

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Servizio 7 - Farmaceutica

Centro Regionale di Farmacovigilanza

Prot. 45926

del 19.10.2021

**Oggetto:** Trasmissione del documento “*Modalità di gestione delle segnalazioni di mancata efficacia da farmaci e vaccini*”

Ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie

Agli Ordini dei Medici

Agli Ordini dei Farmacisti

Ai Responsabili Aziendali di Farmacovigilanza

Ai Referenti per l'Appropriatezza prescrittiva  
di cui al D.D.G. n. 316/2021

Ai Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie

All'AIOP

A Federfarma Sicilia

Ad Assofarm

LORO SEDI

Si trasmette in allegato alla presente il documento recante “*Modalità di gestione delle segnalazioni di mancata efficacia da farmaci e vaccini*”, elaborato dai Centri afferenti alla Rete Regionale di Farmacovigilanza, sulla base delle linee di indirizzo dell'AIFA per la gestione delle segnalazioni di mancanza di efficacia nella rete nazionale di farmacovigilanza.

Il documento è disponibile sul sito istituzionale dell'Assessorato della Salute alla sezione Servizio 7 Farmaceutica – Farmacovigilanza – Note informative e comunicati. Si chiede di dare massima diffusione della presente a tutti gli Operatori Sanitari.

Il Responsabile dell'U.O. 7.1

Dr. Alessandro Oteri

Il Responsabile del Servizio 7

Dr. Pasquale Cananzi

Il Dirigente Generale

Ing. Mario La Rocca

REPUBBLICA ITALIANA  
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE  
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica  
Servizio 7 - Farmaceutica  
Centro Regionale di Farmacovigilanza

## Modalità di gestione delle segnalazioni di mancata efficacia da farmaci e vaccini

Il presente documento è stato elaborato a cura di:

Filippo Drago, Lucia Gozzo, Laura Longo, Daniela C. Vitale

*Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci in gravide e neonati e da erbe medicinali e dai prodotti da esse derivati – Programma Interdipartimentale di Farmacologia Clinica, AOU Policlinico “G. Rodolico – San Marco” – Catania, email: [farmacovigilanza@policlinico.unict.it](mailto:farmacovigilanza@policlinico.unict.it)*

con il contributo di:

Alessandro Oteri, Claudia Minore, Pasquale Cananzi

*Centro di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza, Servizio 7 – Farmaceutica, Assessorato regionale della Salute. e-mail: [farmaco.vigilanza@regione.sicilia.it](mailto:farmaco.vigilanza@regione.sicilia.it)*

Paola Cutroneo, Edoardo Spina

*Centro Referente per la Segnalazione Spontanea Organizzata in Farmacovigilanza della Regione Sicilia, UOSD di Farmacologia Clinica, AOU Policlinico “G.Martino” di Messina. e-mail: [farmacovigilanza@unime.it](mailto:farmacovigilanza@unime.it)*

Negli ultimi anni, su tutto il territorio regionale, si è assistito ad un notevole incremento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse per mancata efficacia del medicinale soprattutto per medicinali equivalenti e biosimilari di principi attivi a brevetto scaduto.

Nel ricordare che la segnalazione di reazione avversa (inclusa la mancata efficacia) non deve rappresentare uno strumento atto a supportare lo *switch* ad altro medicinale, al fine di evitare la continua richiesta di informazioni aggiuntive da parte dell’AIFA che spesso rimangono peraltro inevase a causa dell’assenza di riscontro da parte dei segnalatori, appare imprescindibile richiamare le SS.LL. in indirizzo ad un’attenta valutazione e ad una corretta segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci (ADR).

La normativa di Farmacovigilanza prevede la raccolta e la registrazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle segnalazioni di tutte le sospette ADR, intese come effetti nocivi e non voluti conseguenti all’uso di un medicinale, indipendentemente dal tipo di uso dello stesso, ivi inclusi i casi di mancata efficacia del medicinale somministrato.

Con particolare riferimento alle segnalazioni di mancata efficacia, si ricorda che per queste ultime è fondamentale stabilire, in primo luogo, se si tratta di mancanza di efficacia terapeutica del medicinale o di progressione/peggioramento come conseguenza della storia naturale della malattia, non attribuibile al medicinale stesso.

A tal proposito si riporta di seguito una breve descrizione delle diverse fattispecie che potrebbe rilevare il segnalatore:

1. Qualora il medico rilevi che il medicinale somministrato abbia avuto un effetto terapeutico inferiore all'atteso (in termini di entità e/o durata della risposta) che abbia causato la progressione o il peggioramento della patologia, lo stesso deve considerare i suddetti effetti quali reazioni avverse.
2. Nel caso in cui alla mancata efficacia del medicinale non sia associata alcuna reazione avversa (includendo tra le reazioni avverse anche i casi di aggravamento o progressione della malattia direttamente causati dal medicinale stesso), la segnalazione dovrà essere trasmessa, a mezzo email, pec o fax, mediante la compilazione della scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>) al Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV), che provvederà successivamente all'inoltro al titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio del medicinale (AIC) per i seguiti di competenza. È auspicabile che tali comunicazioni siano complete e che contengano informazioni quali il nome commerciale del medicinale e il numero di lotto; in caso contrario è necessario specificare che non si è in possesso di tali informazioni.
3. Qualora la mancata efficacia sia invece associata ad un aggravamento o alla progressione della malattia o a qualsiasi altra ADR correlata al medicinale stesso, la segnalazione dovrà essere gestita secondo le modalità previste per l'inserimento in RNF.
4. Nei casi di mancata efficacia di vaccini, contraccettivi o medicinali usati in condizioni critiche o per il trattamento di patologie che possono mettere in pericolo di vita il paziente, è invece richiesta la raccolta e la registrazione in RNF delle segnalazioni di mancata efficacia **anche in assenza di ADR associate**, a meno che il segnalatore non abbia espressamente dichiarato la mancata correlazione con il medicinale.
5. Nel caso si tratti di progressione/peggioramento come conseguenza della storia naturale della malattia, non attribuibile al medicinale stesso, non dovrà essere inviata alcuna segnalazione né al RLFV né tantomeno all'Autorità Competente poiché si tratta di un evento indipendente dal medicinale somministrato.

Si riporta nell'allegato 1 uno schema riassuntivo per la gestione delle situazioni specifiche da parte dell'operatore sanitario che effettua la segnalazione. Si specifica che l'inserimento delle segnalazioni nella RNF o l'invio della stessa al titolare AIC viene effettuata dal RLFV.

Al fine di chiarire ulteriormente le modalità di segnalazione delle fattispecie sopra riportate, di recente l'AIFA ha trasmesso ai RLFV un comunicato (vedere documenti di riferimento) che specifica quanto segue:

- **segnalazioni di mancata efficacia associata a reazioni avverse**: è necessario inserire nell'apposita sezione "*Descrizione della reazione ed eventuale diagnosi*" non solo la dicitura "*farmaco inefficace*" o "*mancata efficacia del farmaco*" ma anche la reazione avversa insorta. Inoltre non è corretto che nella codifica delle ADR insorte sul paziente sia inserita l'indicazione per il quale è somministrato il medicinale, ma eventualmente dovranno essere riportati i termini quali aggravamento o progressione della condizione clinica o i segni e sintomi manifestati dal paziente. Si rappresenta altresì che, pur non essendo obbligatorio sulla base della normativa vigente, è necessario riportare nella scheda di segnalazione la "*data di insorgenza della reazione*" e la "*durata del trattamento*" oltre a "*qualsiasi altra informazione*" che permetta di valutare la reazione (gravità, indicazioni per cui il farmaco è stato impiegato, farmaci concomitanti, esami di laboratorio, eventuali azioni intraprese, esito), al fine di poter stabilire il nesso di causalità tra ADR e farmaco assunto.

- **segnalazioni di mancata efficacia di medicinali biologici**: un'attenzione particolare meritano i farmaci biologici, per i quali è possibile che si verifichi una parziale o completa perdita dell'efficacia del prodotto nel tempo, anche per lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibody*, ADA). Infatti, la struttura molecolare di tali medicinali ma anche il loro processo di produzione influenzano il potenziale immunogenico, ossia la capacità di indurre una reazione immunitaria.

In questi casi, al fine di poter effettuare un'adeguata valutazione clinica dell'ADR, è importante inserire le seguenti informazioni, oltre a quelle ritenute minime per considerare la segnalazione valida (informazioni riferite ad un paziente, almeno un farmaco sospetto, almeno una ADR, informazioni del segnalatore) e alle informazioni indicate nel punto precedente:

- **storia medica**: per valutare se precedentemente il paziente era già risultato non *responder* ad altri trattamenti utilizzati per la stessa patologia;

- **durata della terapia**: necessaria per poter stabilire il periodo di tempo entro il quale la risposta clinica non è stata ottenuta, tenendo presente quanto riportato nel Riassunto delle

Caratteristiche del Prodotto (RCP) di alcuni prodotti medicinali circa la tempistica di trattamento;

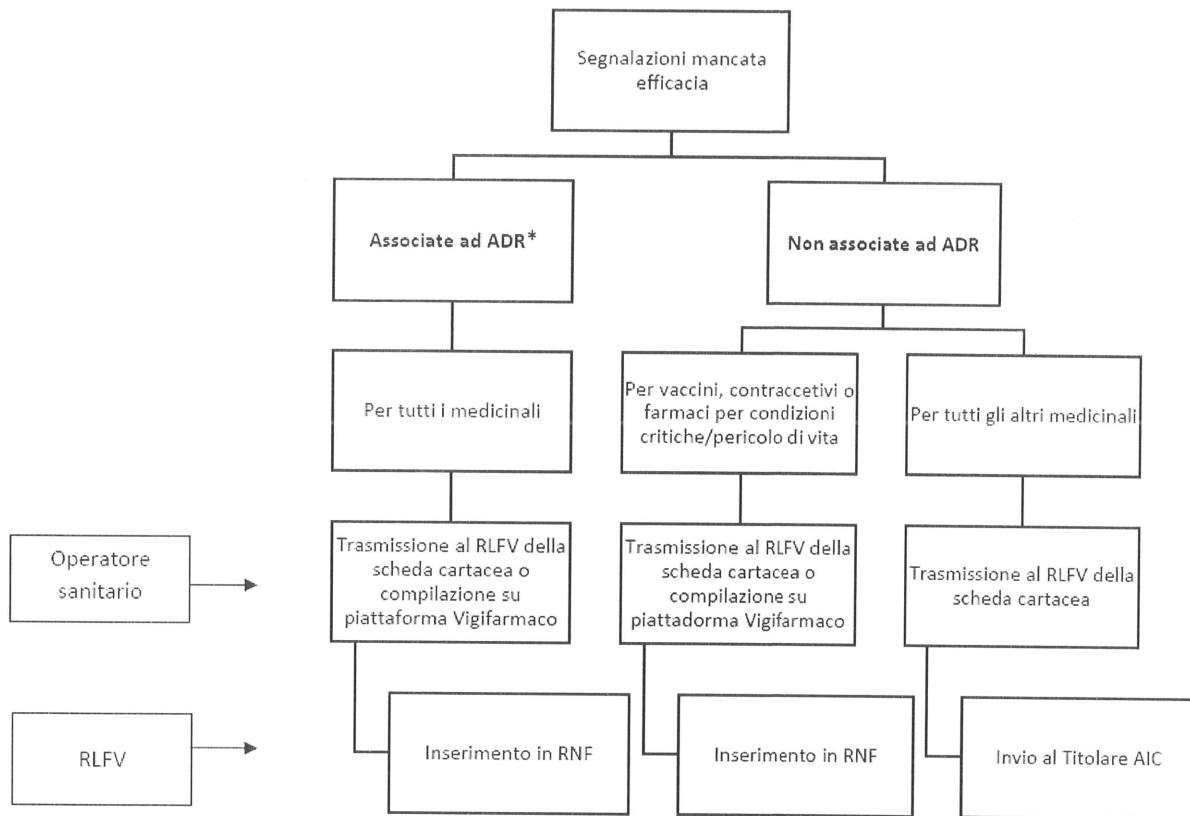
- **lotto**: per stabilire se la mancanza di efficacia può essere correlata ad un problema di produzione;
- **azioni intraprese**: inclusa l'eventuale sospensione e ripresa del trattamento (con lo stesso o con altro farmaco biologico), specificando ove possibile la specialità medicinale utilizzata;
- **esami di laboratorio**: i cui risultati devono essere riportati nel campo "*Eventuali esami di laboratorio rilevanti per l'ADR*"; a tal proposito, si rappresenta che è necessario supportare la valutazione con la misurazione degli ADA, distinguendo eventuali anticorpi neutralizzanti da quelli che accelerano l'eliminazione o la degradazione del farmaco;
- **obiettività, indici di valutazione malattia pre- e post trattamento**.

Si raccomanda, infine, di raccogliere informazioni di *follow-up* sull'andamento della risposta alla eventuale nuova terapia intrapresa a seguito della sospensione della precedente per mancanza di efficacia.

#### **Documenti di riferimento**

1. AIFA. FAQ per la gestione delle segnalazioni nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Aggiornamento marzo 2021. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/>
2. AIFA. Area Vigilanza Post-Marketing, Ufficio Gestione Dei Segnali. "Gestione delle segnalazioni di mancanza di efficacia nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza", documento pubblicato in data 10 maggio 2021. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/>

# Allegato 1



*\*Incluso l'aggravamento o la progressione della malattia direttamente causati dal medicinale stesso*