



Area Vigilanza Post-Marketing UFFICIO GESTIONE DEI SEGNALI

10 Maggio 2021

GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI DI MANCANZA DI EFFICACIA NELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Il presente documento, in linea con quanto riportato nella *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)*¹ e nel D.M. 30 aprile 2015, ha lo scopo di fornire **precisazioni sulla gestione all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa relative alla mancanza di efficacia.**

Premessa

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa che possono e devono essere inserite in RNF sono quelle valide², ovvero quelle che presentano i quattro requisiti minimi: un segnalatore identificabile, un paziente identificabile, una o più reazioni avverse ed uno o più medicinali sospetti. Non possono essere considerate valide le segnalazioni che, pur avendo i requisiti minimi di cui sopra, fanno riferimento a:

- una reazione avversa non ben identificata;

¹https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf

²GVP module VI.B.2. Validation of reports

- un esito senza indicazione di una reazione avversa (es. decesso);
- un evento per il quale il segnalatore ha escluso una correlazione causale con il medicinale

Quanto sopra descritto si applica anche alle segnalazioni di sospetta reazione avversa di mancata efficacia che rientrano tra le situazioni speciali³ e meritano attento giudizio clinico.

Gestione delle segnalazioni di mancata efficacia

Le segnalazioni di mancata efficacia terapeutica devono essere **raccolte** e nel caso in cui sia necessario (perché incomplete) devono essere effettuati i dovuti **follow-up**.

È importante stabilire se si tratta di mancanza di efficacia terapeutica del medicinale o di una progressione di malattia non attribuibile al medicinale stesso ma correlata al naturale decorso della patologia (come ad esempio nel caso di patologie le cui caratteristiche fisiopatologiche prevedono riacutizzazioni cicliche). Tutti i casi in cui si ritiene che l'aggravamento o la progressione della malattia non siano da attribuire al medicinale ma ad una naturale evoluzione della patologia non devono essere registrati nella RNF.

Normalmente se alle **segnalazioni di mancata efficacia terapeutica non sono associate sospette reazioni avverse**, esse non devono essere registrate nella RNF, ma saranno discusse nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) predisposti dai titolari di AIC, ove applicabile. Per questo motivo i Responsabili locali di FV sono quindi invitati ad inoltrare tali segnalazioni ai Titolari AIC interessati, con una mail all'indirizzo di posta elettronica, o PEC ove disponibile, presente nella Rubrica della RNF specificando che si tratta di una segnalazione di mancata efficacia non associata a sospetta reazione avversa e quindi non registrata nella RNF. Prima dell'inoltro della segnalazione al Titolare AIC, è importante verificare la completezza e la qualità dei dati contenuti (come ad esempio il nome del medicinale o il numero di lotto). Il Titolare AIC non è tenuto a richiedere il follow-up a meno di casi eccezionali.

³GVP Module VI.B.6.4. e GVP Module VI.C.6.2.3.4 Lack of therapeutic efficacy

Tuttavia in certe circostanze, **le segnalazioni di mancata efficacia terapeutica senza sospette reazioni avverse possono richiedere di essere registrate**, entro i dovuti tempi, all'interno della RNF. Medicinali utilizzati in condizioni critiche o per il trattamento di patologie che possono mettere in pericolo di vita il paziente, vaccini e contraccettivi sono esempi di tali circostanze. Ciò vale a meno che il segnalatore non abbia espressamente dichiarato che l'esito è dovuto alla progressione della malattia e quindi non correlato al medicinale.

L'obbligo di presentare le segnalazioni di mancata efficacia non si applica quando la notifica avviene all'interno di uno specifico studio di efficacia post autorizzativo non interventistico. Ciò perché in questo caso le segnalazioni di mancata efficacia sono relative al principale end point finale dello studio stesso. Le *guidance* europee^{4;5} per gli studi post-autorizzativi non interventistici devono essere seguite per quanto riguarda la gestione degli eventi avversi che si verificano in quegli studi di efficacia.

Giudizio clinico deve comunque essere usato per considerare se un caso di mancata efficacia terapeutica deve essere o meno registrato nella RNF. Per esempio, una segnalazione di mancata efficacia terapeutica con un antibiotico usato in una situazione pericolosa per la vita, in cui l'uso del medicinale non era in effetti appropriato per l'agente infettivo, non deve essere registrata nella RNF. Ciò nonostante, una segnalazione di mancata efficacia terapeutica per un'infezione potenzialmente letale, che sembra essere dovuta allo sviluppo di un nuovo ceppo resistente di un batterio precedentemente considerato sensibile, deve invece essere registrata nella RNF.

Codifica dei termini MedDRA correlati alla mancanza di efficacia

Nel caso in cui la segnalazione di mancata efficacia terapeutica sia da registrare nella RNF è opportuno utilizzare i termini MedDRA più appropriati per descrivere la condizione clinica del paziente, in accordo a quanto riportato nella versione più aggiornata della guida *MedDRA Term Selection: Points to Consider*⁶. In particolare, si raccomanda l'utilizzo dei termini inclusi nella specifica Standard MedDRA Query (SMQ) "Mancanza di efficacia" (allegato 1):

⁴ GVP Module VI - VI.C.1.2.1. Non-interventional post-authorisation studies

⁵ GVP Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3)

⁶<https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>

- **Segnalazioni relative a mancanza di efficacia associata a reazioni avverse:** è opportuno codificare sia il termine MedDRA più appropriato riferito ad inefficacia terapeutica sia lo specifico termine MedDRA della reazione avversa.
L'indicazione per cui è stato somministrato il medicinale sospetto non dovrebbe essere codificato nella sezione "Reazione avversa"³ ma dovrebbero essere codificati i segni e sintomi manifestati dal paziente.
- **Segnalazioni relative a mancanza di efficacia non associata a reazioni avverse:** è opportuno codificare esclusivamente il termine MedDRA più appropriato riferito ad inefficacia terapeutica. Tali segnalazioni devono essere registrate in RNF per tutti i prodotti medicinali indicati per condizioni critiche o per il trattamento di patologie potenzialmente letali, per i vaccini ed i contraccettivi.

Una menzione particolare meritano i farmaci biologici, per i quali è possibile che si verifichi una parziale o completa perdita dell'efficacia del prodotto⁷. Infatti la struttura molecolare ma anche il loro processo di produzione influenzano il potenziale immunogenico, ossia la capacità di indurre una reazione immunitaria. Tali molecole, infatti, possono essere riconosciute come "non-self" dall'organismo del paziente ed essere talvolta neutralizzate nel loro effetto, riducendo così l'efficacia della terapia⁸. Pertanto, per i prodotti biologici, inclusi i biosimilari, la chiara identificazione del medicinale è di particolare importanza. **Per le segnalazioni di sospetta reazione avversa derivanti da medicinali biologici è importante riportare il numero di lotto del biologico indicato come sospetto.** Inoltre, nel caso di mancata o ridotta efficacia dei farmaci biologici, inclusi i biosimilari, a causa del loro potenziale immunogenico, la valutazione deve essere supportata dalla misurazione degli anticorpi anti-farmaco (anti-drug antibodies – ADA), distinguendo eventuali anticorpi neutralizzanti da quelli che accelerano l'eliminazione o la degradazione del farmaco. In questo caso è opportuno riportare i valori laboratoristici corrispondenti nel campo n. 9 della scheda di segnalazione "Eventuali esami di laboratorio rilevanti per l'ADR". Tale misurazione è, infatti, riconosciuta come prassi clinica comune, poiché il monitoraggio del farmaco e dei suddetti anticorpi, laddove possibili sono un valido supporto all'aggiustamento della terapia del singolo paziente.

⁷GVP Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. P.II.A.1.1. Immunogenicity

⁸https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/pp_biosimilari_27.03.2018.pdf

In caso di **segnalazioni relative a mancanza di efficacia a seguito di switch da prodotto medicinale originator a biosimilare e viceversa**, è opportuno codificare sia i termini MedDRA più appropriati riferiti ad inefficacia terapeutica e ad una o più reazioni avverse insorte sia lo specifico termine MedDRA correlato al problema di sostituzione del prodotto da prodotto biologico di riferimento a biosimilare. La stessa procedura di codifica dovrebbe essere applicata in caso di switch da farmaco originator a bioequivalente/generico e viceversa. I low level term (LLT) per codificare in modo appropriato lo switch da prodotto medicinale originator a biosimilare sono di seguito riportati, insieme alla corrispondente gerarchia MedDRA:

Tab. 2 – Gerarchia MedDRA dei termini correlati allo switch da prodotto medicinale originator a biosimilare

Codice	LLT	PT	HLT	HLGT	SOC
10080299	Problema con sostituzione di prodotto biosimilare	Problema di sostituzione del prodotto	Problemi di qualità del prodotto NCA	Problemi di qualità, fornitura, distribuzione, manifattura e sistema di qualità del prodotto	Problemi di prodotto
10080582	Problema di sostituzione del prodotto da prodotto biologico di riferimento a biosimilare	Problema di sostituzione del prodotto	Problemi di qualità del prodotto NCA	Problemi di qualità, fornitura, distribuzione, manifattura e sistema di qualità del prodotto	Problemi di prodotto
10080583	Risposta terapeutica alterata a sostituzione biosimilare	Risposta terapeutica modificata	Risposte terapeutiche e non terapeutiche	Effetti terapeutici e non terapeutici (escl. tossicità)	Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione
10076754	Sostituzione di prodotto biosimilare	Sostituzione del prodotto	Procedure terapeutiche NCA	Procedure terapeutiche e cure di supporto NCA	Procedure mediche e chirurgiche

Qualità delle schede di segnalazione da mancata efficacia da farmaci biologici

Va tenuto presente che pur essendo i quattro elementi minimi su indicati (almeno un segnalatore identificabile, un paziente, una reazione avversa ed un farmaco sospetto) sufficienti per considerare valida una segnalazione da un punto di vista regolatorio, difficilmente questi elementi da soli consentono un'adeguata valutazione clinica del caso.

Pertanto, per le segnalazioni di mancanza di efficacia particolare attenzione deve essere effettuata nell'ottenere le seguenti informazioni:

- storia medica: per valutare se precedentemente il paziente era risultato già 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. Infatti, nella valutazione del caso è necessario tener presente quanto riportato nell'RCP di alcuni prodotti medicinali circa la tempistica di trattamento entro il quale avviene la risposta clinica al termine della quale si può riconsiderare la continuazione della terapia;
- lotto: per stabilire se la mancanza di efficacia può essere correlata ad un problema di produzione;
- azioni intraprese: in caso di sospensione di terapia specificare nel commento del segnalatore se il paziente è nuovamente trattato con l'originator o con altro prodotto medicinale
- esami di laboratorio: i risultati di specifici esami di laboratorio possono contribuire a una migliore approfondita valutazione del caso
- obiettività, indici di valutazione malattia pre- e post trattamento: i risultati della valutazione obiettiva anche con indici di valutazione e score possono contribuire ad una migliore comprensione e valutazione del caso

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