



DRUG SAFETY NEL FARMACO GENERICO: UN METODO INNOVATIVO FINALIZZATO ALLA COSTITUZIONE DI UN EFFICIENTE SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA

Drug safety in generic medical products: an original approach aimed to an efficient Pharmacovigilance System

Valeria Vielmini, Enrico Magni

ASGENIA Srl a socio unico, sottoposta a direzione e coordinamento di ASSOGENERICI

Parole chiave

Adverse Drug Reaction (ADR)
Individual Case Safety Reports (ICSR)
Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)
Safety Drugs Application XML/CIOMS form

Abstract

Background: Asgenia was the expression of the will of Assogenerici, the Italian Generic & Biosimilar Medicines Industry Association, to provide an efficient support to all the activities related to Pharmacovigilance of the members Companies Marketing Authorization Holders (MAH) of generic products. The activity was created with the purpose to provide answers and solutions through a new and innovative approach, offering a technical and valid support for conducting Pharmacovigilance activities.

Objective: To develop a procedure allowing a unique download of each individual case safety report (ICSR) for Active substance (AS) from Italian Pharmacovigilance Network and a unique search of adverse drug reactions (ADRs) in International Medical Literature Researches and their correct management and distribution to the member Companies.

Methods: To enable procedures, which led to unify the reports obtained by the Italian Pharmacovigilance Network in order to work on a single report, then to forward it to the Companies Marketing Authorization Holders for that product, working only one time for each active substance which is common to more member companies.

Results: The result of this work is the production of a CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) and XML (extensible Markup Language) file for the member Companies. Asgenia provides a centralized service in term of research, download, management and storage of data, as well as some other supplementary services. The Assogenerici members, which joined this service, are fully provided with all the Pharmacovigilance data they might collect, organize in their own database, and manage the information according to EU Legislation.

Conclusions: This new way to manage Pharmacovigilance activities allows to reduce the work load that pharmaceutical companies are dealing with, through the production of the same elaborate for all member companies. This original way to operate permits a significant spare in term of costs, resources and time for member companies.

Introduzione

La segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse da farmaco (*adverse drug reaction*, ADR) è uno strumento rapido ed efficace per individuare potenziali rischi correlati all'uso dei medicinali, inoltre diventa un valido aiuto per assicurarne qualità, efficacia

Corrispondenza: Valeria Vielmini, E-mail: valeria.vielmini@gmail.com

e sicurezza durante il loro utilizzo per fini terapeutici e diagnostici. L'obiettivo della segnalazione spontanea è quello di ottenere informazioni utili a migliorare l'appropriatezza nell'utilizzo dei farmaci, valutando degli stessi il rapporto rischio/beneficio nella pratica clinica.

Le segnalazioni vengono gestite tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), coordinata dall'Agenzia Italiana del Farmaco, (AIFA), nata in Italia nel novembre del 2001. La rete è un potente ed efficiente mezzo per acquisire, gestire, analizzare, condividere e comunicare dati tra operatori sanitari, aziende farmaceutiche e pazienti. Negli ultimi anni, la legislazione europea ha subito importanti evoluzioni in termini di farmacovigilanza, che hanno portato allo sviluppo di due importanti decreti:

- Regolamento UE 1235/2010: modifica il Reg. CE 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali e istituisce l'agenzia europea per i medicinali (EMA).
- Direttiva 2010/84/UE: modifica la Dir. 2001/83/CE recante un codice comunitario sui medicinali ad uso umano (attuata in Italia con D.L. 219/06).

L'obiettivo principale di questa nuova regolamentazione è quello di promuovere e proteggere la salute pubblica, sviluppando un sistema rivolto a mantenere una valida e costante sorveglianza sull'utilizzo dei medicinali.

Un efficiente sistema di Farmacovigilanza consente di:

- cogliere segni e sintomi relativi all'utilizzo dei medicinali;
- analizzare la numerosità e la gravità degli eventi avversi;
- promuovere un corretto consumo dei medicinali, attraverso un continuo aggiornamento delle proprietà degli stessi;
- promuovere la comunicazione, la responsabilità e trasparenza di tutte le parti coinvolte (operatori sanitari, pazienti e consumatori).

L'intento della nuova legislazione è la realizzazione da parte delle aziende farmaceutiche di un efficace e valido sistema di farmacovigilanza.

Ogni azienda deve munirsi di una persona che sia adeguatamente qualificata a gestire questo sistema e a saperne amministrare funzionalità ed eventuali problematiche.

Attraverso un valido sistema di farmacovigilanza è possibile:

- Importare, gestire ed archiviare file relativi agli *Individual Case Safety Reports* (ICSR) ottenuti per via elettronica o cartacea dai pazienti od operatori sanitari.
- Identificare nuovi possibili rischi nell'utilizzo di medicinali ed informare le Autorità competenti entro i termini previsti per legge.
- Vigilare sulla corretta applicazione di eventuali ritiri o restrizioni imposte dalle autorità competenti nei paesi dove i farmaci hanno l'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Comunicare ogni nuova informazione che potrebbe influire sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio di un prodotto medicinale.
- Mandare dei *Periodic Safety Update Reports* (PSUR) e dati trimestrali sulle vendite dei medicinali alle autorità competenti.
- Trasmettere elettronicamente al database di EudraVigilance (the *Central European Pharmacovigilance Database*) dati sulle reazioni avverse da farmaco.

Le ADR considerate serie devono essere immesse nel database entro 15 giorni, termine che si porta a 90 giorni per le ADR non serie, partendo dal giorno in cui l'azienda riceve la segnalazione.

In Italia, le segnalazioni spontanee sono direttamente gestite da AIFA attraverso la RNF e giornalmente reindirizzate in EudraVigilance.

La segnalazione spontanea da parte di medici, farmacisti e altri professionisti della salute, è la principale fonte d'informazione per quanto riguarda la sicurezza dei prodotti medicinali. Altri dati possono essere ottenuti dalle aziende farmaceutiche, dalle strutture sanitarie pubbliche (centri regionali di farmacovigilanza, centro anti-veleno) e dalla letteratura scientifica internazionale.

Le segnalazioni di evento avverso devono rispettare dei criteri ben definiti, che ne garantiscano la loro attendibilità, per poi essere trasmessi alle autorità competenti (linee guida ICH-E2D. Versione numero 4, ultimo aggiornamento: novembre 2003):

- un segnalatore identificabile (identificato tramite nome o iniziali, indirizzo o qualifica);

- un paziente identificabile (identificato tramite iniziali o età o sesso o data di nascita);
- una reazione avversa (reazione nociva e non voluta ad un medicinale);
- un farmaco sospetto (farmaco che potrebbe aver causato la reazione avversa).

Le segnalazioni di evento avverso legate all'utilizzo di un medicinale vengono compilate ed inoltrate al responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di riferimento, il quale valuta le stesse e le inserisce in RNF entro 7 giorni dalla ricezione. Se la scheda di segnalazione è in formato cartaceo oppure non viene compilata adeguatamente dal segnalatore, essa viene correttamente redatta ed inserita direttamente nel portale web di AIFA.

L'introduzione delle nuove regolamentazioni ha indubbiamente richiesto alle aziende un impegno maggiore in termini di risorse.

In **Figura 1** sono riportati dati relativi ad un'azienda di farmaci equivalenti che detiene nel suo listino circa 300 principi attivi (PA). Il grafico mostra l'incremento annuale nel numero di ICSR per PA che si è verificato dal 2008.

Questa significativa crescita nel numero di ICSR disponibili in rete è principalmente

Figura 1
Numero complessivo di ICSR
per anno dal 2008 al 2012

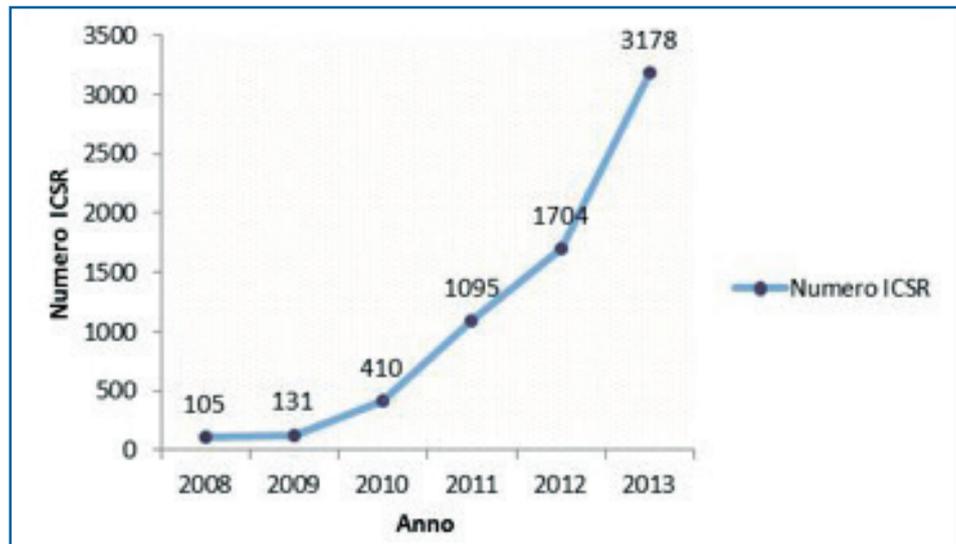
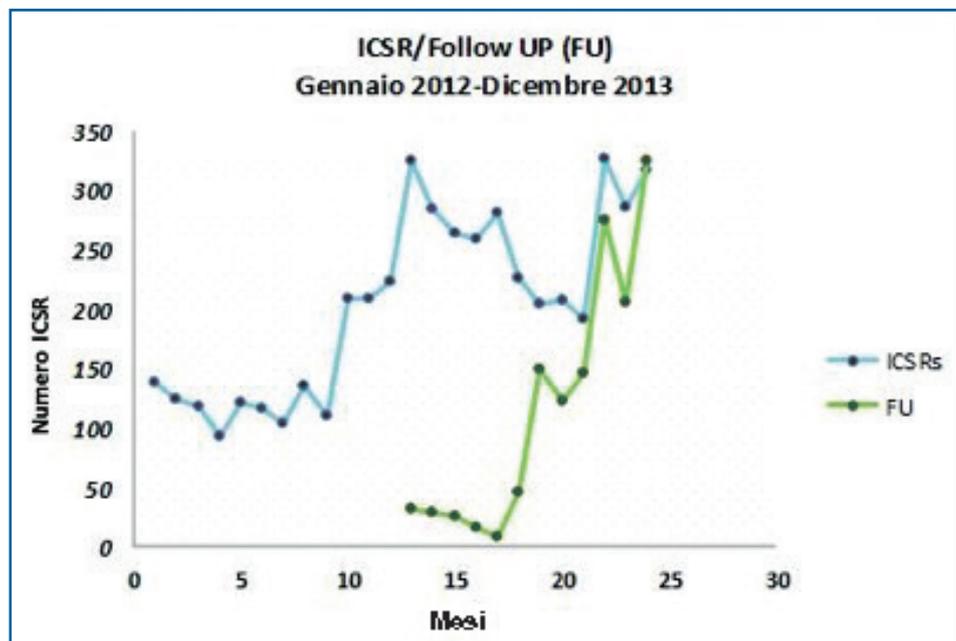


Figura 2
Numero di ICSR/Follow-Up
immesse in RNF da gennaio
2012 a dicembre 2013



dovuta ad un aumento delle segnalazioni per PA rispetto a quelle immesse per specialità medicinale.

Questi dati trovano ulteriore conferma se si valuta anche l'incremento del numero di follow-up disponibili in RNF, come dimostrano i dati riportati dal grafico in **Figura 2** relativo all'intervallo di tempo da gennaio 2012 a dicembre 2013.

Da questi dati si evince che circa il 90-92% degli ICSR immesse in rete siano segnalazioni di PA, di conseguenza la gestione dell'ampio volume di dati richiede un adeguato investimento in termini di risorse e tempo.

I PA presenti nei listini delle aziende produttrici di farmaco generico sono spesso gli stessi. Il risultato di queste sovrapposizioni determina un aspetto peculiare della loro gestione: ogni azienda deve gestire lo stesso ICSR per PA dovendo quindi svolgere il medesimo lavoro nello stesso modo. Lo stesso principio si applica alla ricerca di ADR nella letteratura scientifica internazionale.

Il progetto Asgenia è nato con l'intento e l'ambizione di fornire risposte e soluzioni attraverso un approccio innovativo, fornendo un supporto tecnicamente valido per condurre le attività di Farmacovigilanza delle aziende partner. L'attività è svolta scaricando dalla rete, tramite le credenziali di accesso di ogni azienda associata, tutte le segnalazioni di ADR per PA, l'elaborazione di un singolo report per PA comuni a più aziende e successivamente la trasmissione dello stesso alle compagnie titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per quel PA, eseguendo in questo modo il lavoro una sola volta. Il medesimo principio è applicato alla ricerca di ADR nella letteratura scientifica internazionale.

Metodi e Risultati

Il download delle segnalazioni di evento avverso viene eseguito giornalmente nel sito dell'AIFA tramite una *user ID* ed una password fornite da ogni azienda associata, mentre la medesima ricerca nella Letteratura scientifica internazionale viene fatta settimanalmente tramite una piattaforma che raccoglie i casi italiani ed internazionali (*Pharmacovigilance Insight*).

Gli ICSR e i casi di Letteratura vengono elaborati tramite un database ("Safety Drugs"), una *web-based application* creata per gestire le ADR in modo accurato e semplice, opportunamente potenziato dagli operatori in base alle esigenze di Asgenia, in modo da essere un valido supporto per le attività di farmacovigilanza. Il software è in grado di individuare, selezionare, processare e produrre una documentazione specifica, che viene successivamente inoltrata alle aziende associate di riferimento, entro la notte del giorno lavorativo seguente.

La realizzazione del progetto ha richiesto un'attenta analisi di tutti i passaggi del processo, al fine di evitare di causare errori nella corrispondenza di dati.

La classica procedura di elaborazione delle segnalazioni prevede l'acquisizione di un file excel contenente la lista di tutti gli ICSR presenti in RNF. Poiché il progetto prevedeva l'acquisizione dei listati excel per ogni azienda e poi unificarli tra di loro, è stato essenziale fronteggiare la questione di come elaborare l'unificazione senza perdere o caricare dati errati.

Una volta raggruppati tutti i file excel in un unico foglio di lavoro (con l'aggiunta di un'ulteriore colonna contenente il nome commerciale dell'azienda di riferimento), si è pensato di tabulare i dati al fine poi di eseguire tutti i controlli necessari.

Attraverso una funzione di programma di excel in grado di rimuovere valori duplicati, è stato possibile elaborare l'unificazione di *case report* in comune per più aziende. Questa funzione permette di unificare i numeri delle schede, evitando il rischio di perdere informazioni. Una volta ottenuta la lista dei casi da processare, è stato pianificato un ulteriore controllo finale circa l'attendibilità dei dati contenuti nel foglio di lavoro, tramite un secondo accesso in rete per ciascuna società, al fine di verificare che tutti gli ICSR relative alle aziende in questione venissero incluse.

Il database Safety Drugs è stato correttamente impostato in modo da svolgere l'attività quotidiana di inserimento dei dati di ICSR e delle ricerche settimanali di ADR in letteratura. All'interno dello stesso è stato inserito l'indirizzo di posta elettronica di ogni azienda associata, in modo che la stessa riceva esclusivamente il proprio materiale.

Il software, una volta caricati i file excel e i file PDF relativi alla schede di segnalazione

ottenuti dalla RNF, riempie automaticamente le varie sezioni di cui è composto, poi opportunamente controllate e modificate dall'operatore.

Una volta caricati i casi sul sistema, esso genera automaticamente il Safety report ID per ogni singola ICSR, cioè il numero identificativo del caso, composto da due lettere che identificano il paese dal quale proviene il report, da un numero di serie riferito all'agenzia, a seguire numeri consecutivi unici per ogni caso.

Il software comprende le seguenti sezioni, in conformità con il modulo 6 delle *Good Vigilance Practices* (GVP) e con le linee guida standard E2B-R2:

- **safety info** (numero di identificazione, tipologia di report);
- **primary source** (medico, farmacista o altri professionisti sanitari);
- **patient** (informazioni conformi con le norme sulla protezione dei dati);
- **history** (patologie pregresse o concomitanti all'evento);
- **pastdrug** (assunzione precedente di farmaci che potrebbero aver contribuito a causare l'evento avverso);
- **death** (morte del paziente in seguito all'evento);
- **reaction** (descrizione dell'evento ed eventuali azioni intraprese);
- **drug** (descrizione dei farmaci sospetti e concomitanti: nome commerciale, dose, forma farmaceutica, via di somministrazione, durata della terapia ed indicazioni terapeutiche);
- **related** (nesso di causalità tra i farmaci sospetti e la reazione avversa);
- **neonatal or fetal ADR** (sezione dedicata ai casi speciali);
- **test** (test di laboratorio e strumentali, valutazioni mediche e specialistiche utili a formulare una diagnosi);
- **reference** (riferimenti AIFA);
- **summary info** (un riassunto contenente tutte le informazioni riportate nelle scheda di segnalazione).

Le sezioni successive vengono utilizzate per convalidare i casi e creare i file CIOMS e XML da inviare alle aziende associate.

In **Figura 3** è riportata un'immagine dell'applicativo Safety Drugs. La prima sezione, "Safety Info", contiene tutte le informazioni relative al report da elaborare. Nella parte laterale sono visibili i pulsanti da cui è possibile accedere agli altri campi dell'applicazione. Le informazioni contenute nella segnalazione di evento avverso devono essere correttamente codificate nei relativi campi.

Un report è considerato valido se la sezione dedicata al paziente contiene almeno uno dei seguenti dati: età, classe di età, sesso, iniziali, data di nascita, gestazione, oppure un numero che permetta di identificare lo stesso.

Figura 3
Sezione "safety info" del
database Safety Drug

La sezione “pastdrug” include i farmaci assunti dal paziente in precedenza, interrotti prima dell’inizio del trattamento con il farmaco o i farmaci sospetti.

Nella sezione “drug” vengono riportati tutti i farmaci sospetti, concomitanti o interagenti con cui il paziente era in terapia quando la reazione si è verificata. I farmaci vengono inseriti con il nome della specialità medicinale o del principio attivo descritto nella scheda. Se inserite nel report, informazioni come il dosaggio, la forma farmaceutica, la via di somministrazione, la durata della terapia, le indicazioni terapeutiche ed azioni intraprese, come la possibile interruzione o prosecuzione della terapia, vengono inserite nel database.

Il campo “reaction” viene compilato automaticamente con l’appropriata codifica Med-DRA (un dizionario terminologico medico standardizzato per le attività di Farmacovigilanza) indicata dal segnalatore per descrivere gli eventi. Le reazioni devono essere classificate utilizzando l’appropriato *Lower-Level Term* (LLT). L’esito dell’evento, se noto, deve essere sempre indicato o altrimenti riportato come non disponibile.

Una volta compilate correttamente tutte le sezioni, il database è in grado di generare un *auto-narrative*, contenente tutte le informazioni rilevanti riguardanti la reazione, secondo un’appropriata sequenza logica e temporale. L’*auto-narrative* viene poi opportunamente armonizzato dall’operatore con la stesura del “case narrative” finale.

Il *narrative* è stato strutturato nel seguente modo: nella parte iniziale c’è la descrizione delle caratteristiche del paziente e dei farmaci somministrati che potrebbero aver causato l’evento; a seguire, se riportata dal segnalatore, viene descritta la storia medica del paziente, che comprende condizioni concomitanti o eventi precedenti all’attuale manifestazione clinica ed eventuali terapie praticate in passato; segue la descrizione di eventuali terapie concomitanti, quindi la descrizione dell’evento, la diagnosi, l’esito, eventuali esami di laboratorio e strumentali (con l’indicazione dei range di valori normali) e qualsiasi altra informazione relativa alla reazione avversa. L’elaborato non contiene alcuna informazione che potrebbe aiutare ad identificare il paziente. Tutti gli ICSR sono anonime per la tutela della *privacy*.

La struttura del *case narrative* è stata redatta in collaborazione con le aziende coinvolte nel progetto Asgenia. L’innovazione del progetto si è comunque dovuta fronteggiare con l’esigenza di creare un prodotto che potesse essere il più conforme possibile alle esigenze delle imprese, in conformità con le linee guida standard E2B-R2.

Durante l’organizzazione del lavoro, furono proposti alcuni modelli di *narrative*, e le varie alternative furono discusse con i responsabili di farmacovigilanza delle aziende associate, decidendo un prospetto in cui gli eventi fossero riportati secondo un ordine logico e cronologico. Nella descrizione dei farmaci sospetti si è preferito mettere in evidenza il farmaco riportato come principio attivo, posizionandolo per primo rispetto agli altri; alcuni caratteri speciali sono stati rimossi (es: <-) per facilitare l’inserimento dei report in altri database diversi da Safety Drugs.

Le informazioni devono essere complete, tenendo conto della normativa UE sulla protezione dei dati e la legislazione nazionale. Inoltre, una corretta elaborazione dei dati ha un impatto significativo sulla possibilità di eseguire una valida analisi per il rilevamento del segnale.

L’attività di ricerca di ADR nella letteratura medica internazionale viene effettuata una volta alla settimana attraverso un database, “Pharmacovigilance Insight”, della Società Springer. Questo database svolge una considerevole ricerca di eventi avversi nella letteratura medico-scientifica internazionale, inoltre monitora le newsletter dei centri nazionali che partecipano al Programma di monitoraggio internazionale del farmaco dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Nel database di Springer sono stati inseriti gli elenchi di PA per cui le aziende associate detengono l’AIC in Italia e in Europa, quindi viene eseguita una selezione specifica che poi viene raccolta una volta a settimana, relativamente ai sette giorni di calendario precedenti; i casi ottenuti vengono elaborati e consegnati alle aziende entro il giorno lavorativo seguente.

Anche tra i casi di letteratura medica ci sono corrispondenze tra PA delle aziende associate, questo ovviamente consente di lavorare una volta sui report individuati come comuni a più aziende.

Una volta ottenuti i casi da processare, questi vengono inseriti nel Safety Drugs ed elaborati in conformità con la regolamentazione espressa nelle GVP volume 6 e le

linee guida standard E2B-R2. L'applicativo Safety Drugs contiene una lista di tutti i PA di ogni azienda associata, quindi è in grado di redigere un elenco di partner ai quali devono essere inviati i file CIOMS e XML dei casi elaborati, in conformità con la legislazione vigente.

Durante l'esecuzione del lavoro, è molto importante eseguire un meticoloso controllo in ogni fase del processo di elaborazione dei report di evento avverso proveniente dalla RNF o dalla Letteratura medico-scientifica internazionale. Dopo la fase di caricamento del report, una prima analisi consiste nel verificare la correttezza dei dati nelle sezioni che vengono riempite automaticamente dal database dopo il caricamento dei file PDF. In alcuni report informazioni sulla storia medica del paziente o sulle terapie farmacologiche pregresse o concomitanti possono trovarsi in sezioni come "reporter's comments" o "follow-up". In questi casi è necessario che l'operatore codifichi correttamente i dati nelle sezioni ad essi dedicate.

In caso la forma farmaceutica sia riportata nella denominazione del farmaco, essa viene anche schedata nel database.

Nella sezione "actions taken" spesso vengono riportate informazioni rilevanti sui farmaci sospetti (se sono ancora in corso o sospesi), su eventuali test strumentali o di laboratorio e visite mediche eseguite a seguito dell'evento. L'inclusione delle informazioni nei campi appropriati diventa di rilevanza fondamentale per evitare che dei dati vengano persi o non considerati, al fine di eseguire una corretta valutazione degli eventi.

La sezione "Test" spesso viene codificata in maniera non corretta, ad esempio i risultati dovrebbero essere sempre inseriti nei campi strutturati disponibili; inoltre le codifiche dovrebbero sempre riportare esclusivamente il nome dell'esame (es: il test "transaminasi aumentata" dovrebbe essere codificato come "transaminasi" nel nome del test e "aumentato" nel commento del risultato).

Le aziende devono continuamente monitorare e tenere conto di situazioni particolari come sovradosaggio, abuso e uso improprio dei farmaci nella valutazione del rapporto rischio-beneficio circa l'utilizzo di un medicinale, diventa quindi importante verificare la corretta codifica delle situazioni speciali nel database.

Una situazione particolare è stata riscontrata nell'analisi di un caso di letteratura, riguardante un abuso di farmaci da parte di una madre durante la gravidanza, con la conseguente esposizione del feto ad effetto avverso tramite la placenta. La donna aveva sviluppato incoscienza dopo ingestione di clonazepam, fluoxetina, paroxetina e quetiapina a dosi elevate in un tentativo di suicidio; la donna fu successivamente stabilizzata e monitorata: i risultati dell'ecografia mostrarono un feto apparentemente in buona salute, ma il profilo biofisico fetale aveva un punteggio di 2 su 10; si era pensato potesse essere una risposta transitoria all'overdose della madre. La madre fu ricoverata presso il reparto psichiatrico e tenuta in monitoraggio per 2 mesi ed il neonato nacque alla trentaquattresima settimana. Inizialmente, in quanto nato prematuro, venne ricoverato in terapia intensiva neonatale, poi successivamente dimesso in buone condizioni.

Nella processazione del caso, oltre al report riguardante l'abuso di farmaci per la madre, è stato creato un nuovo caso in cui il feto è stato classificato come paziente in quanto ha sviluppato reazione avversa di esposizione in utero ed il genitore è stato inserito nel campo "parent". Nella sezione "medical history" è stata inserita la storia medica della madre.

Nelle **Figure 4 e 5** sono riportate due parti dei file CIOMS and XML generati dopo l'esecuzione di questi due casi.

La corretta codifica di ogni sezione del database e l'integrazione dei dati nell'applicativo Safety Drug, ha permesso la creazione di file XML e CIOMS in conformità con la nuova legislazione europea.

Il formato elettronico XML permette di trasmettere, archiviare e gestire i dati in Eudra-Vigilance ed è compatibile con i database di farmacovigilanza maggiormente utilizzati. Una volta ricevuti i casi processati da Asgenia, le aziende associate devono solamente eseguire la valutazione medica e inviare il caso a Casa Madre o ad eventuali partner aziendali. I *case report* di Letteratura dovranno essere inseriti nel sito dell'AIFA (se sono seri ed italiani) e successivamente inviati ad Eudravigilance secondo le scadenze imposte per legge.

Figura 4

Parte del file CIOMS relativo alla descrizione della reazione

*** DRAFT ***											
Page 1 of 3					CIOMS FORM						
SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT											
I. REACTION INFORMATION											
1. PATIENT INITIALS (First, last)	2a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			3a. AGE	3. SEX	3a. WEIGHT	4. REACTION ONSET			5-12. CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year				Day	Month	Year	
UNK	UNITED STATES					Male					<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input checked="" type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED-PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING <input type="checkbox"/> CONGENITAL ANOMALY <input type="checkbox"/> OTHER MEDICALLY IMPORTANT CONDITION
7-13. DESCRIBE REACTION(s) (including relevant tests/lab. data) (Event /verboten (PREFERRED TERMS) (Related symptoms if any separated by commas) Drug exposure in utero [Foetal exposure during pregnancy] (10071404) (v.16.1) - recovering/resolving Fetal disorder (decreased biophysical profile score) [Foetal disorder] (10061157) (v.16.1) - recovering/resolving A 37-year-old pregnant woman experienced unconsciousness after an overdose of clonazepam, fluoxetine, paroxetine and quetiapine in a suicide attempt; her fetus subsequently exhibited a decreased biophysical profile score. The woman's psychiatric history was significant for obsessive compulsive disorder (OCD) and recurrent major depressive disorder, resulting in multiple prior suicide attempts and psychiatric hospitalisations. Continue.....											

Figura 5

Parte del file XML file relativo all'evento avverso e ad uno dei farmaci sospetti

```

<primarysourcereaction>Drug exposure in utero</primarysourcereaction>
<reactionmeddraversionilt>16.1</reactionmeddraversionilt>
<reactionmeddrallt>10013695</reactionmeddrallt>
<reactionmeddraversionpt>16.1</reactionmeddraversionpt>
<reactionmeddrapt>10071404</reactionmeddrapt>
<reactionoutcome>2</reactionoutcome>
/reaction>
reaction>
<primarysourcereaction>Fetal disorder (decreased biophysical profile score)</primarysourcereaction>
<reactionmeddraversionilt>16.1</reactionmeddraversionilt>
<reactionmeddrallt>10016485</reactionmeddrallt>
<reactionmeddraversionpt>16.1</reactionmeddraversionpt>
<reactionmeddrapt>10061157</reactionmeddrapt>
<reactionoutcome>2</reactionoutcome>
/reaction>
drug>
<drugcharacterization>1</drugcharacterization>
<medicinalproduct>Clonazepam</medicinalproduct>
<drugindicationmeddraversion>16.1</drugindicationmeddraversion>
<drugindication>10013695</drugindication>
<actiondrug>5</actiondrug>
- <activesubstance>
  <activesubstancename>Clonazepam</activesubstancename>
</activesubstance>
- <drugreactionrelatedness>

```

Discussione

Lo sviluppo di un singolo *case report* per i casi di rete e per le ricerche di letteratura è stato sicuramente un buon punto di partenza, innovativo e stimolante, utile a fornire un valido supporto alle aziende che hanno aderito al progetto Asgenia.

Ad ora non è ancora possibile chiudere definitivamente i report elaborati con la valutazione medica, che viene quindi eseguita dalle rispettive aziende. Questo spesso richiede agli operatori di farmacovigilanza di riportare esattamente ogni tipo di informazione presente sui report, poiché non è corretto fare una discriminazione in assenza del giudizio medico.

Il servizio di valutazione medica è considerato come una naturale evoluzione del percorso avviato. Al fine di fornire alle aziende un servizio completo, Asgenia sta ora attuando una nuova procedura finalizzata a valutare "listedness", "expectedness" e valutazione medica di ogni ICSR.

L'organizzazione di un efficiente sistema di farmacovigilanza è un impegno di fondamentale importanza di cui le aziende farmaceutiche si devono fare carico, soprattutto in questo periodo di grandi cambiamenti in termini legislativi.

Il progetto Asgenia ha sviluppato un nuovo modo per gestire le attività di farmacovigilanza, con l'intento ben preciso di ottimizzare il lavoro al fine di ridurre i carichi che le

aziende farmaceutiche si trovano a dover affrontare, attraverso l'elaborazione dei casi in comune una sola volta per tutte le aziende associate.

Questi primi mesi di sviluppo del progetto stanno già confermando le aspettative prefissate di un importante risparmio in termini di costi, risorse e tempo per le aziende associate.

L'intero sistema della farmacovigilanza sta subendo importanti evoluzioni grazie alla nuova normativa, con importanti sviluppi per quanto riguarda la gestione degli eventi avversi.

In questo nuovo contesto, diventa fondamentale rinnovarsi e fronteggiare le nuove sfide, al fine di contribuire, sostenere e garantire la salute pubblica, sviluppando nuove tecniche in grado di garantire, ove possibile, un uso più razionale e vantaggioso di tempo e risorse.

Bibliografia

- [1] REGOLAMENTO (UE) N. 1235/2010 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO DEL 15 DICEMBRE 2010.
- [2] DIRETTIVA 2010/84/EU DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO DEL 15 DICEMBRE 2010.
- [3] DECRETO LEGISLATIVO N. 219/2006 (24 APRILE).
- [4] Mammi M et al. Pharmacovigilance in Pharmaceutical Companies: an overview. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2013; 4(S1):33.
- [5] Guideline on good Pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products, 2012.
- [6] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Best Practice In Reporting Of Individual Case Safety Reports (ICSRs), 2011.
- [7] ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE - POST-APPROVAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING E2D, 2001.
- [8] ICH Guideline E2B (R2) – Data element for transmission of Individual Case Safety Reports – Current step 4 version - February 5, 2001.
- [9] AIFA website: <http://www.agenziafarmaco.gov.it>. Ultimo accesso il 13 febbraio 2014.
- [10] EMA website: <http://www.ema.europa.eu>. Ultimo accesso il 13 febbraio 2014.
- [11] Safety Drugs 5.2.13 Validation kit. Max Application Srl, 2013.