ATTI PARLAMENTARI

XIV LEGISLATURA

CAMERA DEI DEPUTATI

Doc. **CLXXXV**
n. **1**

RELAZIONE

SULLA FARMACOVIGILANZA

(Anno 2001)

(Articolo 2, comma 2, lettera g*), del decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44)*

Presentata dal Ministro della salute

(SIRCHIA)

Trasmessa alla Presidenza il 2 dicembre 2002

STABILIMENTI TIPOGRAFICI CARLO COLOMBO

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
SEGRETERIA GENERALE
SESSIONE XLIV
Seduta del 23 Maggio 2002

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
SEZIONE V

VISTA l'allegata Relazione della Direzione Generale [illegible] Medicinali e della Farmacovigilanza avente per oggetto: " Relazione annuale [illegible] Farmacovigilanza - anno 2001;

PREMESSO
- che l'attività della Farmacovigilanza è regolata dal D.L.vo 44/97 e dalla Circolare esplicativa n.12 del24 Settembre 1997. Nel Decreto in parola è previsto che la Direzione Generale competente, in collaborazione con la CUF ed il Consiglio Superiore di Sanità provvede alla predisposizione della Relazione Annuale al Parlamento sulla Farmacovigilanza;

- che un importante supporto tecnico scientifico è stato garantito nel corso del 2001 dalla collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e con la Sottocommissione della CUF per la Farmacovigilanza;

RILEVATO

Che le attività della Farmacovigilanza comportano:
- la segnalazione degli eventi avversi osservati nella pratica clinica;
- la raccolta, registrazione e valutazione delle segnalazioni e di qualunque altra informazione riguardante possibili rischi connessi all'uso dei farmaci;
- la raccolta e la registrazione delle informazioni relative all'uso dei farmaci nella popolazione;
- la conduzione di indagini e studi specifici;
- l'eventuale adozione di interventi regolatori.

Che un punto cardine su cui si dovrebbe basare il sistema per raggiungere un buon livello di operatività è rappresentato dalla predisposizione di linee guida da seguire per una corretta segnalazione degli eventi avversi connessi all'utilizzo di farmaci;

VISTO il parere favorevole della CUF in data 5 Marzo 2002,

ESPRIME PARERE

FAVOREVOLE alla Relazione annuale al Parlamento sulla Farmacovigilanza per l'anno 2001 in considerazione dell'importanza del nuovo approccio metodologico attuato dall'Ufficio competente che si è manifestato nel maggior grado di automazione e nella disponibilità di dati on line realizzati attraverso la creazione di una rete nazionale finalizzata all'acquisizione ed alla gestione delle segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci, con la partecipazione delle Regioni e delle Province Autonome, delle strutture sanitarie periferiche (ASL, AO, IRCCS) e delle Aziende Farmaceutiche;

AUSPICA

- un potenziamento del servizio, considerata l'importanza, la complessità e l'articolazione delle attività implicate nella Farmacovigilanza, dedicando ad esso maggiori risorse umane e professionali;

- un maggior coinvolgimento dei medici di base nelle segnalazioni di eventi avversi osservati nella pratica clinica;

- un'adeguata informativa dedicata al grande pubblico sui vantaggi derivanti dall'attività di farmacovigilanza in quanto un maggior controllo equivale ad una maggiore tutela

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE
(F.to Renato Del Baglivo)

IL SEGRETARIO GENERALE
(F.to Paola Pulga Leggio)

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE
(F.to Silvio Garattini)

MINISTERO DELLA SANITÀ - CONSIGLIO SUPERIORE SANITÀ

PER COPIA CONFORME

RELAZIONE ANNUALE SULLA FARMACOVIGILANZA

ANNO 2001

In questa relazione sono descritte le attività svolte, nel corso dell'anno 2001, dall'Ufficio VI della Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza (DGVMF).

Nel periodo agosto-settembre 2001 i temi della Farmacovigilanza sono emersi con clamore anche sugli organi di stampa in relazione al ritiro dal mercato delle specialità medicinali contenenti Cerivastatina (8 agosto 2001).

Le attività svolte dall'Ufficio di Farmacovigilanza durante questo periodo, tese soprattutto a fornire una completa e chiara informazione all'opinione pubblica in merito al reale profilo beneficio-rischio di questi farmaci, sono state oggetto di una specifica relazione: "Rapporto sul ritiro dal mercato mondiale dei prodotti a base di Cerivastatina" (4 settembre 2001).

Per un approfondimento degli aspetti legati a questa vicenda si rimanda pertanto alla suddetta relazione che è stata portata all'attenzione di diversi organi istituzionali, tra i quali la Commissione Affari Sociali del Senato.

Responsabile
(dal 16 luglio 2001)

Dr. Roberto Raschetti

GLOSSARIO

ADR:	Adverse Drug Reaction (reazione avversa da farmaco)
AIC:	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
ATC:	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
CE:	Comunità Europea
CPMP:	Commettee of Proprietary Medicinal Products; organo tecnico dell'EMEA
CUF:	Commissione Unica del Farmaco
DDL:	Dear Doctor Letter
DGVMF:	Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza
DM:	Decreto Ministeriale
EMEA:	European Agency for the Evaluation of Medical Products
FV:	Farmacovigilanza
ISS:	Istituto Superiore di Sanità
MCA:	Medicines Control Agency; autorità sanitaria inglese in materia di medicinali
OMS:	Organizzazione Mondiale della Sanità
PhWP:	Pharmacovigilance Working Party
PSUR:	Periodic drug-Safety Update Report
RCP:	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (noto anche come scheda tecnica); corrisponde alla traduzione italiana di SPC (Summary of Product Characteristics).
RCT:	Randomised Controlled Trial (sperimentazione clinica)
RMS:	Reference Member State o Stato di Riferimento

SITI GESTITI A CURA DELL'UFFICIO DI FV

RETE VF:	www.sanita.it/farmacovigilanza/
NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI:	www.sanita.it/farmaci/note_informative/default.asp
OSMED:	www.sanita.it/osmed/

INDICE

1. INTRODUZIONE

1.1 Le attività di farmacovigilanza ..... *Pag.* 11

1.2 L'organizzazione, le risorse ed il quadro normativo . » 13

2. L'ATTIVITÀ ISTITUZIONALE NEL 2001

2.1 Le segnalazioni spontanee di reazioni avverse ..... » 15

2.2 Un quadro sintetico delle segnalazioni pervenute nel primo semestre 2001 ..... » 16

2.3 La realizzazione della rete nazionale ..... » 18

2.4 I Periodic Safety Update Reports (PSUR) ..... » 21

2.5 L'attività della sottocommissione farmacovigilanza - CUF ..... » 23

2.6 L'attività in ambito europeo ..... » 25

2.7 Altri provvedimenti adottati ..... » 27

2.8 La valutazione delle richieste di rinnovo della Autorizzazione all'Immissione al Commercio (AIC)..... » 28

2.9 Iniziative di farmacovigilanza attiva ..... » 29

2.10 L'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (Osmed) ..... » 33

2.11 Le attività di comunicazione ..... » 37

3. LE INIZIATIVE DI RIORGANIZZAZIONE E POTENZIAMENTO NEL BREVE-MEDIO TERMINE ..... » 43

INTRODUZIONE

1.1) LE ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA

Il sistema nazionale per la Farmacovigilanza (FV) ha l'obiettivo di contribuire alla definizione del profilo beneficio/rischio dei trattamenti farmacologici al fine di prevenire i rischi connessi all'uso dei farmaci. Questo sistema opera essenzialmente dopo l'immissione in commercio di un farmaco a causa dei noti problemi (di dimensioni, di selezione dei gruppi di pazienti, delle diverse condizioni di uso, ecc.) che si incontrano nella valutazione della sicurezza all'interno delle sperimentazioni cliniche condotte prima della commercializzazione di un farmaco.

Le attività della FV comportano:

- la segnalazione degli eventi avversi osservati nella pratica clinica;
- la raccolta, registrazione e valutazione delle segnalazioni e di qualunque altra informazione riguardante possibili rischi connessi all'uso dei farmaci;
- la raccolta e la registrazione delle informazioni relative all'uso dei farmaci nella popolazione;
- la conduzione di indagini e di studi specifici;
- l'eventuale adozione di interventi regolatori.

La FV è dunque un'attività ad alto *contenuto tecnico-scientifico* che si basa sulla sistematica raccolta ed analisi di un insieme molto articolato di informazioni (segnali sporadici, studi clinici ed osservazionali, dati sulla esposizione, informazioni sulle modalità di prescrizione, ecc.) riferite alla popolazione generale. Il processo di valutazione, che mira a verificare se e come si stia modificando nel tempo il profilo beneficio-rischio dei farmaci, integra tra loro i diversi flussi informativi ognuno dei quali, di per sé, non è sufficiente a definire compiutamente il quadro conoscitivo relativo ad un farmaco.

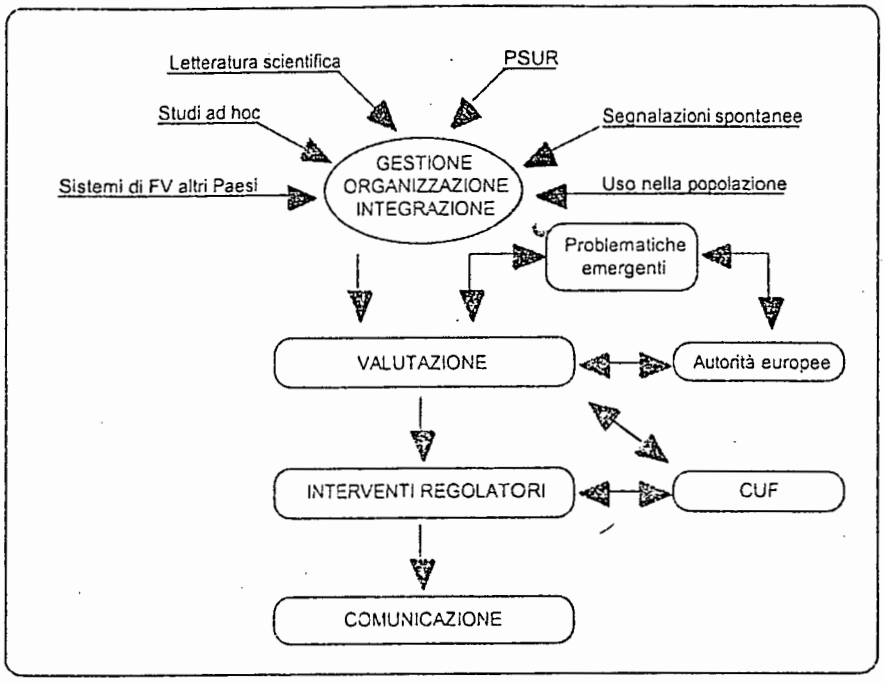
Una possibile schematizzazione è descritta nella **Figura 1**.

Non esiste un unico modello organizzativo per la FV e vi sono molte differenze tra i diversi paesi. È anche difficile affermare quale sia il sistema "ideale" nel senso che, ovviamente, ogni sistema nazionale deve essere adattato alla realtà del paese stesso (organizzazione sanitaria, numero degli abitanti, cultura-sensibilità degli operatori, ecc.).

Per quanto riguarda in particolare l'aspetto delle segnalazioni spontanee, da un'indagine condotta dal Centro OMS di Uppsala presso 12 paesi, emerge che uno dei fattori determinanti per la segnalazione è costituito dall'instaurarsi di una relazione diretta tra il medico segnalatore e il centro di raccolta. Un'attiva informazione di ritorno, sia personale sia generale (attraverso Bollettini di farmacovigilanza, Dear Doctor Letter, ecc.), la facile reperibilità delle schede e la presenza di chiare linee guida sono, alla luce delle esperienze internazionali, i punti forti su cui si dovrebbe basare un sistema per raggiungere un buon livello di operatività. Tale livello è stato stimato in un tasso annuale di circa 300 schede per milione di abitanti, comprendenti almeno il 30% di segnalazioni di reazioni gravi e provenienti da almeno il 10% dei medici. In queste condizioni la comunità può essere ragionevolmente sicura che reazioni da farmaci inaspettate e gravi siano individuate in un accettabile periodo di tempo.

L'attuale sistema italiano è lontano dal raggiungimento di questi obiettivi (basti pensare che il tasso di segnalazione nel 2001 è stato di circa 80 segnalazioni per milione di abitanti).

Figura 1


Letteratura scientifica
PSUR
Studi ad hoc
Segnalazioni spontanee
GESTIONE
ORGANIZZAZIONE
INTEGRAZIONE
Sistemi di FV altri Paesi
Uso nella popolazione
Problematiche emergenti
VALUTAZIONE
Autorità europee
INTERVENTI REGOLATORI
CUF
COMUNICAZIONE

1.2) L'ORGANIZZAZIONE, LE RISORSE ED IL QUADRO NORMATIVO

La Farmacovigilanza è coordinata in Italia a livello centrale dal Ministero della Salute sia per le necessarie attività di collegamento internazionale sia per le attività di intervento regolatorio.

L'attività della Farmacovigilanza è regolata sostanzialmente dal D.L.vo 44/97 e dalla Circolare esplicativa n. 12 del 24 settembre 1997.

In particolare, l'art. 2 del D.L.vo 44/97 stabilisce che il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo alla Direzione Generale per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Salute e ne specifica i compiti e le attività. La Circolare n. 12 del 1997 definisce i modi e i tempi per la trasmissione delle informazioni di rilevanza per la farmacovigilanza.

L'ufficio, all'interno della Direzione Generale dei Farmaci, deputato a questa funzione dispone attualmente delle risorse riportate nella **Tabella 1**.

L'organizzazione del lavoro è schematicamente riportata nella **Figura 2.**

Come si vede le attività orientate a garantire che il profilo beneficio-rischio dei farmaci utilizzati in Italia sia favorevole comportano sia aspetti regolatori specifici a livello nazionale, sia aspetti di coordinamento internazionale.

Un importante supporto tecnico-scientifico è stato garantito nel corso del 2001 dalla collaborazione con l'ISS e con la sottocommissione della CUF per la Farmacovigilanza (descritta in dettaglio nel paragrafo 2.5) composta da esperti nei settori della Farmacologia, della Farmacologia clinica e della Farmacoepidemiologia.

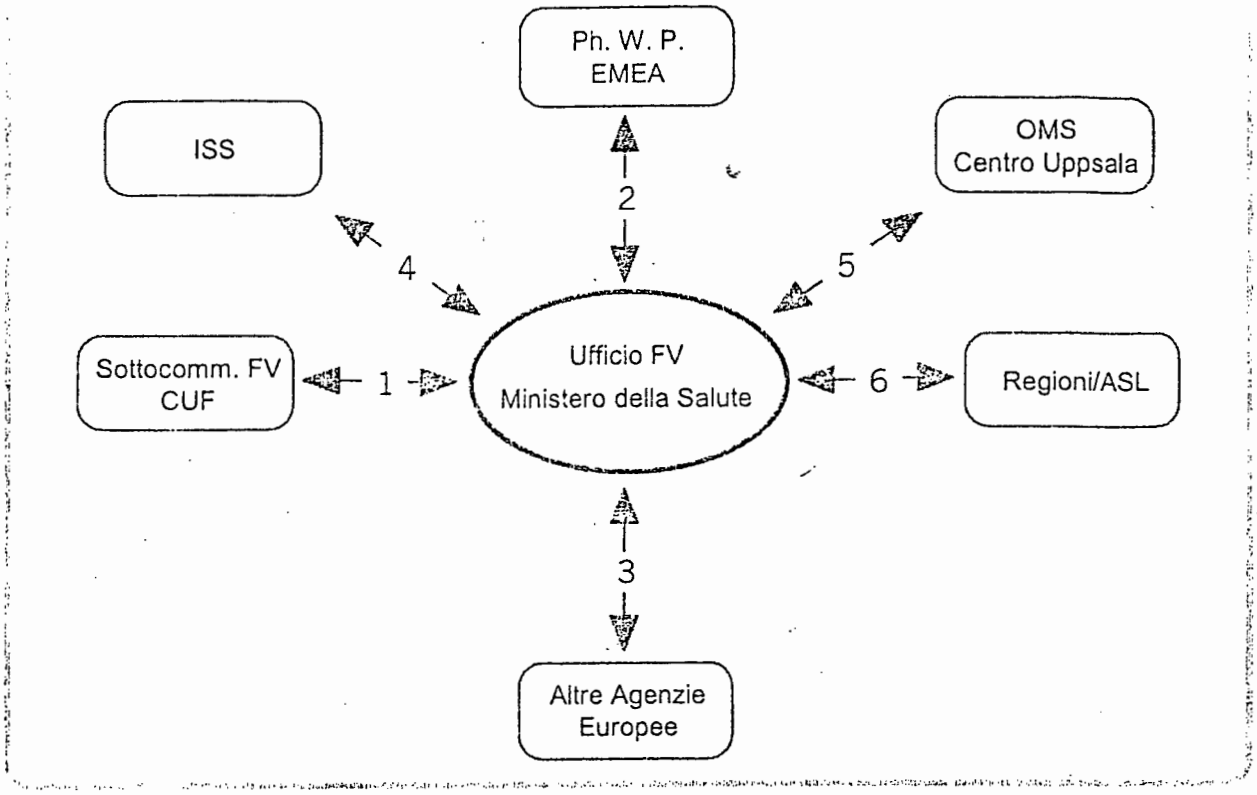
Tabella 1 - Risorse professionali presenti nell'ufficio di FV (a dicembre 2001)

n.	Qualifica	Competenze
1	Dirigente [+]	Epidemiologo
3	Funzionari [*]	Medici
2	Amministrativi	Segreteria
2	Contrattisti [§]	Farmacisti

[+] a partire dal 16 luglio 2001
[*] dal 5 novembre sono stati trasferiti ad altro incarico 2 funzionari precedentemente assegnati all'ufficio
[§] un contrattista part-time

A fronte della complessità ed articolazione delle attività implicate nella Farmacovigilanza sono scarse le risorse professionali attualmente dedicate a livello centrale ed inoltre, come sarà argomentato nella presente relazione, emerge la necessità di un adeguamento del quadro normativo di riferimento per poter ottimizzare il sistema nazionale.

Figura 2



1 : processi di valutazione / attività regolatoria

2 : partecipazione ufficiale alle attività della Agenzia Europea (Pharmacovigilance Working Party)

3 : scambi informativi (info fax, e-mail) urgenti e non urgenti

4 : collaborazione scientifica con Istituto Superiore di Sanità su temi di Farmacoepidemiologia

5 : scambi informativi sulle segnalazioni di eventi avversi

6 : gestione delle segnalazioni/attività coordinamento

L'ATTIVITÀ ISTITUZIONALE NEL 2001

2.1) LE SEGNALAZIONI SPONTANEE DI REAZIONI AVVERSE

La gestione delle segnalazioni

Le segnalazioni spontanee di reazioni avverse ai farmaci costituiscono un'importante fonte di informazione per il monitoraggio della sicurezza dei medicinali; consentono infatti di mettere in evidenza reazioni avverse su un ampia popolazione tanto più se si tratta di reazioni rare o che insorgono dopo trattamenti prolungati nel tempo, come nel caso di terapie croniche, o che si verificano a distanza di tempo dall'assunzione del farmaco. Non è possibile infatti rilevare tali reazioni durante la fasi di sperimentazioni cliniche pre registrative generalmente ristrette a gruppi selezionati di pazienti (**Tabella 2**). Inoltre le segnalazioni spontanee possono mettere in luce un utilizzo del farmaco non coerente con quanto previsto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) costituendo un ulteriore segnale di attenzione.

Tabella 2 - Vantaggi e svantaggi delle segnalazioni spontanee

VANTAGGI	SVANTAGGI
• Riguardano l'intera popolazione	• Forniscono a volte informazioni incomplete
• Riguardano tutti i farmaci	• Non permettono misure di rischio
• Consentono di rilevare reazioni rare	• Risentono degli effetti delle notizie diffuse dai mass media
• Consentono di rilevare reazioni insorte a distanza di tempo	• Sottosegnalazione
• Consentono di rilevare reazioni insorte con terapie croniche	

Le singole segnalazioni, giunte all'Ufficio di Farmacovigilanza, vengono validate e valutate in base alla gravità, l'esito, la prevedibilità della reazione stessa (reazione prevista nel riassunto delle caratteristiche del prodotto specifico e in letteratura), la possibilità di interazione con altre terapie o di concomitanti condizioni patologiche.

Dopo la valutazione della singola segnalazione, viene effettuato un esame di insieme sul principio attivo, vengono effettuati confronti con le segnalazioni internazionali per lo specifico principio attivo (mediante richieste ai centri di farmacovigilanza dell'Unione Europea e/o consultazione di banche dati di carattere biomedico quali ad esempio Micromedex) e con altre molecole appartenenti alla stessa classe anatomico terapeutica (secondo la classificazione ATC).

Non sempre è possibile stabilire un nesso di causalità per la singola segnalazione, ma dalla valutazione d'insieme delle segnalazioni nazionali e delle altre informazioni derivanti da altre fonti quali i rapporti periodici di sicurezza, i dati del monitoraggio internazionale, gli studi clinici e la letteratura è possibile mettere in luce eventuali segnali di attenzione relativi all'uso di un medicinale o di una classe intera di farmaci.

Qualora siano evidenziati segnali di attenzione vengono attivate le procedure regolatorie nazionali e, se necessario internazionali, finalizzate ad una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio del farmaco e alla successiva adozione di misure cautelative. Tali procedure variano, a seconda della natura del problema, da modifiche parziali degli stampati del prodotto con l'inserimento di nuove informazioni (controindicazioni, restrizioni delle indicazioni, ecc.) fino ad arrivare a provvedimenti più drastici quali la sospensione o la revoca della autorizzazione alla immissione in commercio (AIC).

L'andamento delle segnalazioni

Negli ultimi anni le segnalazioni spontanee hanno avuto un andamento fluttuante: negli anni 94-95 erano circa 3.000/anno; a seguito dell'emanazione del D.L.vo 44/97 hanno subito un incremento raggiungendo il valore di 7.500 nel 1998; a questo picco ha fatto seguito una progressiva riduzione fino ad arrivare a 4.700 nel 2000.

L'anno 2001 è stato caratterizzato da un andamento bifasico, infatti nei primi 6 mesi dell'anno sono pervenute 2.136 segnalazioni (circa 350 segnalazioni al mese), mentre nei mesi successivi il numero medio di segnalazioni per mese è stato di oltre 800. Questa peculiare situazione del 2001 è dovuta all'attenzione dei mass media sul caso Cerivastatina (per questo aspetto si veda anche il paragrafo 2.11 di questa relazione).

2.2) UN QUADRO SINTETICO DELLE SEGNALAZIONI PERVENUTE NEL PRIMO SEMESTRE 2001

In questo paragrafo sono descritte le principali caratteristiche delle segnalazioni di reazioni avverse prevenute durante il I semestre 2001. Si è voluto in questo modo fotografare la situazione così come si è venuta a creare con il passare degli anni in Italia prima della attivazione della Rete Nazionale (si veda il successivo paragrafo 2.3), per poter creare uno standard di riferimento rispetto al quale valutare l'evoluzione del nostro sistema nazionale. L'analisi approfondita delle segnalazioni complessive del 2001 sarà oggetto di un "Rapporto Nazionale" che sarà completato nel corso del 2002

Un primo approfondimento delle segnalazioni pervenute nel corso dei primi 6 mesi del 2001 è contenuto nella **Figura 3** e nelle **Tabelle 3** e **4**. In particolare nella **Figura 3** è riportato l'andamento delle segnalazioni per Regione, espresso secondo due indicatori: il numero di segnalazioni per 100.000 residenti e per milione di confezioni prescritte. I due indicatori hanno un andamento sovrapponibile. Come si può osservare, solo tre Regioni si differenziano nettamente dalle altre (Veneto, Friuli, Emilia Romagna) con un tasso di segnalazione superiore a 100 per milione di abitanti.

Nella **Tabella** 3 sono riportate le segnalazioni relative a farmaci aggregati secondo le macro-categorie della classificazione ATC. Circa il 70% delle segnalazioni pervengono dalle Regioni del Nord, il tasso di segnalazione durante i primi 6 mesi del 2001 è stato 6 x 100.000 abitanti nel Nord, 2,5 x 100.000 nel Centro, 1,6 x 100.000 nel Sud e nelle Isole. Per una lettura più approfondita, in **Tabella 4** sono elencate le segnalazioni secondo le prime 40 sottocategorie ATC (che rappresentano il 70,1% del totale). Le segnalazioni della sottocategoria C10AA hanno risentito dell'attenzione dei mass media sul caso Cerivastatina (per questo aspetto specifico si veda anche il paragrafo 2.11 di questa relazione).

Figura 3 – Segnalazioni per Regione

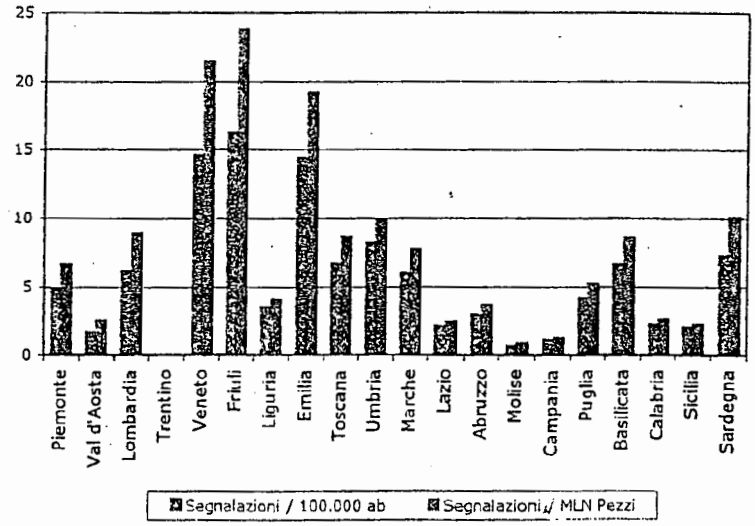


Tabella 3 - Segnalazioni di ADR per ATC I livello

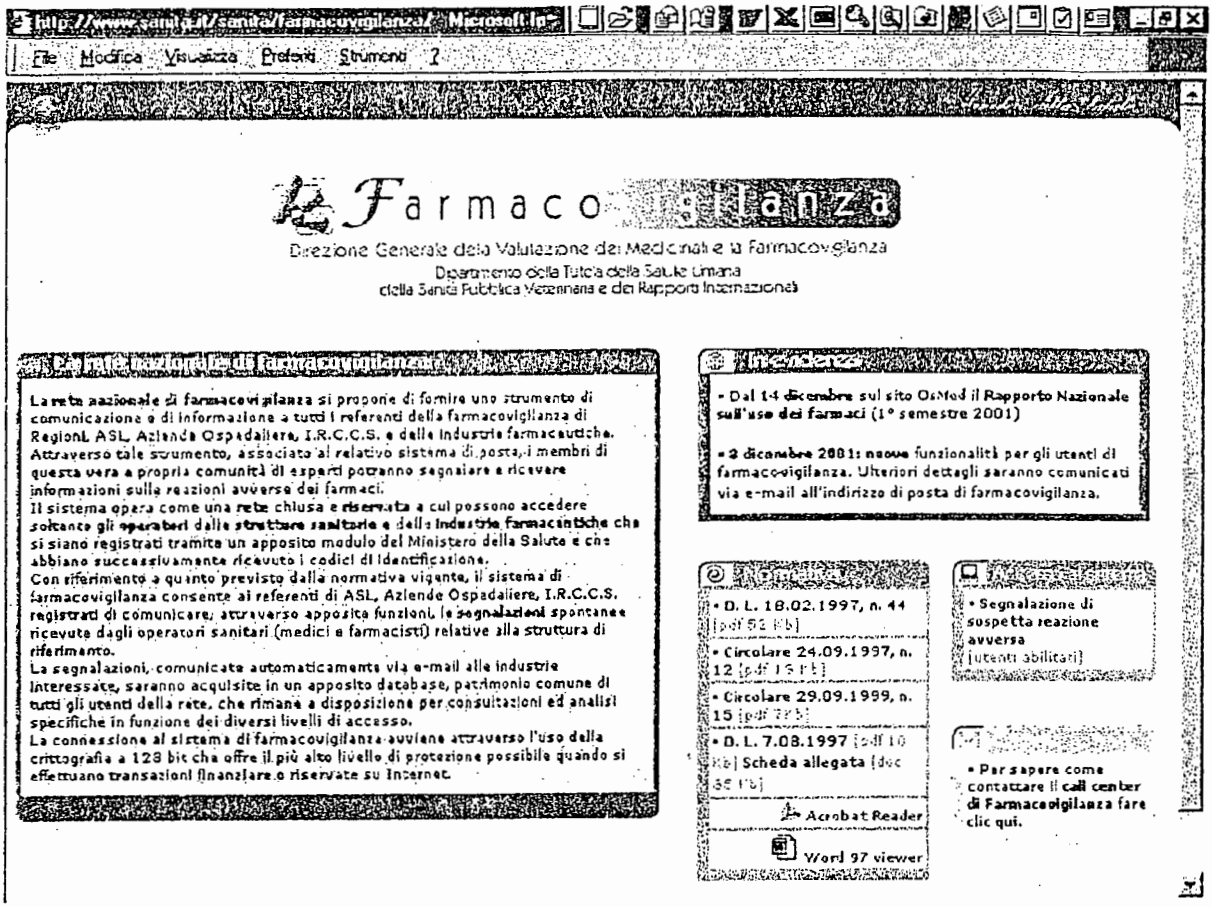
	Italia (%)	Nord (%)	Centro (%)	Sud e Isole (%)
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	6,0	62,8	15,7	18,2
B - Sangue ed organi emopoietici	4,6	65,7	17,2	14,1
C - Sistema cardiovascolare	31,4	71,7	14,1	12,7
D - Dermatologici	0,4	83,3	16,7	
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	2,2	78,4	9,8	11,8
H - Ormonali sistemici, escl. ormoni sessuali	2,0	77,3	9,1	6,8
J - Antimicrobici generali sistemici	23,2	71,2	10,2	17,6
L - Antineoplastici ed immunomodulatori	2,6	70,0	3,3	21,7
M - Sistema muscolo-scheletrico	12,9	74,4	11,0	13,5
N - Sistema nervoso centrale	8,8	60,0	15,6	24,4
P - Antiparassitari, insetticidi e repellenti	0,5	81,8		9,1
R - Sistema respiratorio	2,8	65,5	8,6	25,9
S - Organi di senso	0,4	100,0		
V - Vari	2,3	67,3	14,3	18,4
	100,0	70,3	12,4	15,8

Tabella 4 - Segnalazioni di ADR per ATC IV livello (ordinate per numerosità). Le prime 40 categorie (70,1 % del totale)

	Nord	Centro	Sud e Isole	Italia	
C10AA	177	31	38	251	Inibitori della hmg CoA reduttasi
J01MA	82	12	17	111	Fluorochinolonici
C09AA	73	14	7	96	ACE inibitori, monocomposti
J01CR	62	12	13	88	Assoc. di penicilline, incl. Inib. delle beta-lattamasi
J01DA	37	7	23	69	Cefalosporine e sostanze correlate
J01CA	46	10	8	65	Penicilline ad ampio spettro
B01AC	45	7	6	60	Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina
M01AB	43	6	10	60	Derivati dell'acido acetico e sostanze relative
M01AE	40	9	7	57	Derivati dell'acido propionico
M01AX	42	4	8	55	Altri antinfiammatori/antireumatici non steroidei
C08CA	40	6	6	53	Derivati diidropiridinici
J01FA	41	2	10	53	Macrolidi
M01AH	42	6	3	51	Coxib
V08AB	31	6	8	45	Mezzi contr. radiologici idrosol., nefrotr., bassa osm.
C09BA	30	6	5	41	ACE inibitori e diuretici
C01DA	26	5	5	36	Nitrati organici
N06DA	14	4	18	36	Anticolinesterasici
C07AB	22	4	1	28	Betabloccanti selettivi,non associati
J01EE	22		5	27	Assoc. di sulfonamidi con trimetoprim, escl. derivati
A02BC	21	1	2	24	Inibitori della pompa acida
C03CA	13	4	5	23	Sulfonamidi, non associate
H02AB	18	2	1	23	Glicocorticoidi
C10AB	13	6	3	22	Fibrati
M04AA	12	3	4	19	Preparati inibenti la produzione dell'acido urico
C09CA	10	4	4	18	Antagonisti della angiotensina II, monocomposti
N02BA	8	3	7	18	Acido salicilico e derivati
A03FA	9	5	2	17	Procinetici
C01AA	13	1	1	15	Glicosidi digitalici
C01BD	9	5	1	15	Antiaritmici, classe III
H03AA	11	2	1	15	Ormoni tiroidei
L04AA	13			15	Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva
B01AB	10	2	1	14	Eparinici
C08DA	10	2	2	14	Derivati fenilalchilaminici
N05BA	10	1	2	13	Derivati benzodiazepinici
J05AF	8	3	1	12	Nucleosidi inibitori della transcrittasi inversa
A10BD	9	1	2	12	Biguanidi e sulfonamidi
M01AC	9		3	12	Oxicam-derivati
C02CA	8	2	1	11	Bloccanti dei recettori alfa-adrenergici
J02AC	9		2	11	Derivati triazolici
N02BB	5	1	5	11	Pirazoloni
	1143	199	248	1616	

2.3) LA REALIZZAZIONE DELLA RETE NAZIONALE

Il 5 novembre 2001 è stata attivata la rete nazionale di farmacovigilanza (**Figura 4**).



La rete, finalizzata all'acquisizione ed alla gestione delle segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci, e gestita dal Ministero della Salute, prevede la partecipazione delle Regioni e delle Province autonome, delle strutture sanitarie periferiche (ASL, AO, IRCSS) e delle aziende farmaceutiche.

Il sistema, realizzato in ambiente web, consente alle strutture periferiche di registrare e visualizzare le segnalazioni, alle regioni e province autonome di avere visibilità delle segnalazioni di reazioni avverse verificatesi nel proprio territorio e alle aziende farmaceutiche di acquisire informazioni su reazioni avverse ai farmaci di propria titolarità.

Per i diversi utenti sono previste le seguenti applicazioni:

- ASL, AO e IRCCS accedono alle funzioni di inserimento e aggiornamento delle segnalazioni e alla visualizzazione sia dei propri dati sia di quelli nazionali
- Le Regioni e le Province autonome possono accedere ai dati nazionali e ai dati del proprio territorio
- Le ditte Farmaceutiche, titolari di AIC di specialità medicinali, possono consultare solo i dati relativi ai propri farmaci.

Le funzioni relative all'acquisizione delle segnalazioni prevedono la presenza di diversi campi obbligatori, il che comporta a livello locale una più stretta interazione tra segnalatore e struttura sanitaria che riceve la segnalazione. La struttura sanitaria, prima di procedere all'inserimento, dovrà necessariamente verificare la completezza e la congruità dei dati riportati nella scheda ed eventualmente contattare il segnalatore.

È stato inoltre previsto, come parte integrante della rete informatica, un sistema di posta elettronica che consente ai singoli utenti di leggere i messaggi inviati automaticamente nel momento di inserimento, aggiornamento e cancellazione di una segnalazione. Tale sistema, interno e dedicato, consente inoltre:

- di scambiare messaggi di interesse per la farmacovigilanza

- di identificare eventuali clusters di reazioni in un determinato territorio
- di allertare subito l'azienda farmaceutica affinché effettui eventuali controlli sui suoi prodotti

Il sistema di posta elettronica ha in dotazione una rubrica contenente i dati identificativi di tutti gli utenti abilitati. Ciò costituisce di fatto il primo registro nazionale computerizzato di tutti gli addetti alla Farmacovigilanza in Italia.

È previsto un aggiornamento periodico delle basi dati (aziende farmaceutiche, specialità medicinali ecc.), ed anche degli altri universi di riferimento (ad esempio aggiornamento del WHO Adverse Reaction Terminology, nuove versioni dell'ICD ecc.).

Sono state previste misure di sicurezza quali l'utilizzo della crittografia a 128 bit per la connessione al sistema ed una specifica procedura finalizzata al controllo degli accessi al sistema (identificazione degli utenti, abilitazione ecc.). Possono infatti accedere alla rete i responsabili di farmacovigilanza delle suddette strutture che, a seguito di una registrazione e delle verifiche del Ministero, abbiano ricevuto i codici identificativi di accesso.

L'attivazione della rete segna una tappa fondamentale per la farmacovigilanza in quanto non rappresenta un semplice decentramento delle funzioni di data entry ma piuttosto la creazione di uno strumento interattivo che, nel rispetto delle norme in vigore, **consente per la prima volta in Italia**:

- la costituzione di una "comunità virtuale", in grado di condividere simultaneamente e tempestivamente le informazioni correlate alla sicurezza dei farmaci nell'ottica di una maggiore tutela della salute pubblica
- un miglioramento qualitativo delle segnalazioni spontanee delle reazioni avverse che potranno essere inserite nel sistema solo dopo un intervento attivo del responsabile di farmacovigilanza che dovrà necessariamente verificare la scheda ed eventualmente contattare il segnalatore
- indirettamente il contatto più stretto tra responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria e segnalatore, oltre a configurasi come una sorta di feed-back porterà ad una maggiore sensibilizzazione dei segnalatori.

L'attivazione è avvenuta limitando, per il momento, gli accessi alla rete alle strutture sanitarie pubbliche, alle regioni ed ai titolari dell'autorizzazione in commercio di specialità medicinali autorizzate in Italia. Non è escluso un allargamento dell'accesso anche ad altri utenti (aziende non titolari ma concessionarie di vendita di farmaci), università soprattutto per finalità di formazione nei corsi di laurea in medicina e chirurgia, farmacia e scuole di specializzazione correlate.

Inoltre, in un prossimo futuro, quando saranno adottati sistemi di firma elettronica, è ipotizzabile consentire l'accesso alla rete direttamente a medici e farmacisti e di conseguenza offrire anche la possibilità di effettuare la segnalazione on-line.

L'attivazione della rete è stata preceduta da una serie di incontri (responsabili regionali del settore farmaceutico, rappresentanti di associazioni di categoria) per illustrare finalità e modalità di accesso alla rete.

Da quando è iniziato il rilascio delle userid e password, alla fine di ottobre, sono stati abilitati all'accesso fino alla fine di dicembre i seguenti utenti:

	ABILITATI
REGIONI	12
A.S.L.	104
AZIENDE OSPEDALIERE	31
I.R.C.C.S.	5
AZIENDE FARMACEUTICHE	331
TOTALE	483

Al 31/12/2001 (con poco più di un mese di attività) sono state registrate circa 380 segnalazioni direttamente tramite la rete. In attesa che tutti gli aventi diritto siano stati abilitati, ed anche per consentire ulteriori verifiche sulla funzionalità del sistema, è stata prevista una fase transitoria durante la quale oltre all'inserimento in rete, le schede di segnalazione cartacee saranno trasmesse dalle strutture sanitarie a ditte, regioni e Ministero secondo le consuete modalità (fax e posta). Ciò consentirà di operare una serie di verifiche soprattutto per gli aspetti legati alla codifica delle informazioni.

L'attivazione della rete di farmacovigilanza, pur costituendo il raggiungimento di un obiettivo fondamentale, va considerato contestualmente come un punto di partenza per lo sviluppo delle attività di monitoraggio dei farmaci.

Le iniziative previste per il 2002 riguardano:

- miglioramento delle funzioni di elaborazione dei dati e dei reports
- inserimento di funzioni relative all'attribuzione del nesso di causalità secondo algoritmi standardizzati
- inserimento di funzioni per la segnalazione automatica di possibili situazioni di allarme mediante l'utilizzo di sistemi statistico-matematici
- elaborazione, con successiva disponibilità in rete, di "linee guida" alla segnalazione delle reazioni avverse
- elaborazione, dalle schede di dimissione ospedaliera, dei casi di pazienti che, a seguito di reazioni avverse a farmaci, sono stati ospedalizzati o hanno prolungato l'ospedalizzazione ed elaborazioni dei costi per le ADRs gravi
- corsi di aggiornamento per gli operatori del settore in collaborazione con i referenti regionali
- collegamento con la rete europea creata dall'EMEA
- una più attiva partecipazione al programma di monitoraggio dell'OMS (Uppsala)
- estensione graduale dell'accesso ai medici per l'inserimento delle schede on-line

2.4) I PERIODIC SAFETY UPDATE REPORTS (PSUR)

I Periodic Safety Update Reports (PSUR) sono rapporti dettagliati inviati periodicamente dalle Ditte titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali al Ministero della Salute, secondo quanto stabilito dal D.L.vo n. 44 del 18 febbraio 1997 (art. 3 commi 4 e 5) e dalla Circolare esplicativa n. 12 del 1997.

In questi rapporti, il responsabile della farmacovigilanza dell'Azienda farmaceutica deve indicare la natura ed il numero di tutte le segnalazioni di reazioni avverse conseguenti all'impiego di una specialità medicinale di cui sia venuto a conoscenza (comprese le reazioni avverse derivanti da sperimentazioni cliniche).

Questi rapporti, al pari delle segnalazioni, rappresentano un importante flusso informativo che consente, anche sulla base dei dati internazionali complessivi, di meglio inquadrare nel tempo il profilo di tollerabilità dei farmaci.

La cadenza dell'invio dipende dalla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della prima autorizzazione della specialità medicinale, ed è **semestrale** durante i primi due anni dalla data di pubblicazione, **annuale** nel terzo, quarto e quinto anno. Dopo il primo rinnovo il rapporto di farmacovigilanza deve essere inviato ogni **cinque anni**.

Le informazioni raccolte nello PSUR sono riportate secondo una struttura standard prevista nelle linee guida CPMP/ICH/288/95 (**Tabella 5**).

Gli PSUR (per i farmaci a registrazione europea centralizzata o di mutuo riconoscimento) sono specificatamente valutati dall'Agenzia del Paese membro di riferimento che si assume l'incarico di formulare una relazione scientifica (assessment report). Questa valutazione viene fatta circolare in tutte le altre Agenzie nazionali raccogliendo, così, tutte le possibili osservazioni che saranno riportate nella versione definitiva dell'assessment report.

Nel corso dell'anno 2001 all'Ufficio di Farmacovigilanza sono pervenuti circa **1.800** PSUR.

Una importante razionalizzazione di questa attività è l'adozione di un formato elettronico per la distribuzione della documentazione. Gli standard tecnici di riferimento per la definizione dei formati elettronici sono stati già definiti e potranno essere adottati nel corso del 2002.

Tabella 5 - Struttura standard degli PSUR

1 - INTRODUZIONE. Caratteristiche del rapporto Cenni sul meccanismo d'azione della molecola in esame Indicazioni terapeutiche
2 - SITUAZIONE REGOLATORIA Status registrativi in Italia Status registrativi all'estero Altri marchi
3 - PROVVEDIMENTI PER MOTIVI DI SICUREZZA
4 - MODIFICHE DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
5 - ESPOSIZIONE DEI PAZIENTI Studi clinici nazionali di fase IV Dati di commercializzazione ed esposizione
6 - SEGNALAZIONI DEGLI EVENTI AVVERSI Generalità sulle segnalazioni Sommario sulle segnalazioni Segnalazioni spontanee Segnalazioni di post-marketing Segnalazioni da studi clinici Segnalazioni di decessi Reports da pubblicazioni scientifiche Segnalazioni da Autorità Regolatorie Segnalazioni da altre fonti Commenti sui singoli casi
7 - STUDI CLINICI
8 - ALTRE INFORMAZIONI
9 - VALUTAZIONE GLOBALE DI SICUREZZA
10- CONCLUSIONI

2.5) L'ATTIVITÀ DELLA SOTTOCOMMISSIONE FARMACOVIGILANZA - CUF

A partire dal 1997, la CUF (Commissione Unica del Farmaco) con decreto 30 aprile 1997 è stata articolata in sottocommissioni "permanenti" e "temporanee" composte da almeno due componenti della commissione stessa ed esperti scelti sulla base di specifica e documentata competenza con l'obiettivo di rendere più efficienti i suoi lavori ed assicurare una istruttoria rapida e qualificata di tutti i problemi sottoposti alla sua attenzione.

La Sottocommissione permanente di Farmacovigilanza svolge la propria attività esaminando argomenti tecnico scientifici correlati alla sicurezza d'uso dei farmaci, proposti sia dall'ufficio sia dalla CUF.

Da questo tipo di attività scaturiscono proposte di provvedimenti regolatori che hanno come obiettivo il miglioramento del rapporto beneficio-rischio di singole specialità o di intere classi di farmaci.

Dato il notevole impatto sulla salute pubblica dei provvedimenti regolatori emessi, che vanno dalla modifica degli stampati (restrizione delle indicazioni terapeutiche, inserimento di controindicazioni, di avvertenze, di interazioni, di effetti indesiderati) a proposte di sospensione o revoca di specialità medicinali, le attività della Sottocommissione richiedono un impegno costante e una continua collaborazione tra i componenti della sottocommissione e l'ufficio.

Gli argomenti sottoposti all'approfondimento della Sottocommissione traggono per lo più origine dal monitoraggio delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse, dai dati di letteratura, da segnalazioni di problematiche connesse con la sicurezza, dall'Agenzia europea del farmaco (EMEA) e dalle autorità sanitarie degli altri paesi, europei e extraeuropei e richiedono competenze di tipo epidemiologico, regolatorio e specialistico nelle diverse discipline medico scientifiche.

Le informazioni di background per un corretto inquadramento delle problematiche derivano inoltre dall'analisi degli PSUR (si veda paragrafo 2.4).

Di volta in volta, in relazione all'argomento in discussione, e laddove si ritenga opportuno, possono essere invitati uno o più esperti con competenze specifiche.

La Sottocommissione si riunisce di regola con cadenza mensile. Se necessario vengono convocate riunioni straordinarie su argomenti ad hoc.

In **Tabella 6** sono descritti i principali argomenti affrontati dalla Sottocommissione nel corso del 2001

Tabella 6 - Principali argomenti trattati e i provvedimenti adottati nel corso del 2001

ARGOMENTI TRATTATI	INTERVENTI
Tioridazina	- Rivalutazione del rapporto rischio/beneficio - DM modifica stampati con restrizione delle indicazioni terapeutiche e del regime di dispensazione
Remicade	DDL-Pubblicazione su BIF
Mitoxantrone	Rivalutazione del rapporto rischio/beneficio
Uso dei Fans in pediatria	- Predisposizione e Pubblicazione di una Dear Doctor Letter - DM di modifica stampati
Tiomersale nei vaccini	- Predisposizione di relazione per la CUF - Parere sulla bozza di decreto di modifica del DM 15-6-200'
Ginkgo Biloba	Predisposizione di relazione per la CUF
Hypericum Perforatum	- DM di modifica stampati - Modifica degli stampati di specialità medicinali contenenti contraccettivi orali/ ciclosporina/ digossina/ teofillina/ warfarin/ carbamazepina / fenobarbitale / fenitoina / inibitori della ricaptazione della serotonina (sris)/ nefazodone/ trazodone/ triptani, concernente il rischio di interazioni con preparazioni a base di hypericum perforatum
Duloxetina	- Valutazione rischio di TSE, a seguito di una richiesta di parere per uno studio di fase III - Parere alla CUF ai sensi del Decreto 20 gennaio 1999
Vaccini vivi attenuati morbillo/parotite/rosolia	DM di modifica stampati: armonizzazione degli stampati con particolare riferimento alle reazioni avverse a carico del sistema nervoso riportate in letteratura
Ketorolac	Rivalutazione del rapporto rischio/beneficio delle specialità contenenti ketorolac.
Revisione del DL 44	Discussione delle proposte di modifica
Cisapride	Predisposizione, su richiesta della CUF, di un "parere motivato" da presentare al CPMP (comitato di esperti per le specialità medicinali dell'Emea) sul rapporto rischio/beneficio della cisapride. Proposta di sospensione adottata
Specialità a Base di Retinoidi per Uso Topico	DM di modifica stampati: armonizzazione degli stampati relativamente ai capitoli Avvertenze e Uso in Gravidanza
Specialità medicinali contenenti nitrati organici	DM di modifica stampati relativamente alla introduzione di modifica di interazioni con specialità contenenti sildenafil
Cerivastatina	- Riunione straordinaria a seguito ritiro dal mercato-comunicati stampa; sito-faq - Predisposizione e Pubblicazione di una Dear Doctor Letter
Statine	- Rivalutazione del rapporto rischio/beneficio - Predisposizione e Pubblicazione di una Dear Doctor Letter inviata a tutti i medici
Fenilpropanolamina	- Rivalutazione beneficio/rischio - Proposta di eliminazione della fenilpropano-lamina da tutti i farmaci in cui è attualmente presente
Specialità medicinali a base di tiroxina-Somatoline	- Valutazione sperimentazioni a supporto tollerabilità ed efficacia - Rivalutazione beneficio/rischio
Soluzioni Parenterali Contenenti Fruttosio o Sorbitolo come Principi Attivi	- Rivalutazione beneficio/rischio - Proposta di revoca
Eparina sodica e calcica e eparine a basso peso molecolare	DM di modifica stampati
COX2 (inibitori della cicloossigenasi2)	- Rivalutazione beneficio/rischio relativamente agli eventi cardiovascolari
Sildenafil	- Rivalutazione beneficio/rischio
Apligraf (HSE-Human sintetic epidermis)	- Valutazione rischio di TSE - Parere alla CUF ai sensi del Decreto 20 gennaio 1999
Immunoglobuline Umane Per Uso Endovenoso	DM di modifica stampati
Topiramato	- Rivalutazione beneficio/rischio relativamente a encefalopatia, iperammoniemia e suicidio e assunzione di topiramato
Buprenorfina	Revisione stampati
Metadone	Revisione stampati
Acido Acetilsalicilico	Revisione stampati
Sibutramina	Rivalutazione beneficio/rischio
Protamina	Revisione stampati

2.6) L'ATTIVITÀ IN AMBITO EUROPEO

l'Agenzia Europea dei Farmaci (EMEA) si avvale di vari gruppi di lavoro, tra i quali il Pharmacovigilance Working Party (PhWP), istituito dal CPMP (Comitato per le Specialità Medicinali), con il mandato di coordinare le attività di farmacovigilanza a livello comunitario e di affrontare i problemi connessi al rapporto rischio/beneficio dei farmaci, indipendentemente dalla fonte che ha generato il segnale (monitoraggio spontaneo, dati di letteratura, studi clinici, ecc.) e dal tipo di procedura di registrazione.

Ciascun paese dell'Unione Europea nomina un delegato che partecipa alle attività del PhWP e se necessario, ciascuno Stato può affiancare al delegato esperti di uno specifico campo specialistico.

Molte sono le classi di farmaci che vengono esaminate dal PhWP, per cui le analisi condotte possono spaziare in ambiti molto diversi e portare a implicazioni che richiedono molto spesso notevole approfondimento e conoscenze specifiche.

Il PhWP, inoltre, contribuisce alla revisione di importanti linee guida riguardanti la farmacovigilanza. Una delle principali è la sezione inerente la farmacovigilanza del "Notice to Marketing Authorization Holders" che rappresenta una linea guida per le Aziende titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio in materia di attività regolatoria. Inoltre, vengono elaborate e aggiornate per conto del CPMP, linee guida ad uso delle Agenzie regolatorie per le attività di farmacovigilanza.

Nell'anno 2001 si è continuato a lavorare per aggiornare tali linee guida.

Le principali classi di farmaci che sono state prese in considerazione nel corso del 2001 comprendono essenzialmente:

analgesici
anestetici generali
anti Parkinson
antiaggreganti piastrinici
antibatterici chinolonici
anticorpi monoclonali
antidepressivi
antidiabetici
antiepilettici
antiipertensivi
antinfiammatori non steroidei
antipsicotici
antiretrovirali
antitumorali
estrogeni e progestinici
farmaci per la terapia dell'artrite reumatoide
immunosoppressori
ipolipemizzanti

Alcuni temi riguardanti queste classi di farmaci sono ancora in corso di analisi, per altri non sono emersi elementi di rischio significativi.

Per alcuni farmaci, invece sono state decise delle misure in conseguenza dell'analisi condotta in sede di PhWP e di seguito sono riassunte le principali azioni adottate a livello nazionale:

Infliximab: è un farmaco utilizzato per la terapia dell'artrite reumatoide e del morbo di Crohn. È stata evidenziata l'insorgenza di casi di tubercolosi in pazienti in trattamento con tale farmaco. Ciò potrebbe dipendere da un effetto del farmaco sul sistema immunitario che predisponga alle infezioni. Di tale problematica è stata data comunicazione ai sanitari anche con una "Dear Doctor Letter" pubblicata sul bollettino d'informazione sui farmaci

Leflunomide: è un farmaco utilizzato nella terapia dell'artrite reumatoide attiva. Sono stati segnalati rari casi di epatite e di insufficienza epatica in pazienti che assumevano leflunomide. Ciò ha portato alla rivalutazione e alla modifica delle modalità di utilizzo del farmaco. Anche in questo caso è stata inviata una "Dear Doctor Letter" pubblicata sul bollettino d'informazione sui farmaci.

Trastuzumab: è un anticorpo monoclonale utilizzato per il trattamento del carcinoma mammario. Si è evidenziato in studi preliminari che pazienti trattate con questo farmaco erano più suscettibili di tossicità cardiaca se venivano in seguito trattate con antracicline senza attendere un congruo periodo. Si è proceduto ad informare la classe medica di tale rischio, affinché venisse osservato un congruo periodo di sospensione della terapia con trastuzumab prima di somministrare antracicline.

Stavudina: è un farmaco antiretrovirale utilizzato nella terapia dell'infezione da HIV. In pazienti in trattamento con stavudina è stata evidenziata una forma di debolezza muscolare progressiva simile alla

sindrome di Guillain Barré. Tale forma sembra essere dovuta all'acidosi lattica è può essere associata con pancreatite, insufficienza epatica, insufficienza renale o paralisi motoria. In questo caso si è fornita informazione su come individuare i sintomi precoci.

Nonacog alfa: è un prodotto da DNA ricombinante utilizzato nell'emofilia di tipo B, cioè in pazienti con deficit del fattore IX della coagulazione. È scaturita la necessità di istituire un registro per la sorveglianza mirata soprattutto alle reazioni allergiche e all'insorgenza di anticorpi inibitori.

Hypericum perforatum: è una pianta il cui estratto è presente in alcuni medicinali con azione antidepressiva. Poiché induce la sintesi degli enzimi epatici può interferire con il metabolismo di diversi farmaci di largo impiego. È stato predisposto un decreto per la modifica degli stampati dei prodotti con registrazione nazionale, indicando le corrette modalità per la somministrazione dei prodotti a base di Hypericum perforatum, indicando anche le modalità di sospensione della terapia.

Propofol: è un anestetico generale che se utilizzato per la sedazione prolungata di bambini in unità di terapia intensiva può comportare rabdomiolisi. Tale indicazione non era autorizzata in Italia, comunque, tale uso è stato considerato come controindicazione.

Contraccettivi orali combinati (COC): a seguito della pubblicazione da parte dell'EMEA dei risultati di un processo di rivalutazione beneficio-rischio dei contraccettivi orali combinati, da cui emergeva un aumentato rischio di trombosi venosa profonda durante l'uso dei COC di terza generazione rispetto a quelli di seconda generazione, sono state tradotte e rese pubbliche, tramite pubblicazione sul sito internet del Ministero della salute, invio per posta ordinaria a tutti i medici del territorio nazionale, una Dear Doctor Letter e una Dear Woman Letter. Oltre al telefono verde, sempre attivo, sono state inoltre pubblicate sul sito una serie di FAQ (Frequent Answers/Questions). Sulla base di queste iniziative è stato inoltre predisposto un Decreto di aggiornamento degli stampati di tutte le specialità medicinali di riferimento.

2.7) ALTRI PROVVEDIMENTI ADOTTATI

Soluzione Polisalina Spai della ditta Alfa Intes. Il 29 agosto 2001 è stata predisposta una procedura di sequestro cautelativo su tutto il territorio nazionale di alcuni lotti della Soluzione Polisalina Spai della ditta Alfa Intes. (Categoria ATC B05CB). Tale evento si è reso necessario per la segnalazione di alcuni possibili eventi avversi (edema corneale) osservati a seguito dell'utilizzo di questa Soluzione. A causa del perdurare di segnalazioni avverse con lotti diversi, è stata successivamente disposta una ispezione del sito produttivo che ha portato alla chiusura dello stesso e alla sospensione dal commercio della specialità medicinale.

Ringer Lattato [Lotto n. B2024]. Il Ringer Lattato è una soluzione polisalina infusionale indicata per la reidratazione. A seguito di un cluster di segnalazioni di eventi avversi, provenienti da un ospedale toscano e tutte riferite al medesimo lotto, è stato predisposto il sequestro cautelativo del lotto sospetto.

2.8) LA VALUTAZIONE DELLE RICHIESTE DI RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE AL COMMERCIO (AIC)

L'Autorizzazione all'immissione in commercio delle specialità medicinali è soggetta ad un rinnovo ogni cinque anni dalla data di registrazione.

In tale occasione l'Azienda è tenuta a presentare una rivalutazione completa del rapporto rischio/beneficio sulla base dei dati di farmacovigilanza degli studi clinici e della letteratura scientifica (si veda anche il precedente paragrafo 2.4). L'Azienda presenta, novanta giorni prima della scadenza del termine di rinnovo, un rapporto quinquennale che tenga conto di quanto prima descritto. È evidente che l'analisi del profilo globale di sicurezza rappresenta un passo importante del processo di rinnovo.

A partire da ottobre 2001 sono stati analizzati 19 principi attivi appartenenti soprattutto alle classi cardiovascolari e antibiotici (**Tabella 7**). Per la maggior parte di tali specialità è stato concesso il rinnovo apportando modifiche agli stampati, mentre per alcuni è stata richiesta la acquisizione di ulteriore documentazione (in sospeso).

Tabella 7

Specialità Medicinale	ATC	Rinnovo senza modifiche	Rinnovo con modifiche	In sospeso
Cedixen	J		X	
Cefrom	J		X	
Metacaf	J		X	
Kiton	C		X	
Leicester	C		X	
Vasorema	B	X		
Diliter	C			
Prepidil gel	G		X	
Sevorane	N			X
Pentaglobin	J		X	
Krenosin	J		X	
Disteril	D			X
Sterosan	D			X
Tioxene	V			
Niven	C		X	
Desocol	A		X	
Sulperazone	J		X	
Sanifer	B	X		
Imigran	N		X	
Sumadol	N		X	
Gemfibrozil Ratiopharm	C		X	
Verelait	A		X	

2.9) INIZIATIVE DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA

Si sta ponendo, con sempre maggiore evidenza, la necessità di attivare delle iniziative mirate ad una più attenta valutazione della effettiva trasferibilità nella pratica clinica delle conoscenze originate attraverso i clinical trial condotti nelle fasi pre-registrative dei farmaci.

Dopo l'immissione in commercio, un farmaco è soggetto ad un uso allargato sia in termini quantitativi sia qualitativi; diventa pertanto imperativo continuare, soprattutto per molecole di elevato interesse clinico, lo studio del loro profilo in una situazione epidemiologica dove i casi sono rappresentati dalla popolazione naturalmente esposta alla terapia e le condizioni di utilizzo sono quelle aderenti alla realtà prescrittiva (studi di post-marketing o di outcome research). Tale impostazione, sempre più evidenziata anche nel dibattito scientifico internazionale, non ha come finalità la ridiscussione dei risultati eventualmente ottenuti nell'ambito degli RCT ma quella di completare il quadro conoscitivo complessivamente disponibile per un farmaco.

In Italia si è seguita questa strada avviando, in accordo con i diversi attori coinvolti (industrie, associazioni di pazienti, società scientifiche, autorità regolatorie), studi di respiro nazionale su condizioni di particolare interesse sanitario quali quelle riportate in **Tabella 8**.

Gli obiettivi generali di queste iniziative sono illustrati in **Figura 5**.

Tabella 8 - Programmi di sorveglianza attiva

Studio	Patologia	Farmaci	Centri partecipanti	Popolazione	Inizio dello studio	Durata prevista
IMPROVE	Epatite cronica C	Ribavirina+ IFN	469	5.500	Dic. 1999	2 anni
CRONOS	Alzheimer	Donezepil Galantamina Rivastigmina	503	27.000	Set. 2000	2 anni
ANTARES	Artrite reumatoide	Etanercept Infliximab	171	≃ 5.000	Giu. 2001	1 anno
GLITAZONI	Diabete II	Rosiglitazone Pioglitazone	≃ 100	≃ 3.000	Lug. 2001	≃ 18 mesi

Figura 5

Studi osservazionali sulla pratica prescrittiva

- Migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione trattata
- Riprodurre i risultati degli RCT
- Valutare l'appropriatezza
- Migliorare la definizione dei profili di tollerabilità

⇩

Ricavare elementi conoscitivi per eventuali modifiche o aggiustamenti degli interventi regolatori

Studio IMPROVE

Lo studio è stato promosso con l'obiettivo di acquisire informazioni sull'uso routinario di farmaci a base di Ribavirina nel trattamento dell'epatite cronica C.

L'indagine è stata condotta in collaborazione con tutti i centri ospedalieri che prescrivono la terapia con Ribavirina e Interferone, per il trattamento dell'epatite cronica C, a pazienti mai trattati (naïve) e a pazienti con recidive dopo un primo trattamento con Interferone (relapsers). Al momento dell'avvio dello studio, il trattamento con Ribavirina era indicato esclusivamente in associazione all'Interferone alfa-2b. Successivamente sono state estese le indicazioni all'uso in associazione con Ribavirina anche per l'interferone alfa-2a, alfa naturale-leucocitario e interferone pegilato.

I centri partecipanti sono stati coordinati, all'interno di ogni Regione, da un referente che ha avuto l'incarico di coordinare tutti i flussi informativi necessari al corretto andamento dell'indagine.

Per tutti i pazienti inclusi nello studio sono state compilate una scheda di inizio trattamento (al momento della prima prescrizione di Ribavirina) una serie di schede di monitoraggio (compilate ad ogni visita mensile) e una scheda di valutazione finale (compilata 6 mesi dopo la fine della terapia) necessaria per la valutazione degli effetti terapeutici del trattamento con Ribavirina più Interferone.

Dal dicembre 1999 a luglio 2001, 482 centri, in tutte le Regioni italiane, hanno fatto richiesta all'ISS di schede per il monitoraggio dei pazienti in trattamento con Ribavirina e Interferone. Complessivamente sono state raccolte le schede relative a circa 5000 pazienti.

La popolazione in studio è costituita in maggioranza (74%) da pazienti con un'età compresa tra 35 e 64 anni con un rapporto M/F pari a 2.2.

Il 50% dei pazienti viene trattato con IFN per la prima volta (naïve) e il 39% è costituito da relapser cioè pazienti che, dopo una prima risposta positiva al trattamento, hanno avuto una recidiva. Negli altri casi le informazioni fornite non erano sufficienti per classificare i pazienti come naïve o relapser. È elevata, in entrambe le popolazioni, la percentuale di pazienti con malattie concomitanti e con altre infezioni virali (HBV, HIV). Questo costituisce un'importante differenza rispetto alle popolazioni usualmente studiate nei trial clinici. In questi studi, infatti, rigidi criteri di inclusione determinano una forte selezione con l'esclusione dei pazienti portatori di altre infezioni o affetti da malattie importanti diverse da quella in studio.

Circa 140 pazienti hanno un'infezione da virus con genotipo 4 o 5; nonostante l'esiguo numero, questa popolazione è particolarmente interessante dal momento che raramente è stata studiata nei trial pre-registrazione.

Sono stati segnalati 5.490 eventi avversi relativamente a 2.059 pazienti. Per 1.072 eventi (20%) non è stato indicato il grado di correlazione con la terapia, 197 sono stati giudicati non correlati mentre nel 77% dei casi l'evento è stato giudicato correlato con la terapia con un grado possibile, probabile o certo. Fra questi ultimi, il 9% era costituito da eventi severi o molto gravi. La comparsa di eventi avversi ha portato all'interruzione della terapia per 425 pazienti.

Non sembrano emergere segnali di eventi diversi dall'atteso in base a quanto riportato nelle schede tecniche dei principi attivi in studio.

Nella riunione del 5 dicembre sono stati presentati i dati dello studio alla CUF, in base ai quali è stato deciso di concludere lo studio. Una relazione complessiva sarà predisposta nei primi mesi 2002.

Progetto CRONOS

Il progetto è stato attivato nel momento in cui due farmaci, donepezil e rivastigmina, venivano concessi a carico del SSN per il trattamento della malattia di Alzheimer nella forma lieve e moderata. Il processo registrativo e di rimborso dei farmaci è stato, quindi, integrato con uno studio osservazionale multicentrico per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico. È stato successivamente autorizzato (12/4/01) un nuovo principio attivo, la galantamina, inibitore reversibile e competitivo dell'acetilcolinesterasi. L'uso di questo farmaco, così come per la rivastigmina e il donepezil, viene monitorato secondo le procedure previste dal progetto CRONOS.

Il progetto è inserito in una serie di altre attività, relative alla malattia di Alzheimer, avviate dal Ministero in collaborazione con altri istituti e gruppi di ricerca, e finanziate con appositi fondi. Particolarmente rilevante è l'attività di informazione/comunicazione rivolta ai medici, ai pazienti e ai loro familiari, ai media e ai cittadini che accompagna tutto lo svolgimento del progetto CRONOS (sondaggi conoscitivi, newsletter, sito internet).

Le Uva (Unità di Valutazione Alzheimer) che hanno incluso pazienti sul territorio nazionale risultano essere 483, sulle 503 totali registrate.

Alla data del 30/11/2001 sono stati registrati circa 27.000 pazienti.

È in corso di completamento l'acquisizione di tutte le schede di monitoraggio dei trattamenti secondo uno specifico piano di campionamento delle ASL. La raccolta sistematica dei dati consentirà, nei prossimi mesi, una approfondita valutazione delle caratteristiche della popolazione, della compliance al trattamento e degli eventi avversi rilevati.

Nel piano di campionamento sono state selezionate 50 ASL sulle 180 del territorio nazionale, sulla base della loro distribuzione regionale. Hanno inviato le schede circa il 46% delle ASL campionate, per un totale di 3.995 pazienti sui 7.548 attesi.

L'età mediana del campione risulta essere pari a 77 anni; il rapporto maschi/ femmine è pari a 0,52.

La mediana dell'MMSE (Mini Mental Status Evaluation) corretto all'inizio del trattamento (che secondo il protocollo deve essere compreso tra 14 e 26) risulta pari a 18,2 e appare omogenea tra le diverse regioni (si va infatti da un massimo di 19,7 dell'Abruzzo ad un minimo di 17,2 della Calabria). L'87,2% dei pazienti hanno un valore di MMSE corretto che rispetta i criteri del protocollo, mentre solo il 2% circa presenta valori > 26.

Da una prima valutazione dei dati raccolti sino a novembre 2001 risultano segnalate, su 3.395 pazienti, un totale di 522 ADR, di cui la maggior parte a carico del sistema gastro-intestinale, seguito dal sistema nervoso centrale e periferico. A carico dell'apparato cardiovascolare si sono avute 38 ADR, di cui 26 (68%) gravi.

Il 3,4% dei pazienti (169) ha interrotto la terapia, di cui 117 in seguito ad una ADR.

I risultati del progetto saranno disponibili alla fine del 2002.

Studio ANTARES

L'artrite reumatoide (AR) è una poliartropatia infiammatoria cronica caratterizzata da dolore, impotenza funzionale e distruzione delle strutture articolari. Studi anglosassoni indicano che a 10 anni dalla diagnosi ben il 44% dei pazienti risulta inabile al lavoro e dopo 20 anni di malattia circa il 25% dei casi è stato sottoposto ad almeno un intervento chirurgico di artroprotesi. Inoltre i pazienti con AR hanno una mortalità significativamente più elevata di quella attesa nella popolazione generale. In Italia si stima che la prevalenza dell'AR sia lo 0,5% (circa 300.000 malati). Il 22% è costretto ad abbandonare ogni tipo di lavoro ed il 10% necessita di assistenza continuata.

Tra i farmaci in grado di controllare la malattia, i cosiddetti DMARDs (*disease modifying anti-rheumatic drugs*), quelli più in uso e maggiormente efficaci sono gli antimalarici di sintesi come l'idrossiclorochina, il methotrexate, la sulfasalazina, i sali d'oro iniettabili, la ciclosporina e, introdotta in questi ultimi tempi, la leflunomide che vengono usati singolarmente, in associazione tra loro o con i corticosteroidi. Una rilevante quota di pazienti è, tuttavia, di fatto refrattaria o solo parzialmente responsiva alla terapia, mentre altri pazienti non risultano trattabili a causa di intolleranze farmacologiche. In base ai dati disponibili si stima che in Italia i casi potenziali di AR refrattaria sono circa 7.000; per quanto riguarda l'artrite reumatoide giovanile poliarticolare si stima che i casi siano 400-500.

Le recenti acquisizioni sul processo reumatoide hanno permesso di mettere a punto farmaci, ottenuti mediante biotecnologie, selettivamente mirati ai meccanismi patogenetici della malattia. Molti farmaci biologici potenzialmente attivi nell'AR sono attualmente in fase di studio. Tra questi, gli agenti in grado di bloccare il TNFα (etanercept e infliximab) sono quelli maggiormente sperimentati e gli unici ad essere attualmente autorizzati all'uso clinico in Europa e negli USA.

Il trattamento anti-TNFα si è dimostrato efficace in studi controllati a breve termine (1 anno) sia in monoterapia (etanercept) che in terapia di combinazione con methotrexate (etanercept e infliximab). L'efficacia di questi trattamenti risulta spesso superiore a quella dei trattamenti convenzionali, ma non tale da giustificarne per ora l'impiego alternativo in pazienti non precedentemente trattati. Appare invece di grande rilevanza clinica l'efficacia dimostrata dai farmaci anti-TNFα nei pazienti con malattia in fase persistentemente attiva nonostante un adeguato trattamento con methotrexate.

Per quanto riguarda la tossicità, il maggior problema si riferisce alla comparsa di infezioni, talora gravi e fatali. Sono stati anche descritti alcuni casi di riattivazione della tubercolosi. Questi effetti indesiderati possono essere in parte legati ai trattamenti concomitanti e a fattori di rischio del paziente come, ad esempio, diabete scompensato, ulcere cutanee croniche, artriti settiche misconosciute.

In considerazione delle conoscenze ancora parziali sugli effetti terapeutici e tossici si è ritenuto opportuno provvedere ad una raccolta di dati clinici omogenei e rigorosi con l'obiettivo principale di valutare l'impiego di questi farmaci sulla popolazione ("*outcome post-trial*") in termini di efficacia e tollerabilità.

Il protocollo dello studio ANTARES prevede che le Regioni e le Province Autonome individuino, secondo i criteri definiti dal protocollo stesso, i centri specialistici idonei alla diagnosi e al trattamento dell'AR. Per tutti i pazienti trattati verranno compilate schede di monitoraggio che permetteranno di seguire l'evoluzione della malattia e di rilevare eventuali eventi avversi. Tutti i pazienti ammessi al trattamento verranno seguiti per un periodo di 12 mesi.

Benché si tratti di prestazioni terapeutiche da effettuarsi in ambito specialistico su pazienti selezionati, il ruolo del Medico di Medicina Generale e del Pediatra di libera scelta resta fondamentale per un'adeguata assistenza dei pazienti con AR. Nel caso specifico, i punti maggiormente qualificanti sono l'informazione del paziente, per evitare false aspettative e richieste di trattamento non motivate, e l'identificazione di eventuali pazienti refrattari alla terapia di combinazione comprendente methotrexate e passibili di trattamento con anti-TNFα.

Lo studio è stato avviato nella seconda metà del 2001 ed è attualmente nella fase di pieno svolgimento.

GLITAZONI

Le specialità a base di glitazoni sono state approvate in ambito EMEA con le seguenti indicazioni terapeutiche:

"*Trattamento orale di combinazione del diabete mellito di tipo 2 in pazienti con insufficiente controllo metabolico dopo terapia orale con metformina o con una sulfonilurea, somministrate alla dose massima tollerata: 1) in combinazione con metformina solo in pazienti obesi; 2) in combinazione con una sulfonilurea solo in pazienti intolleranti alla metformina o nei quali l'uso di metformina è controindicato.*"

Sulla base della valutazione delle informazioni farmacologiche disponibili, la Commissione Europea ha autorizzato nel settembre 2000 in tutta l'Unione Europea la commercializzazione di questi farmaci.

La Commissione unica del farmaco ha quindi approvato la classificazione e la rimborsabilità delle suddette specialità, indicando che tale rimborsabilità sia limitata ad un determinato periodo di tempo e che la conferma definitiva di tale erogabilità a carico del SSN sia subordinata all'esito favorevole della valutazione dell'appropriatezza d'impiego e della tollerabilità; è stato infatti previsto contestualmente alla commercializzazione, lo svolgimento di specifici progetti di sorveglianza dell'impiego, le cui finalità sono le seguenti:

- raccolta di informazioni relative alla tollerabilità generale ed in particolare alla tollerabilità cardiovascolare
- controllo dei contenuti dell'attività di promozione delle specialità in seguito all'autorizzazione all'immissione in commercio presso la classe medica; tali comunicazione dovranno essere coerenti rispetto le riflessioni ed i rilievi esposti in merito alla tollerabilità dal CPMP, allo scopo di favorire la massima appropriatezza di impiego da parte della classe medica
- attuazione di un'attività di farmacovigilanza che possa consentire all'Autorità sanitaria italiana la raccolta di informazioni tempestive sulla tollerabilità delle specialità

Le ditte titolari delle AIC delle specialità a base di glitazoni si sono assunte l'impegno di svolgere quanto richiesto dalla CUF, e precisamente:

- fornire a settembre 2003 un dossier con i risultati relativi a tutte le sperimentazioni cliniche concluse al termine del periodo di rimborsabilità, rilevanti per la valutazione della tollerabilità dei farmaci
- subordinare la promozione delle specialità all'attività di informazione sull'uso appropriato, in coerenza con le indicazioni approvate in sede europea dal CPMP
- promuovere l'attività di farmacovigilanza sull'impiego delle specialità in oggetto

I risultati di tali attività forniranno alla CUF tutti gli elementi necessari per la rivalutazione del profilo rischio/beneficio dei farmaci, sui quali si baserà la revisione del regime di dispensazione e utilizzo delle specialità stesse.

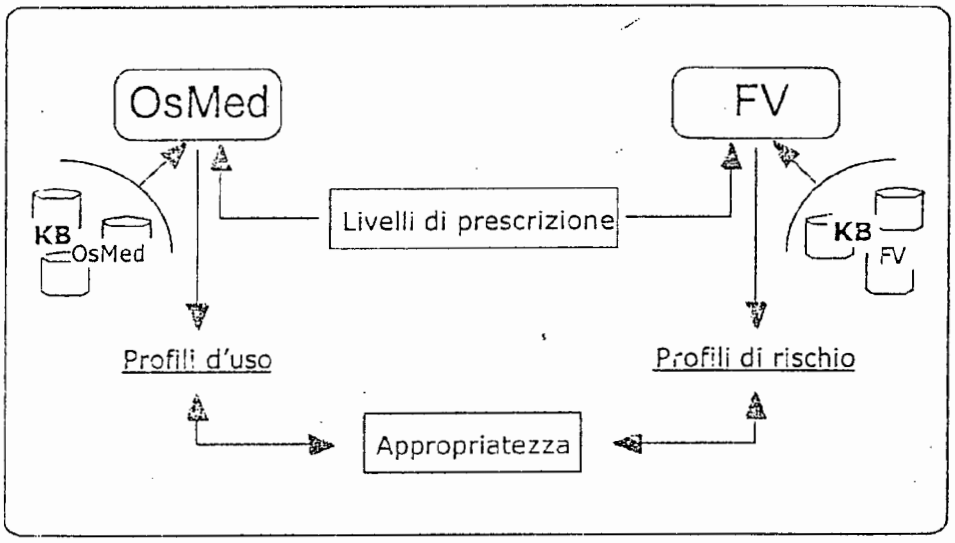
2.10) L'OSSERVATORIO NAZIONALE SULL'IMPIEGO DEI MEDICINALI (OsMed)

I consumi farmaceutici riflettono le necessità terapeutiche di una popolazione e possono quindi essere utilizzati come indicatori di salute e di cura attendibili. Ciò dovrebbe essere tanto più vero e verificabile nei sistemi sanitari dove, come nel nostro, l'accesso al farmaco è garantito pressoché universalmente. In realtà l'uso dei farmaci è modulato anche da fattori (sociali, economici e culturali) diversi dai reali bisogni ed è influenzabile dall'informazione, dalle strutture sanitarie operanti in un contesto, dal grado generale di cultura degli operatori sanitari e dei pazienti e, in ultima analisi, dal mercato.

Nel valutare l'uso dei farmaci in una popolazione occorre quindi tenere ben presenti questi fattori che possono determinare nel loro complesso condizioni anche molto diverse di utilizzo dei farmaci a parità di problemi affrontati. Estesa è, ad esempio, l'area della variabilità tra medici che non è spiegata in termini di differenze di popolazione assistita o di patologie trattate. Ciò pone evidentemente dei problemi sia di natura conoscitiva sia di intervento per la promozione di una pratica medica più efficace.

Le informazioni relative all'uso dei farmaci costituiscono inoltre il necessario denominatore per valutare correttamente la rilevanza delle informazioni raccolte su eventuali reazioni avverse nell'ambito delle attività di farmacovigilanza (**Figura 6**).

Figura 6



Per queste finalità generali la legge finanziaria N°448 del 23 dicembre 1998 ha previsto la costituzione di un *Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali* (OsMed) operante presso la Direzione Generale della valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza del Ministero della Salute.

L'Osservatorio è un organo tecnico – scientifico avente come principali finalità quelle di:

- sviluppare e validare i meccanismi di raccolta, analisi ed interpretazione dei dati di uso dei farmaci in Italia e renderli disponibili agli organi istituzionalmente preposti a pianificare la politica sanitaria, alle ASL, agli operatori sanitari, alle associazioni dei consumatori ed ai singoli cittadini
- monitorare i cambiamenti nell'uso dei farmaci dovuti all'impatto di azioni di formazione del personale del SSN, di educazione dei cittadini o di interventi regolatori della Direzione generale per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza
- identificare possibili problemi di sanità pubblica e i benefici correlati all'uso di particolari gruppi di farmaci o categorie terapeutiche
- favorire la diffusione dell'informazione sull'uso dei farmaci
- confrontare il consumo di farmaci in Italia con quello di altri paesi (Europa, OECD);
- contribuire alle iniziative per promuovere un miglior uso dei farmaci

L'Osservatorio si propone dunque come una struttura ufficiale di riferimento che deve operare per fornire un quadro il più possibile esauriente sulle modalità con le quali si ricorre ai farmaci nel nostro Paese.
Le modalità secondo le quali opera l'Osservatorio sono:

- la razionalizzazione e la armonizzazione dei diversi flussi informativi oggi esistenti in Italia. Tali interventi si concretizzano nella realizzazione, a cura dell'Osservatorio, di specifiche risorse integrate di dati (data base)

- la costituzione di un patrimonio informativo che sia certificato e facilmente accessibile (anche con moderne tecnologie informatiche) a coloro che sono accreditati (organismi ufficiali, operatori sanitari, ricercatori, ecc)
- l'analisi sistematica delle informazioni raccolte per la stesura di rapporti periodici descrittivi;
- la promozione di specifici studi nelle aree della Farmacoepidemiologia e della Farmacoeconomia per l'approfondimento di tematiche di particolare interesse

Le analisi OsMed

L'OsMed ha sistematizzato un pool di dati derivati dalle fonti descritte in **Tabella 9**

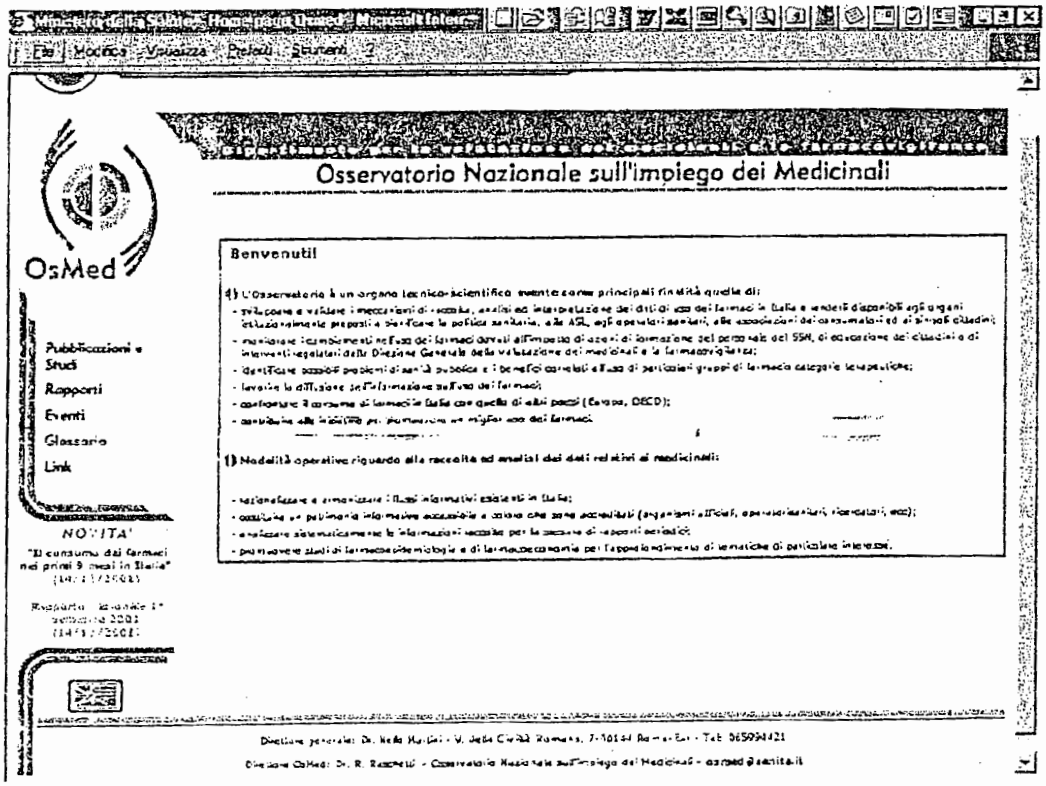
L'Osservatorio produce un Rapporto Nazionale i cui obiettivi sono:

- descrivere il ricorso ai farmaci in volume e tipologia offrendo degli spunti per correlare la frequenza delle patologie prevalenti sul territorio al corrispondente utilizzo dei farmaci;
- valutare, qualitativamente e quantitativamente, i consumi legati a specifici interventi regolatori (quali le Note alla prescrivibilità);
- descrivere gli effetti di prezzi, consumi e "mix" sulla variazione di spesa;
- offrire complessivamente elementi utili alla programmazione sanitaria nazionale e regionale.

Nel corso del 2001 sono state prodotte le seguenti analisi:
- Rapporto nazionale anno 2000 (pubblicato in Agosto)
- Rapporto nazionale I semestre 2001 (pubblicato a Dicembre)

L'OsMed ha realizzato un sito (**Figura 7**) che nel corso del 2001 ha avuto oltre 20.000 accessi.

Figura 7 – Il sito OsMed



I flussi di dati

Tabella 9 - Le fonti dei dati OsMed

- **Flusso dei dati delle farmacie private** (Federfarma):
  - in prospettiva anche farmacie pubbliche (AssoFarm)
  - utilizzati per approfondimenti sui contenuti della prescrizione
- **Distinte Contabili Riepilogative** (DCR):
  - utilizzate come valori di riferimento per controllo/quadratura della spesa
- **Dati di vendita da Istituto Misurazioni Statistiche** (IMS):
  - utilizzati per confronti su tre anni
  - valutazione della spesa extraospedaliera privata
  - in prospettiva anche dati di consumo ospedalieri
- **Dati di vendita delle Aziende farmaceutiche**
- **Data Bases anagrafici dei farmaci** (Dir. Gen. Farmacovigilanza Min. Salute- ISS)
- **ISTAT – Agenzia servizi regionali – Programmazione Min. Salute:**
  - dati di contesto generale aggiornati all'ultimo anno disponibile
- **OECD:**
  - confronti internazionali
- **Relazione Generale Situazione Economica del Paese:**
  - andamenti della spesa negli anni

I dati di vendita delle aziende farmaceutiche

Una importante integrazione ai flussi di dati già operativi per l'OsMed è costituita dalla attivazione di un flusso informatico regolare relativo ai dati di vendita delle confezioni di specialità medicinali. Nell'ambito di un gruppo di lavoro ad hoc, è stato raggiunto un accordo per la acquisizione via rete Web, con cadenza trimestrale, dei dati di vendita (ospedalieri ed extraospedalieri) relativi alle specialità medicinali in commercio in Italia. Il sistema è stato sperimentato nel dicembre 2001 per essere reso operativo per i dati relativi al 2002.

Il sistema prevede la possibilità della trasmissione, da parte delle aziende farmaceutiche, dei dati di vendita con la specificazione delle date di immissione in commercio, di esportazione e di fine produzione.

Le aziende possono inviare i dati attraverso funzioni che tengono conto dei diversi livelli di informatizzazione:

- in maniera interattiva disponendo anche delle informazioni presenti nella Banca Dati della Direzione generale: ogni azienda collegata potrà disporre dell'elenco dei prodotti di cui è titolare ed inserire le relative informazioni;
- attraverso lo scambio di file XML (eXtensible Markup Language), strutturati secondo uno schema noto alle aziende tramite la pubblicazione dei relativi DTD (Document Type Definition).

Il software è stato sviluppato utilizzando un'architettura basata su tecnologia Internet ed organizzata su più livelli elaborativi (Client, Web e Application server, Data server).

Per ogni confezione di specialità medicinale i dati che vengono inviati trimestralmente dalle aziende, e che sono quindi a disposizione del Ministero della salute, sono:

- periodo di rilevazione (anno / trimestre)
- codice azienda farmaceutica
- codice AIC
- stato della commercializzazione (SI /NO)
- pezzi venduti alle farmacie
- pezzi venduti agli ospedali
- data inizio commercializzazione
- data fine commercializzazione
- data prima esportazione
- data ultima esportazione
- data fine produzione

2.11) LE ATTIVITÀ DI COMUNICAZIONE

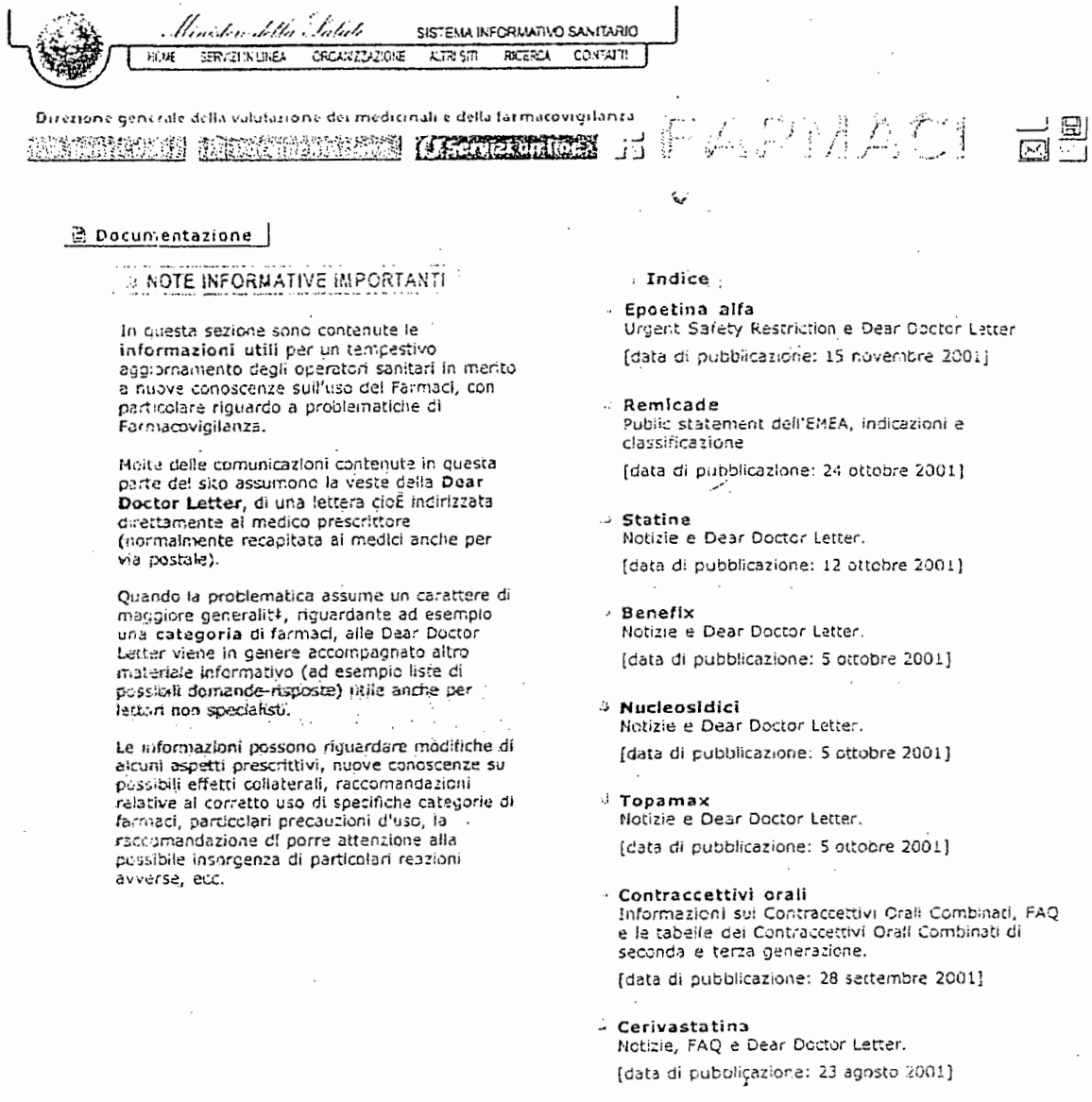
La comunicazione è un'area da affrontare con una specifica attenzione progettuale. È infatti una attività da collegare strettamente alle altre (tecniche, scientifiche, regolatorie) della farmacovigilanza. Questa esigenza è in qualche modo una novità emersa anche nel nostro Paese nel corso degli ultimi anni ed è legata alla maggiore consapevolezza dei cittadini del loro diritto ad ottenere informazioni complete, tempestive e comprensibili.

Questo aspetto riveste inoltre una particolare importanza e delicatezza in quanto, nell'area della FV, questo riguarda sempre la comunicazione di potenziali "rischi". È allora fondamentale che gli aspetti comunicativi siano completi, trasparenti, pubblici e chiari in modo da evitare ingiustificate preoccupazioni nell'opinione pubblica. Questo settore deve essere considerato (e lo è in quasi tutti i Paesi) come un settore intrinsecamente legato alle attività tecniche di FV.

Alcuni degli strumenti di comunicazione attivati sono descritti nel seguito:

- **Note Informative importanti sui Farmaci.** In questo sito, realizzato nell'ottobre 2001, sono contenute le informazioni utili per un tempestivo aggiornamento degli operatori sanitari in merito a nuove conoscenze sull'uso dei Farmaci con particolare riguardo a problematiche di Farmacovigilanza. Molte delle comunicazioni contenute in questa parte del sito assumono la veste della "Dear Doctor Letter", di una lettera cioè indirizzata direttamente al medico prescrittore e come tale viene anche normalmente recapitata ai medici per via postale. Quando la problematica assume un carattere di maggiore generalità, riguardante ad esempio una categoria di farmaci, alle "Dear Doctor Letter" viene in genere accompagnato altro materiale informativo (ad esempio liste di possibili domande-risposte) utile anche per lettori non specialisti. Le informazioni possono riguardare modifiche di alcuni aspetti prescrittivi, nuove conoscenze su possibili effetti collaterali, raccomandazioni relative al corretto uso di specifiche categorie di farmaci, particolari precauzioni d'uso, la raccomandazione di porre attenzione alla possibile insorgenza di particolari reazioni avverse, ecc. Questo garantisce la massima trasparenza alla diffusione di informazioni e consente (modulando adeguatamente il tipo di linguaggio utilizzato) anche a giornalisti specializzati ed a cittadini interessati di accedere ad informazioni rilevanti. Nella Figura 9 è mostrata la home-page di questo sito e sono elencati i farmaci che sono stati oggetto di iniziative di informazione nel corso della seconda metà dell'anno 2001.

Figura 8


Ministero della Salute
SISTEMA INFORMATIVO SANITARIO
HOME SERVIZI IN LINEA ORGANIZZAZIONE ALTRI SITI RICERCA CONTATTI
Direzione generale della valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza
FARMACI
Documentazione
NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI
In questa sezione sono contenute le informazioni utili per un tempestivo aggiornamento degli operatori sanitari in merito a nuove conoscenze sull'uso dei Farmaci, con particolare riguardo a problematiche di Farmacovigilanza.
Molte delle comunicazioni contenute in questa parte del sito assumono la veste della Dear Doctor Letter, di una lettera cioÈ indirizzata direttamente al medico prescrittore (normalmente recapitata ai medici anche per via postale).
Quando la problematica assume un carattere di maggiore generalitÀ, riguardante ad esempio una categoria di farmaci, alle Dear Doctor Letter viene in genere accompagnato altro materiale informativo (ad esempio liste di possibili domande-risposte) utile anche per lettori non specialisti.
Le informazioni possono riguardare modifiche di alcuni aspetti prescrittivi, nuove conoscenze su possibili effetti collaterali, raccomandazioni relative al corretto uso di specifiche categorie di farmaci, particolari precauzioni d'uso, la raccomandazione di porre attenzione alla possibile insorgenza di particolari reazioni avverse, ecc.
Indice
Epoetina alfa
Urgent Safety Restriction e Dear Doctor Letter
[data di pubblicazione: 15 novembre 2001]
Remicade
Public statement dell'EMEA, indicazioni e classificazione
[data di pubblicazione: 24 ottobre 2001]
Statine
Notizie e Dear Doctor Letter.
[data di pubblicazione: 12 ottobre 2001]
Benefix
Notizie e Dear Doctor Letter.
[data di pubblicazione: 5 ottobre 2001]
Nucleosidici
Notizie e Dear Doctor Letter.
[data di pubblicazione: 5 ottobre 2001]
Topamax
Notizie e Dear Doctor Letter.
[data di pubblicazione: 5 ottobre 2001]
Contraccettivi orali
Informazioni sui Contraccettivi Orali Combinati, FAQ e le tabelle dei Contraccettivi Orali Combinati di seconda e terza generazione.
[data di pubblicazione: 28 settembre 2001]
Cerivastatina
Notizie, FAQ e Dear Doctor Letter.
[data di pubblicazione: 23 agosto 2001]

- **Attività di informazione per i cittadini. Il telefono verde.** Questo centro di informazione (Infoline) è attivo dal giugno 2001. Il grandissimo numero di telefonate ricevute in occasione del ritiro dal mercato dei prodotti a base di Cerivastatina, ha confermato il bisogno dei cittadini di ottenere, da parte delle autorità sanitarie, risposte autorevoli a tutti i possibili dubbi sull'uso dei farmaci e sui potenziali eventi avversi.

Presso il Servizio sono installate 12 linee telefoniche ISDN abbinate al numero verde **800 571 661**, unitamente a due linee analogiche per i telefax.

Un centralino digitale è operativo per tutte le linee. Il centralino è connesso all'IVR INFOline (Inline Voice Recorder) programmato per gestire intelligentemente le linee verdi INFOline. La gestione consiste nello smistamento interattivo delle chiamate, tramite tastiera telefonica, verso il servizio più congruo (medico, farmacista, cittadino). Lo smistamento consiste in una serie logica di quesiti, ai quali il chiamante può rispondere tramite tastiera del proprio telefono e/o a voce. L'IVR è stato programmato per la gestione di tutta la messaggeria automatica. Quest'ultima consente la diffusione di brevi comunicati registrati prodotti esclusivamente dalla DGVMF su argomenti di particolare attualità (es. emergenze, nuovi farmaci, modifiche note CUF, ecc.). L'IVR diffonde i messaggi automaticamente una volta che il chiamante abbia digitato dal telefono la sezione specificata. L'IVR legge anche da testo elettronico con voce simulata. Al termine di ogni messaggio automatizzato, l'IVR offre al chiamante la possibilità di essere messo in contatto con un operatore.

INFOline è anche dotato di un software di gestione che permette di tracciare le principali caratteristiche di ogni contatto (tipologia utente, classe di quesiti, ecc.)

INFOline utilizza le banche dati bibliografiche e di informazione scientifiche già disponibili presso il DGVMF: MEDLINE, EMBACE, SICC, MICROMEDEX, CHOCRANE Library.

Il servizio è stato attivato a partire dal giugno 2001. Nelle **Figure 9** e **12** e nella **Tabella 10** è illustrata l'attività svolta sino a novembre 2001. Separatamente (**Figure 10** e **11**) è descritta l'attività relativa al periodo 16 agosto-15 settembre durante il quale è emersa la problematica relativa al ritiro dal mercato delle specialità contenenti Cerivastatina. In ottobre si è sovrapposta l'attività relativa all'informazione sul bioterrorismo.

In **Figura 11,** in particolare è descritta l'attività giornaliera del Call Center al quale è stata anche affiancata la predisposizione di specifico sito dedicato alla Cerivastatina (con circa 18.000 accessi).

Figura 9

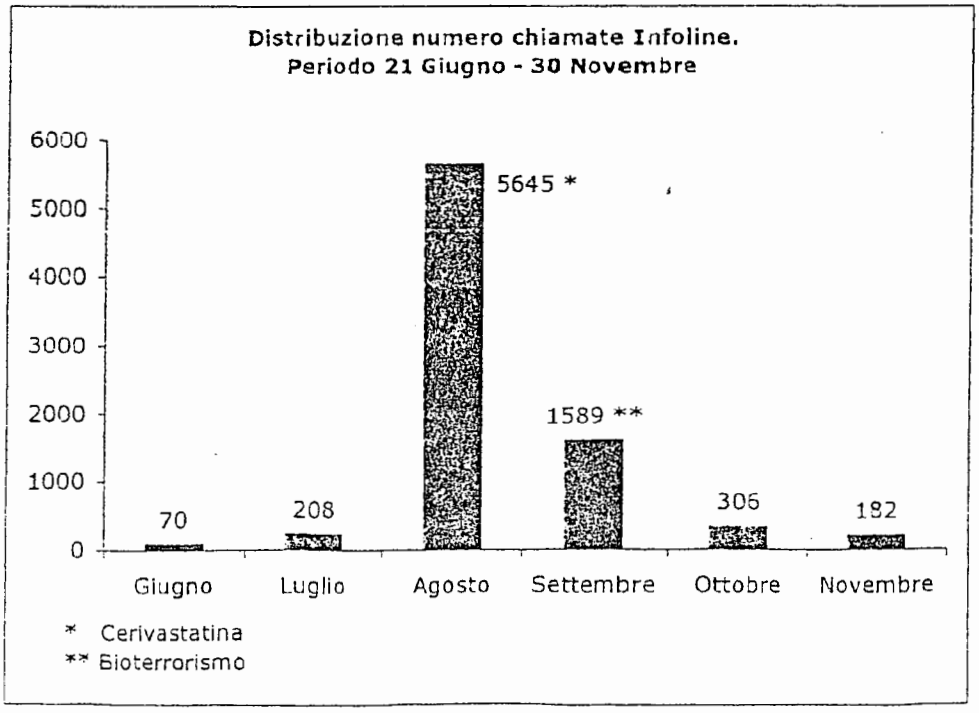


Figura 10 – Emergenza Cerivastatina. Chiamate al centralino Telefono Verde / Accessi ad Internet

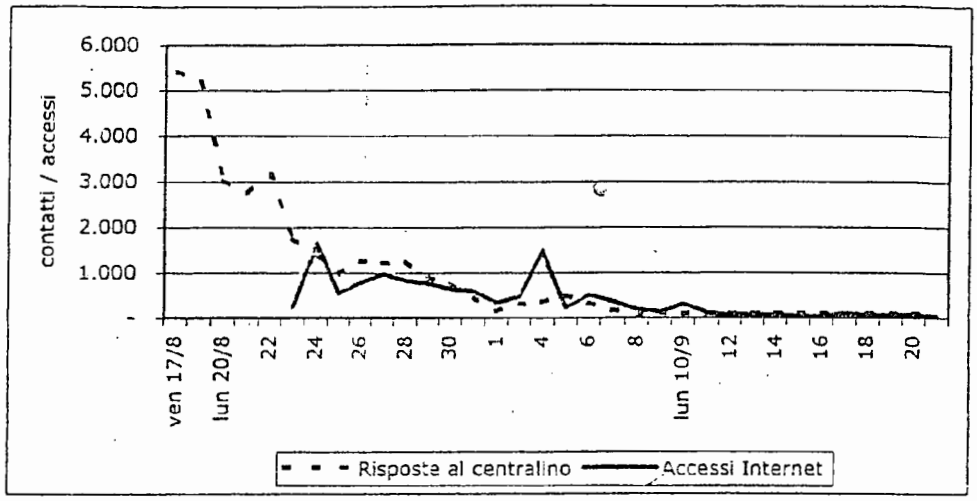


Figura 11 - Emergenza Cerivastatina. Distribuzione percentuale delle chiamate per principio attivo. Periodo 16 Agosto – 15 Settembre 2001. Totale numero chiamate 6743

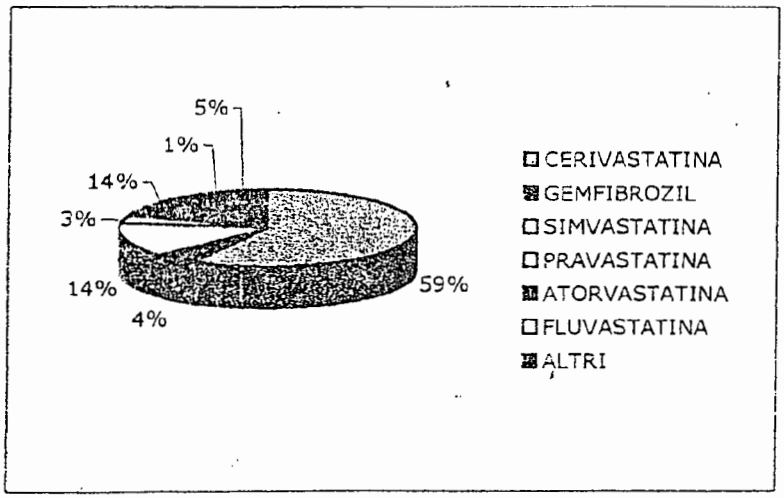
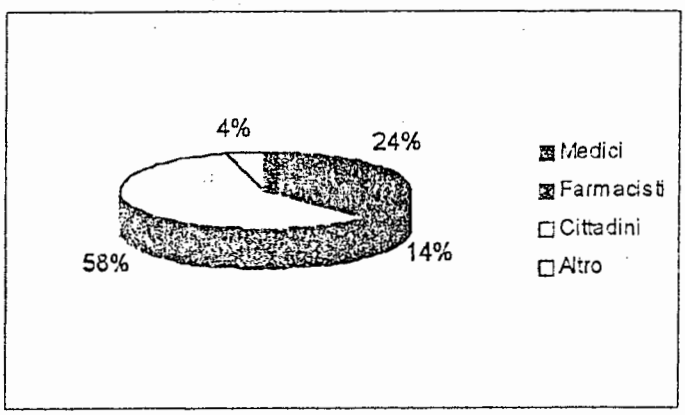


Figura 12

Distribuzione percentuale della tipologia degli utenti.
Periodo 21 giugno-30 novembre 2001
(Escluso periodo emergenza Cerivastatina)
Totale numero chiamate 1257



Distribuzione percentuale della tipologia dei quesiti.
Periodo 21 giugno-30 novembre 2001.
(Escluso periodo emergenza Cerivastatina)
Totale numero chiamate 1257

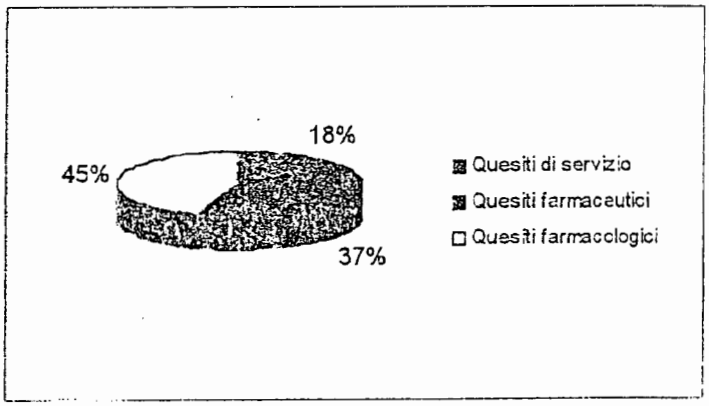


Tabella 10 - Tipologia dei quesiti. Periodo 21 giugno-30 novembre 2001 (escluso periodo emergenza Cerivastatina)

CATEGORIA A = QUESITI DI SERVIZIO

	Medici	Farmacisti	Cittadini	Altro		
Normativa e legislazione	36	43	36	11		
Quesiti sul Dipartimento	0	0	0	0		
Richiesta di contatto	3	3	2	2		
Info sul servizio	0	0	2	0		
Invio BIF e PTN	48	2	1	2		
Centri	0	2	13	0		
Altro	4	1	13	1		
TOTALE	91	51	67	16	225	17,9%

CATEGORIA B = QUESITI FARMACEUTICI

	Medici	Farmacisti	Cittadini	Altro		
Note CUF	21	3	22	3		
P.T.N.	15	12	56	5		
Disponibilità in commercio	18	14	40	4		
Usi diversi da indicazione	3	0	3	1		
Prezzo	3	0	1	2		
Farmaci generici	75	66	82	20		
Altro	0	1	2	1		
TOTALE	135	96	204	35	470	37,4%

CATEGORIA C = QUESITI FARMACOLOGICI

	Medici	Farmacisti	Cittadini	Altro		
Dosaggi	6	2	6	0		
Farmacocinetica	1	2	1	0		
Farmacodinamica	0	0	2	0		
Efficacia	13	3	34	0		
ADR	39	9	349	2		
Interazioni	16	4	50	0		
Gravidanza	6	2	2	0		
Altro	3	0	9	1		
TOTALE	84	22	453	3	562	44,7%

LE INIZIATIVE DI RIORGANIZZAZIONE E POTENZIAMENTO NEL BREVE E MEDIO TERMINE

La FV in Italia ha storicamente ricevuto scarsa considerazione, nonostante il ruolo fondamentale che tale area ha sia sotto il profilo regolatorio, sia sotto il profilo scientifico.

La testimonianza più diretta di questa sottovalutazione è nel numero di persone che, a livello centrale, sono attualmente dedicate a questa delicata area della Sanità (si veda la **Tabella 1** della presente relazione).

In molti dei Paesi europei lo staff stabilmente impiegato in queste attività comprende dalle 20 alle 50 persone.

Di conseguenza, la FV ha avuto finora in Italia un limitato sviluppo in una dimensione quasi esclusivamente burocratico-amministrativa che, anche solo dal punto di vista puramente gestionale, non poteva non comportare disfunzioni organizzative. Anche la semplice gestione della documentazione raccolta per le attività di FV (rapporti internazionali, segnalazioni e documentazioni cliniche italiane, flussi di dati relativi alla commercializzazione delle specialità farmaceutiche, ecc.) è una attività tale che comporta l'impiego di ben altre risorse (umane, di spazi, finanziarie, ecc.).

La complessità delle analisi e delle conseguenti attività decisionali peraltro, per il tipo di competenze necessarie, implicano dei profili professionali di alto livello sui quali sono stati fatti scarsi investimenti in termini di iniziative di riqualificazione del personale impiegato o di acquisizione di nuovo personale con un profilo specifico.

Nella riorganizzazione e nel potenziamento della FV sono implicati aspetti culturali generali (quali iniziative di formazione, aggiornamento, sensibilizzazione degli operatori sanitari) aspetti normativi ed aspetti operativi specifici. Questi ultimi due aspetti possono essere affrontati con rapidità per garantire una maggiore funzionalità e ruotano essenzialmente attorno a:

- **un sistema basato sull'uso intelligente delle risorse informatiche al fine di razionalizzare i flussi informativi e la gestione delle basi di dati di interesse generale**
  Per questo aspetto, come si è documentato in questa relazione, molto è stato fatto nel corso del 2° semestre del 2001. Il processo deve essere ulteriormente potenziato adottando le più moderne soluzioni tecnologiche oggi a disposizione.

- **il potenziamento delle risorse umane dedicate a questa tematica a livello centrale**
  L'aspetto al momento più importante è quello legato al personale che, come si è più volte sottolineato, è drammaticamente sottodimensionato in termini di numerosità e non sostenuto da iniziative di continuo aggiornamento/riqualificazione. Occorre infatti prioritariamente aumentare a livello centrale le risorse dedicate all'analisi delle tematiche relative alla FV. Ciò non significa necessariamente dover organizzare settori di specializzazione per aree farmacologiche distinte (ad es. cardiovascolare, sistema nervoso centrale, ecc.) ma identificare personale altamente qualificato nei settori della farmacoepidemiologia e della biostatistica in grado di "gestire i problemi" ricorrendo, quando necessario, ad esperti esterni per eventuali consulenze in aree specifiche della farmacologia clinica.

  Per dare una risposta nell'immediato occorrerebbe potenziare l'Ufficio con almeno 6 funzionari con un profilo professionale quale quello indicato prima ed almeno 4 figure professionali di tipo tecnico-amministrativo.

- **autonomia nella gestione amministrativa**
  Il settore della FV dovrebbe gestire direttamente un proprio budget annuale articolato in specifici capitoli di spesa da dedicare alle diverse attività. Essendo attualmente le esigenze finanziarie specifiche della FV ricondotte e diluite in capitoli più generali dell'intero Ministero, molte delle attività finiscono per essere sviluppate su base volontaristica o comunque solo grazie a personali disponibilità. L'articolazione delle iniziative orientate allo sviluppo del sistema nazionale, quali lo sviluppo dei rapporti collaborativi con altre agenzie nazionali (al di là del raccordo istituzionale attuato tramite l'EMEA), la formazione degli operatori, la costituzione di "task force" per la FV attiva, il supporto ad attività di campo, il coordinamento di gruppi di lavoro regionali, ecc., necessitano di una maggiore flessibilità operativa che può essere garantita solo dalla autonomia gestionale. Ciò è particolarmente vero in occasione di situazioni di emergenza nelle quali occorre garantire una capacità di intervento rapida.

- **il potenziamento del processo di comunicazione**
  Questo importante aspetto è stato discusso nel paragrafo 2.11 della presente relazione. Quest'area deve essere ulteriormente rafforzata tenendo presenti i due principali target: gli operatori sanitari ed i cittadini. Nel 2002 si prevede in particolare di poter attivare la pubblicazione di un notiziario sulla FV (Le Newsletter). Queste pubblicazioni con una struttura molto snella di circa 8 pagine, sono principalmente rivolte ad operatori specializzati nel campo della FV (ASL, Regioni, Aziende, ecc. con

cadenza regolare. Lo scopo principale è di focalizzare temi sui quali è opportuno concentrare le risorse di indagine del sistema nazionale di FV.

- **la revisione della normativa**
  La materia della farmacovigilanza è sostanzialmente regolata dal D.L.vo 44/97 e da una circolare esplicativa (n.12 del 24.09.97). Di seguito sono elencati alcuni degli aspetti di principio più importanti per i quali sarebbero opportune alcune modifiche.

La tipologia degli eventi da segnalare

Il D.L.vo 44 prevede l'obbligatorietà della segnalazione di **ogni** evento, anche quando questo è già noto e descritto. Ciò conduce ad atteggiamenti di disaffezione e produce un possibile "rumore di fondo". L'obbligatorietà della segnalazione dovrebbe essere mantenuta non per tutti gli eventi ma solo per quelli previsti da apposite linee-guida emanate a livello centrale. In accordo con l'obiettivo principale della segnalazione spontanea, che è quello di individuare nuove reazioni da farmaci, ai medici andrebbe richiesto di segnalare solo eventi **gravi e/o inattesi**, per i farmaci in commercio da tempo, e **tutti** gli eventi nel caso di farmaci **nuovi** (ad esempio durante il primo anno di commercializzazione). La focalizzazione dell'attenzione sugli eventi gravi e/o inattesi produrrebbe un sistema più specifico e più sensibile per ricavare segnali di rapida allerta. Gli operatori sanitari sarebbero inoltre prevedibilmente più coinvolti nel processo.

L'articolazione del sistema nazionale

L'attività della Farmacovigilanza sarebbe più incisiva operando un più stretto coordinamento tra autorità centrale e Regioni. A questo fine potrebbe essere stimolata la predisposizione di *Centri Regionali per la Farmacovigilanza* in modo da creare una rete più capillarmente diffusa sul territorio nazionale. Il modello di riferimento potrebbe essere quello francese dove, partendo da esperienze maturate in alcuni ospedali nei quali operava un servizio di informazione sui farmaci, sono stati creati 31 Centri regionali che collaborano con il Centro Nazionale. Un obiettivo credibile da raggiungere nel giro di due-tre anni, potrebbe essere la creazione in Italia di 10-15 centri accreditati e coordinati dalla DGVMF. In tal senso potrebbero essere utilizzate le esperienze già maturate in alcune Regioni italiane (Veneto, Lombardia, Emilia Romagna).

Questi aspetti normativi potrebbero essere affrontati nel contesto di un processo di recepimento delle direttive emanate dalla Comunità Europea sul tema della Farmacovigilanza nel corso del 2001. L'Ufficio sta predisponendo un documento articolato contenente una proposta complessiva di revisione dell'attuale normativa in riferimento anche ai nuovi contesti europei.