

## MISSIONE DELL'AIFA IN MATERIA DI FARMACOVIGILANZA

L'AIFA raccoglie e valuta informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali con particolare riguardo alle reazioni avverse, all'uso improprio, nonché all'abuso degli stessi tenendo conto anche dei dati relativi ai consumi dei medesimi;

L'AIFA promuove il processo di informatizzazione di tutti i flussi di dati necessari alla farmacovigilanza gestendo e coordinando, in particolare, la rete telematica nazionale di farmacovigilanza, che collega le strutture sanitarie, le regioni e le aziende farmaceutiche; collabora altresì con l'EMA, con i competenti organismi degli Stati membri della Comunità europea e con la Commissione europea alla costituzione ed alla gestione di una rete informatizzata europea per agevolare lo scambio delle informazioni inerenti alla farmacovigilanza dei medicinali commercializzati nella Comunità europea per consentire a tutte le autorità competenti di condividere le informazioni simultaneamente;

L'AIFA promuove e coordina, anche in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, studi e ricerche di farmacoutilizzazione, farmacovigilanza attiva e farmacoepidemiologia;

L'AIFA adotta, coadiuvata dalle regioni, iniziative atte a promuovere le segnalazioni spontanee da parte degli operatori sanitari;

L'AIFA promuove iniziative idonee per la corretta comunicazione delle informazioni relative alla farmacovigilanza ai cittadini ed agli operatori sanitari;

L'AIFA provvede, avvalendosi della Commissione tecnico scientifica e in collaborazione con il Consiglio superiore di sanità, a predisporre la relazione annuale al Parlamento sulla farmacovigilanza.

L'AIFA organizza, con la partecipazione dell'Istituto superiore di sanità, riunioni periodiche con i responsabili di farmacovigilanza presso le regioni per concordare le modalità operative relative alla gestione della farmacovigilanza.

Su proposta dell'AIFA, sentito l'Istituto Superiore di Sanità, con decreto del Ministro della salute, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, possono essere elaborate ulteriori, specifiche linee guida sulla farmacovigilanza, rivolte agli operatori del settore, e comunque conformi alle linee guida comunitarie.

## SINTESI DELLA RELAZIONE ANNO 2007

La Farmacovigilanza è il processo di monitoraggio continuo della sicurezza delle specialità medicinali in commercio. Gli obiettivi principali sono l'identificazione di qualsiasi potenziale segnale di allarme relativo ai medicinali e la prevenzione delle reazioni avverse ai farmaci.

Nel 2007 le attività di farmacovigilanza sono continuate e sono state potenziate anche attraverso il consolidamento della rete nazionale di farmacovigilanza (con il coinvolgimento dei centri regionali) e del suo collegamento ad Eudravigilance ed al Centro Collaboratore OMS per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala.

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci sono aumentate rispetto agli anni precedenti superando il massimo storico finora riscontrato. L'incremento numerico delle segnalazioni è stato abbastanza diffuso in diverse Regioni, ma ha raggiunto valori particolarmente marcati nelle Regioni che hanno attivato o potenziato il centro di riferimento regionale per la farmacovigilanza, in particolare Lombardia e Toscana che insieme rappresentano la zona di provenienza di oltre il 50% delle segnalazioni nazionali. E' stata potenziata e definita meglio la collaborazione con i centri di riferimento regionale, che hanno avviato le attività di controllo di qualità delle codifiche dei dati e valutazione del nesso di causalità.

E' comunque riscontrabile in generale un miglioramento qualitativo del reporting con maggior completezza delle informazioni inclusa una maggiore frequenza di aggiornamenti sul caso.

La costante attività di monitoraggio delle segnalazioni spontanee ha permesso di evidenziare alcuni segnali di allarme relativi a medicinali somministrati in età pediatrica che, dopo i necessari approfondimenti condotti dall'Ufficio con il gruppo di lavoro sui farmaci pediatri e dalla Sottocommissione di Farmacovigilanza, hanno portato all'adozione di misure regolatorie a tutela dei bambini. In particolare ci si riferisce all'azione sul cefaclor, sui decongestionanti nasali, sugli antiemetici. Sempre in ambito pediatrico particolarmente rilevante è stata la collaborazione con il Centro Antiveneni di Milano le cui segnalazioni hanno portato ad esempio a modificare i confezionamenti esterni di un antipiretico destinato ai bambini al fine di ridurre/evitare il rischio di esposizione a sovradosaggio.

Nonostante i miglioramenti riscontrati e la capacità della farmacovigilanza italiana di affrontare i segnali emergenti e di gestire adeguatamente i problemi di sicurezza, alcune criticità del sistema rimangono, due aspetti centrali della questione sono costituiti dal fatto che la farmacovigilanza non viene insegnata adeguatamente nei corsi di formazione universitaria e non viene percepita come una attività di sanità pubblica. Ne consegue che le segnalazioni spontanee vanno sempre stimulate e gli operatori sanitari devono essere maggiormente sensibilizzati con interventi di formazione/aggiornamento post-laurea. I responsabili locali di farmacovigilanza

spesso si trovano a gestire la farmacovigilanza nei ritagli di tempo come un'attività aggiuntiva mentre dovrebbero essere messi nella condizione di espletare pienamente il proprio compito.

Per far fronte alle criticità emerse e per migliorare il sistema nazionale di monitoraggio delle segnalazioni spontanee, tenuto conto delle novità di finanziamento introdotte dalla legge finanziaria del 2006 (che prevede per la prima volta l'erogazione dei fondi alle Regioni su progetti di FV definiti nell'ambito di un piano di indirizzo concordato con il Ministero della Salute e con la Conferenza Stato Regioni) nel corso del 2007 l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA ha avuto diversi incontri con le Regioni, con i Centri Regionali con l'ISS.

Un incontro è stato organizzato convocando simultaneamente centri regionali per la FV ed istituzioni statali e regionali di prevenzione nell'ottica di un potenziamento delle attività di sorveglianza post-marketing degli eventi avversi a vaccino

Un corso avanzato di farmacovigilanza della durata di cinque giorni per 40 responsabili di FV delle strutture sanitarie è stato organizzato in AIFA nel mese di novembre

E' continuata l'attività regolatoria che ha visto la farmacovigilanza italiana particolarmente impegnata in alcune problematiche di sicurezza di farmaci particolarmente utilizzati in Italia come la questione dell'epatotossicità da nimesulide, i rischi da glitazoni e quelli connessi all'uso di ergot derivati,.

Si è rafforzata l'attività di controllo sui farmaci posto sotto particolari forme di monitoraggio come il Tysabri od il Ritalin

Per far fronte ai nuovi compiti per la farmacovigilanza introdotti dal codice comunitario (D.Lgs 219/2006) due unità hanno partecipato ad un corso di formazione sull'ispezioni di farmacovigilanza svoltosi ad Edimburgo ed un tavolo di lavoro è stato istituito per migliorare la leggibilità e la comprensibilità dei foglietti illustrativi da parte dei pazienti..

Nell'ottica di garantire una maggiore trasparenza delle informazioni sulle reazioni avverse e di fornire un'informazione di ritorno agli operatori sanitari particolare impegno è stato dedicato all'attività editoriale sia attraverso la pubblicazione di articoli sul Bollettino di Informazione sui Farmaci sia attraverso il nuovo bollettino di farmacovigilanza Reazioni Nell'anno 2007 sono stati pubblicati 6 numeri della rivista cartacea (per un totale di 120.000 copie distribuite per posta) e 22 numeri della rivista on-line (segnalata a 100.000 destinatari via e-mail) pubblicato ogni dieci giorni.

Per quanto riguarda i rinnovi dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il D.Lgs 219/2006 ha abolito il disposto del silenzio-assenso ed ha introdotto la validità illimitata dell'autorizzazione dopo il primo rinnovo quinquennale, salvo che motivi di farmacovigilanza portino ad adottare soluzioni diverse, quindi forse più che nel passato il destino di un'autorizzazione all'immissione in commercio è subordinato alle valutazioni di farmacovigilanza (monitoraggio, segnalazioni, PSUR etc).

In conclusione il 2007 è stato un anno particolarmente intenso di attività che, in virtù dei cambiamenti normativi del 2006, del consolidamento di collaborazioni a livello regionale e locale

dell'esperienza matura e soprattutto della mole di lavoro svolto, ha permesso di concretizzare alcuni risultati positivi (aumento segnalazioni, miglioramento della qualità delle stesse, successo di Reazioni, corso di FV).

Sicuramente non può dirsi completato l'assolvimento di tutti i carichi di lavoro previsti ed inoltre la stessa attività svolta ha aperto nuovi scenari che dovranno essere sviluppati nel corso del 2008 e degli anni successivi quali ad esempio le convenzioni tra AIFA e Regioni su progetti di farmacovigilanza , un nuovo assetto organizzativo per la sorveglianza post-marketing dei vaccini ed una maggiore trasparenza sulle reazioni avverse ai farmaci per il pubblico in generale.

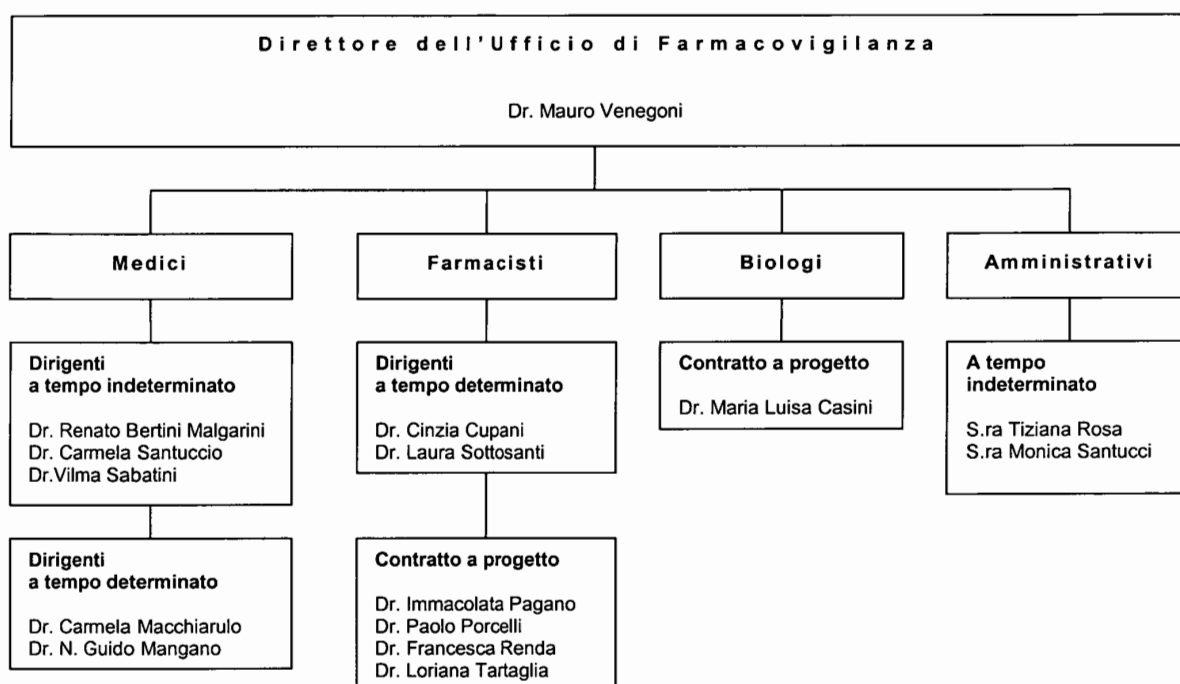
Una criticità particolarmente rilevante riscontrata a tutti i livelli (locale, regionale e centrale) è quella del reperimento di risorse umane adeguatamente formate da dedicare in modo stabile e continuativo ad attività destinate a svilupparsi nel corso degli anni. Nei casi in cui tali figure sono state identificate, la precarietà dei contratti di lavoro di possibile realizzazione e la retribuzione assolutamente non competitiva in relazione al lavoro da svolgere, hanno portato tali risorse a rinunciare all'offerta e ad accettare altri incarichi in ambito privato. Questa situazione (anche in assenza di difficoltà economica ) rende difficoltoso se non impossibile reperire personale adeguato e lascia spazio alla disponibilità di personale inesperto che dovrà essere formato sul campo aumentando l'onere dei pochi che già si trovano su quel campo.

## L'UFFICIO DI FARMACOVIGILANZA

L'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA opera all'interno dell'Area 1 (Registrazione e Farmacovigilanza); nella figura 1 è riportato l'organigramma valido nel 2007

Figura 1

### ORGANIGRAMMA DELL'UFFICIO DI FARMACOVIGILANZA



Le principali attività svolte dall'Ufficio di FV possono essere sintetizzate:

1. monitoraggio e valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse con avvio delle azioni necessarie
2. valutazione scientifica e regolatoria della documentazione relativa alla sicurezza dei farmaci presentata dalle aziende (es PSUR)
3. attività istruttoria con produzione di rapporti per la Sottocommissione di FV
4. partecipazione all'attività europea (scambio informazioni e rapporti di valutazione, partecipazione alle riunioni del Pharmacovigilance Working Party)
5. implementazione nazionale delle azioni concordate



6. attività di formazione e promozione delle attività di farmacovigilanza alle strutture periferiche del Sistema Sanitario Nazionale
7. attività di informazione/formazione attraverso la pubblicazione di note informative importanti, articoli sul BIF, sulla rivista bimestrale di Farmacovigilanza dell'AIFA

L'Ufficio inoltre partecipa per la parte di propria competenza a gruppi di lavoro istituiti presso l'AIFA o altre istituzioni quali il Ministero della Salute o l'Istituto Superiore di Sanità:

#### GRUPPI DI LAVORO ISTITUITI PRESSO L'AIFA

- 1) L'Ufficio di FV è presente nel **GRUPPO SUI FARMACI PEDIATRICI**, un gruppo di lavoro multidisciplinare di esperti in pediatria, costituito nel 2006 in seno all'AIFA, che si riunisce periodicamente. La Farmacovigilanza è un punto fisso dell'odg e ad ogni riunione viene presentata la lista delle segnalazioni relative ai casi gravi che sono stati inseriti dalla precedente riunione; inoltre il Gruppo si esprime su questioni di sicurezza inerenti i farmaci utilizzati nei bambini ed elabora con l'ufficio di FV raccomandazioni per gli operatori sanitari
- 2) Poiché il D.Lgs 219/2006 dispone che per i **FOGLIETTI ILLUSTRATIVI** deve essere assicurata la leggibilità e la comprensibilità attraverso indagini su gruppi mirati di pazienti, è stato istituito un apposito gruppo di lavoro coordinato dall'Ufficio di FV per stabilire gli standard di riferimento e delle modalità procedurali alle quali le aziende farmaceutiche si dovranno attenere
- 3) **GERIATRICS WORKING GROUP**: gruppo di lavoro multidisciplinare avviato ad ottobre 2007 e che nel 2008 produrrà un documento programmatico ed un piano di attività che comprende anche la valutazione post-marketing dei rischi del trattamento nella popolazione anziana polimedicata ed un approfondimento del problema dell'appropriatezza d'uso dei farmaci nelle popolazioni anziane.
- 4) L'Ufficio ha inoltre partecipato ai lavori per l'implementazione delle disposizioni previste nel codice comunitario in materia di **FARMACI OMEOPATICI**
- 5) **GRUPPO DI LAVORO PER L'ACCERTAMENTO DELLA EFFETTIVA ACCESSIBILITA' ALLE CURE ANTI AIDS SUL TERRITORIO ITALIANO**
- 6) **GRUPPI DI LAVORO SU FARMACI SPECIFICI** (es.incretine, ivabadrina)

**COOPERAZIONE CON MINISTERO DELLA SALUTE E/O ISS**

- 1) l'Ufficio è presente nel GRUPPO DI LAVORO PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI istituito, con DM 20/2/2006, dal Ministero della Salute, Dipartimento della Qualità , Direzione Generale della Programmazione Sanitaria dei livelli di Assistenza e dei Principi etici di sistema
- 2) l'Ufficio coopera con il Ministro della Salute, D.G. Prevenzione, e con l'ISS (CNESPS) in materia di sicurezza dei vaccini. La sorveglianza post-markeing dei vaccini è di fatti anche parte integrante dei programmi di immunizzazione, pertanto una stretta collaborazione, la condivisione delle informazioni ed il coordinamento delle azioni è fondamentale per garantire la massima sicurezza nell'espletamento dei programmi di vaccinazione
- 3) l'Ufficio coopera con l'Istituto Superiore di Sanità (CNESPS) per quanto riguarda l'attivazione e la gestione di studi epidemiologici, registri
- 4) interviene nel monitoraggio delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a prodotti, diversi dai farmaci, di origine naturale con l'ISS, coinvolgendo la Direzione Generale del Ministero della Salute competente per la tipologia del prodotto (DG Alimenti per gli integratori, DG Farmaci per i prodotti di erboristeria)

Al fine di garantire qualità e coerenza del lavoro, l'Ufficio si avvale di strumenti condivisi (Rete, Eudramail, server etc) e di procedure operative standard pubblicate nel sistema di qualità dell'AIFA.

## SEGNALAZIONI SPONTANEE DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE IN ITALIA EFFETTUATE NELL'ANNO 2007

Il 2007 è stato caratterizzato da un forte incremento del numero delle segnalazioni che, rispetto al 2006, è aumentato di quasi il 50%. Le segnalazioni inserite, nel 2007, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono state 9.746 con un tasso annuo di segnalazioni pari a 165 per milione di abitanti., che rappresenta il valore massimo raggiunto in Italia dal 2001. Da questo totale sono state escluse le segnalazioni provenienti dalla letteratura.

Il dato del 2007 è particolarmente rilevante poiché, nonostante tutti gli sforzi compiuti nel passato, dopo il 2003, anno caratterizzato dall'introduzione del D.L.vo 95/2003 e quindi dalla modifica della tipologia delle reazioni avverse da segnalare, il numero di segnalazioni si era ridotto di molto assestandosi intorno a poco più di 6.200 segnalazioni l'anno. Addirittura nel 2005 era stata registrata una ulteriore riduzione pari a -12%.

L'aumento delle segnalazioni riguarda soprattutto le sospette reazioni avverse a farmaci che nel 2006 costituivano il 71% del totale, con 4482 segnalazioni, mentre nel 2007 esse raggiungono il valore dell'81% con 7489 segnalazioni.

Si riduce la percentuale delle segnalazioni con i vaccini indicati come sostanze sospette, che rappresentano il 23% delle segnalazioni totali (nel 2006 esse erano pari al 32%), anche se in valore assoluto si osserva un lieve incremento, da 2066 nel 2006 a 2256 nel 2007.

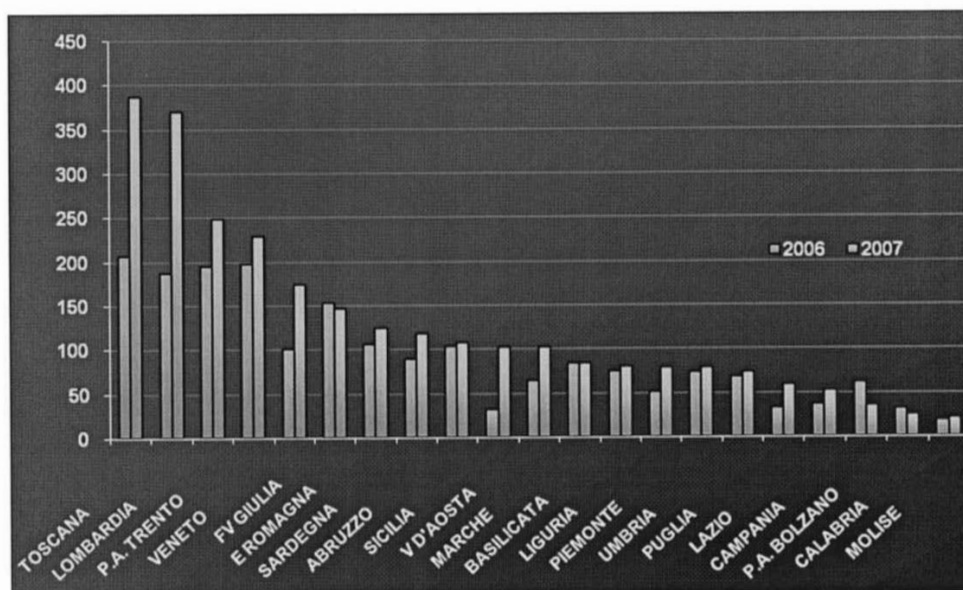
La situazione Italiana in generale è comunque ancora lontana dal "gold standard" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) secondo cui il tasso ottimale per la segnalazione spontanea dovrebbe accostarsi intorno al valore di 300 segnalazioni ogni milione di abitanti.

A livello regionale si osserva una notevole variabilità del tasso di segnalazione. Solo la Toscana e la Lombardia superano il valore di riferimento dell'OMS, il Veneto e la P.A. di Trento hanno un tasso di segnalazione di oltre 200, il 33% delle regioni ha un tasso di segnalazione compreso tra 200 e 100 e il restante 48% è al di sotto del valore di 100. La regione che nel 2007 registra il valore più alto del tasso di segnalazione è la Toscana, mentre la Lombardia è quella che ha il più alto numero di segnalazioni in valore assoluto.

Sostanzialmente l'effetto dell'aumento delle segnalazioni in Lombardia e in Toscana, fa sì che in una popolazione di oltre 14 milioni di abitanti sia assicurato un tasso di segnalazione considerato ottimale (Fig. 1).

Figura 1: Distribuzione regionale del tasso di segnalazione x milione di abitanti





Il buon risultato raggiunto dalla Toscana e dalla Lombardia è probabilmente da attribuire all'avvio di progetti di farmacovigilanza per stimolare la segnalazione spontanea delle reazioni avverse.

Il progetto avviato in Lombardia ha coinvolto 7 aziende ospedaliere ed ha riguardato la rilevazione delle reazioni e degli eventi avversi da farmaci nei pazienti che afferiscono al Pronto Soccorso. Complessivamente in Lombardia l'aumento delle segnalazioni è stato pari a +97% con un particolare incremento di quelle provenienti dal settore ospedaliero (+148%) rappresentano il 68% del totale.

In Toscana l'aumento complessivo delle segnalazioni è stato pari a + 87%. La maggior parte di esse proviene dalle ASL (81%) e ciò presumibilmente è da ricollegare all'intensa attività svolta dalla rete PharmaSearch di medici di medicina generale. Particolarmente evidente è anche l'elevato numero di segnalazioni provenienti dai farmacisti che in toscana rappresentano il 22% dei segnalatori, contro il 7% a livello nazionale.

Quindi mentre in Toscana la maggior parte delle segnalazioni proviene dalla medicina generale, in Lombardia la situazione è opposta poiché esse provengono soprattutto dal settore ospedaliero.

Nonostante il 2007 sia l'anno con il più alto numero di segnalazioni esso è quello con la percentuale di ADRs gravi più bassa (27% contro il 31-32% registrato negli anni precedenti), anche se in valore assoluto si osserva un aumento (2094 segnalazioni gravi nel 2006 contro 2658 nel 2007).

Da sottolineare l'ulteriore calo della percentuale delle segnalazioni con ADRs con gravità non definita che si riducono ulteriormente passando dal 4% al 3%, a conferma di un miglioramento dell'attività di reporting. Nel 2003 la percentuale di queste segnalazioni era pari al 43%

In base alla fonte le segnalazioni del 2007 sono così suddivise:

50,0% provenienti dai medici ospedalieri (4874 schede)  
18,8% da medici di medicina generale (1828)  
11,9% da specialisti (1161)  
7,2% da segnalatori identificatesi nella voce "altro" intendendo per es. i medici vaccinatori dei distretti sanitari, i medici militari, medici dei servizi di guardia medica, etc... (705)  
7,0% da farmacisti (680)  
2,6% da pediatri (254)  
1,6% dagli infermieri (157)  
0,5% dai pazienti (50)  
0,4% dalle restanti voci ovvero aziende farmaceutiche, dentista e avvocato (37).

Complessivamente nel 2007, così come negli anni precedenti, i medici ospedalieri rappresentano la principale fonte delle segnalazioni, seguiti dai medici di medicina generale. Da sottolineare l'aumento delle segnalazioni provenienti dai farmacisti, che rispetto al 2006 aumentano del 134%, come anche quelle dai pazienti (+178%).

Calcolando, infatti, il valore percentuale delle segnalazioni di ogni singola categoria rispetto al totale, si osserva che, nel 2007, le segnalazioni percentualmente aumentano solo nelle categorie dei medici ospedalieri (passando dal 42,5% del 2006 al 50% del 2007), dei farmacisti (dal 4,4% al 7%) e dei pazienti (dallo 0,3% al 0,5%).

Il dato degli infermieri non è confrontabile con gli anni precedenti poiché questa voce è stata inserita nel 2007.

Una situazione particolare, e sulla quale riflettere, è quella delle segnalazioni provenienti dai pediatri che, si riducono del 2% (da 260 segnalazioni del 2006 a 254 del 2007) contrariamente all'aumento complessivo delle segnalazioni (+ 49%).

## **Segnalazioni per gruppi di popolazione bambini e anziani**

### **BAMBINI**

Nel 2007 sono state inserite nella rete nazionale di FV 1895 segnalazioni relative a pazienti di età compresa tra 0 e 17 anni e 7848 ad adulti (totale inserimenti effettuati di 9743 escludendo la letteratura). Nel grafico viene riportato l'andamento temporale delle segnalazioni negli adulti ed in età pediatrica dal quale si può vedere come l'attività di reporting relativa ai bambini si sia stabilizzata dopo l'incremento numerico del 2004 e non abbia seguito il trend di aumento generale riscontrabile nell'età adulta.