)	1241	1528	2224	<b>4993</b>
<b>totale</b>	<b>12494</b>	<b>12808</b>	<b>12844</b>	<b>38146</b>

RISK MANAGEMENT

**FARMACI BIOLOGICI UPDATE**  
DALLA BUONA PRATICA CLINICA AGLI ASPETTI ORGANIZZATIVI ED ECONOMICI



MEDICO  
CO



Prescrizione + codice richiesta AIFA



FARMACIA  
FA

- File F
- Dispensazione AIFA

1 Stock Photo - cap323

allestimento



Conferma di somministrazione



PAZIENTE  
TE

somministrazione



OSPEDALE  
RE

consegna



MAC  
A



FARMACIA  
?



MEDICO



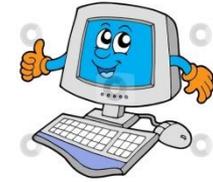
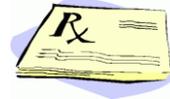
•File F



Prescrizione



Richiesta AIFA



•Dispensazione AIFA

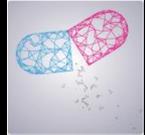


DISTRIBUZIONE DIRETTA

Dispensazione in Dimissione

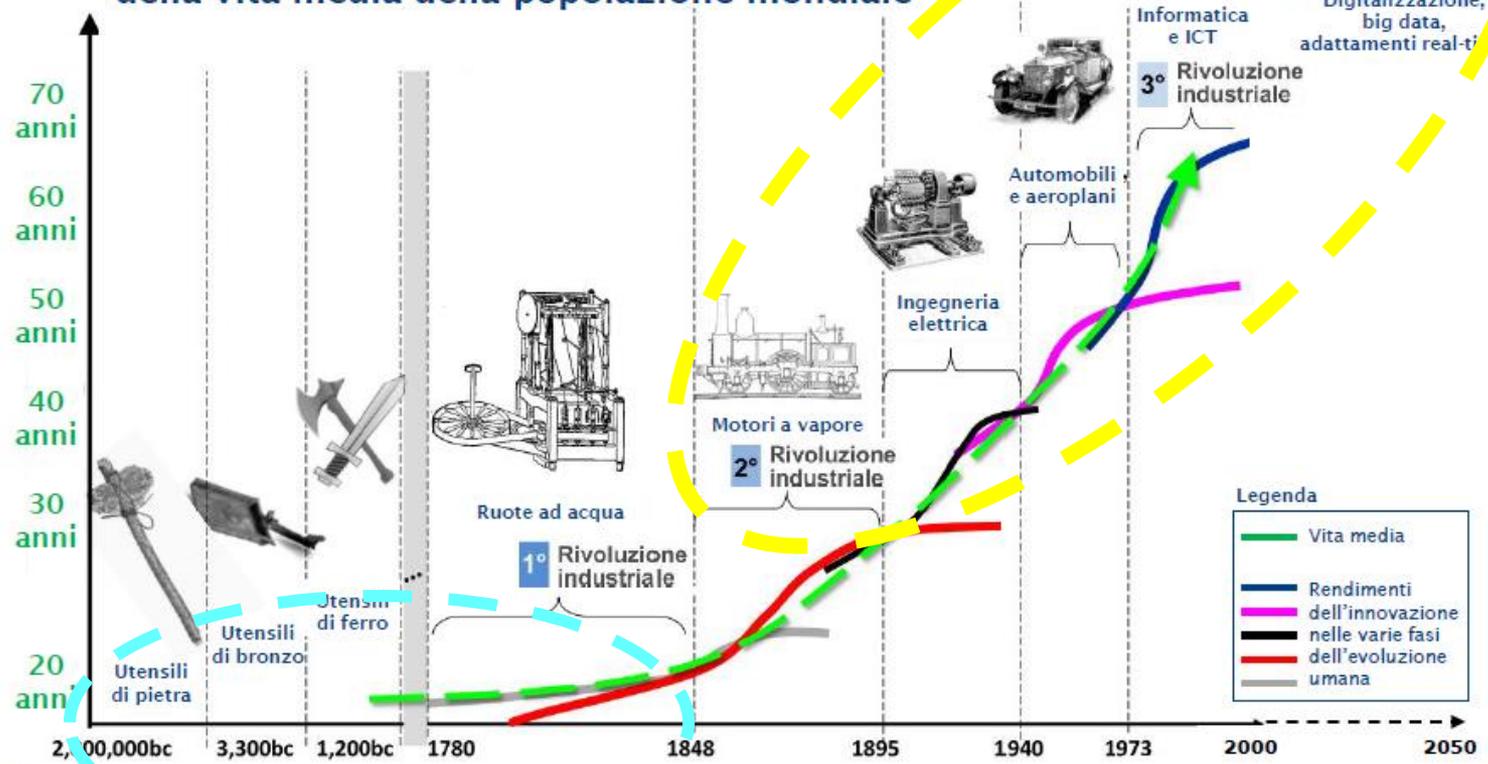


FARMA  
C9



# Scienza, Ricerca, Industria e Tecnologia rivoluzionano l'evoluzione umana

## Innovazioni tecnologiche ed allungamento della vita media della popolazione mondiale



Fonte: M. Hilbert, Online Course of Digital Technology and Social Change

**FARMACI BIOLOGICI UPDATE**  
DALLA BUONA PRATICA CLINICA AGLI ASPETTI ORGANIZZATIVI ED ECONOMICI



## RIFERIMENTI NORMATIVI:

- **Direttiva 2010/84/CE** del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la **Direttiva 2001/83/CE** recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.
- **Decreto Ministeriale 30/04/2015 (recepimento Dir 2010/84)**: procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della Legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di Stabilità 2013).
- **Decreto Legislativo 219/2006 (recepimento Direttiva 2001/83/CE)**.
- **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)**
- **“SECONDO POSITION PAPER AIFA SUI FARMACI BIOSIMILARI” del 27/03/2018**

# Grazie.

