

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 farmacovigilanza, 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.

PREMESSA

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.

Sebbene l'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci avvenga solo quando ne è garantita la sicurezza, gli studi pre-registrativi non possono mettere in luce la totalità delle reazioni avverse, per limiti intrinseci agli studi stessi.

La letteratura e l'esperienza quotidiana dimostrano infatti che proprio le reazioni avverse rappresentano una causa non trascurabile della richiesta di prestazioni sanitarie, compresi i ricoveri in ospedale, con un impatto, certamente rilevante, sulla salute dei cittadini e sui costi del Servizio sanitario.

La raccolta e lo scambio delle informazioni di sicurezza dei medicinali tra le autorità regolatorie, le aziende farmaceutiche e gli sponsor dei clinical trials permettono di assicurare un livello adeguato di protezione degli utilizzatori dei medicinali.

SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI **(ADVERSE DRUG REACTION - ADR)**

Segnalazioni di sospette ADR in Italia

La segnalazione spontanea è una parte integrante dell'attività di farmacovigilanza ed è di primaria importanza nella precoce identificazione di segnali di allarme e nella definizione del profilo di tollerabilità dei farmaci.

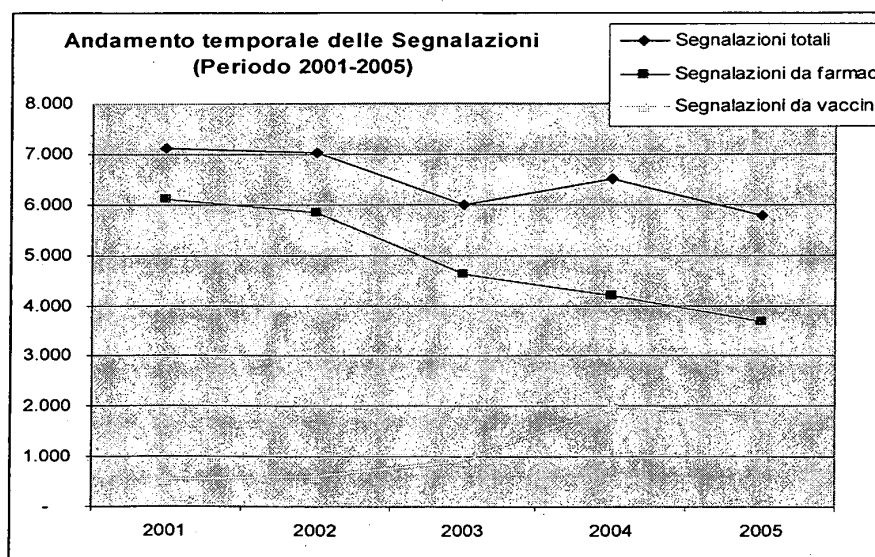
Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (adverse drug reactions – ADRs), che riportano come anno d'insorgenza della reazione avversa il 2005, sono 5.770 e corrispondono a un tasso di segnalazione di 9,8 per 100.000 abitanti. Confrontando questo dato con quello degli anni precedenti si osserva una diminuzione del numero delle segnalazioni: rispetto al 2004, nel 2005 si registra un calo del 11% delle segnalazioni, mentre rispetto al 2001 (anno caratterizzato dal caso cerivastatina) il calo è pari al 19%.

Escludendo le segnalazioni di sospette ADRs da vaccini, si osserva che, dal 2001 al 2005, il calo delle segnalazioni relative ai farmaci è pari al 40% e il trend negativo si mantiene costante negli anni. Situazione opposta si registra per le segnalazioni da vaccini per i quali l'incremento è del 225%.

L'aumento del numero delle segnalazioni nel 2004 rispetto al 2003 è stato fortemente influenzato dai vaccini e in particolare dall'introduzione della nuova scheda di segnalazione unica per farmaci e vaccini, completa di guida alla compilazione. Queste novità hanno portato a una maggiore attenzione al problema delle reazioni avverse da vaccino, dimostrando come sia fondamentale stimolare in modo continuo e costante la segnalazione spontanea.

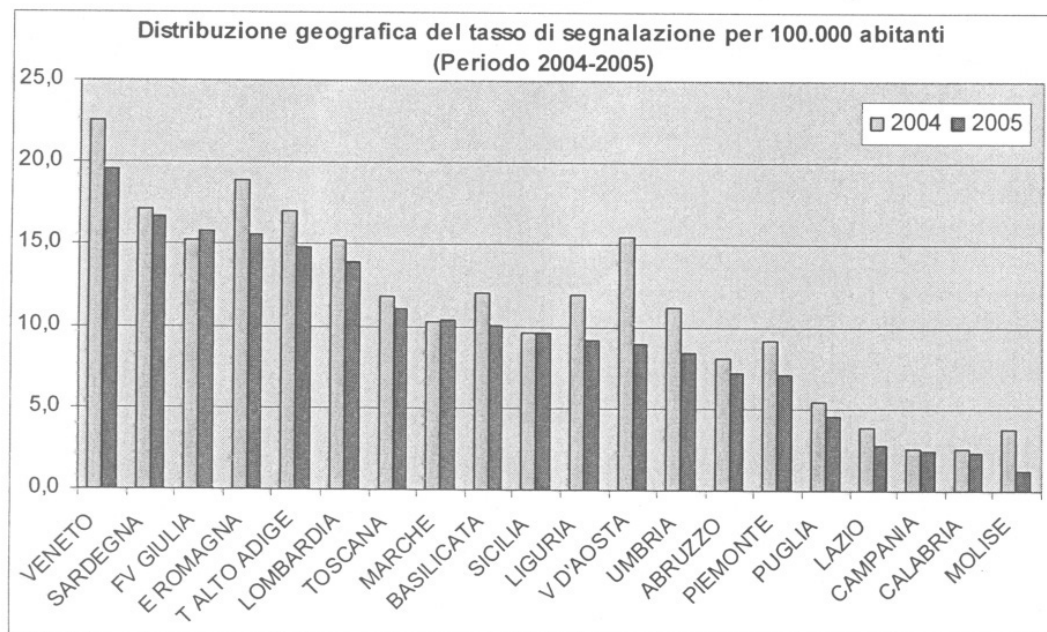
Come nel 2004 anche nel 2005 le segnalazioni da vaccino costituiscono circa il 30% di tutte le segnalazioni e la diminuzione delle segnalazione si registra in entrambe le categorie, farmaci e vaccini. (Grafico 1).

Grafico 1



Il tasso di segnalazione per 100.000 abitanti rimane, per tutte le regioni, ancora al di sotto del gold standard di 30 segnalazioni/100.000 abitanti raccomandato dall'OMS. Il calo delle segnalazione interessa quasi tutte le regioni ad eccezione della Sicilia, Friuli Venezia Giulia e Marche che registrano un trend leggermente in aumento (Grafico 2).

Grafico 2



Il trend negativo, iniziato nel 2002, si è accentuato dal 2003 dopo l'entrata in vigore del DL n. 95/2003, con il quale è venuto a mancare l'obbligo della segnalazione delle reazioni non gravi e attese e dopo l'unificazione del flusso e del modello della scheda di segnalazione per farmaci e vaccini, ma probabilmente è anche da collegare ad altri fattori come per esempio l'effetto della depenalizzazione all'obbligatorietà della segnalazione o la scarsa sensibilità degli operatori nei confronti del sistema della segnalazione spontanea in assenza di piani di formazione nazionali.

Segnalazioni dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Nel 2003 con l'emanazione del D.lgs. 95/2003 è stato stabilito che per i farmaci inclusi nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo è necessario continuare a raccogliere e valutare anche le sospette reazioni avverse non gravi e/o conosciute in modo da approfondire il livello di conoscenza del profilo di sicurezza di questi farmaci. L'elenco comprende tutti i principi attivi e le corrispondenti specialità medicinali di recente commercializzazione per i quali è estremamente importante la raccolta e la valutazione di tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi e non gravi, attese e inattese. Nell'elenco non sono inclusi i vaccini ma anche per questi farmaci è sempre richiesta la segnalazione di tutte le reazioni avverse, a prescindere dalla data di inizio della loro commercializzazione.

Nell'anno 2005 l'elenco è stato aggiornato semestralmente. L'elenco e i relativi aggiornamenti sono stati regolarmente pubblicati sul sito dell'AIFA e ogni aggiornamento è stato tempestivamente comunicato a tutti gli operatori sanitari anche tramite la collaborazione delle associazioni delle categorie professionali e la Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

All'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza i farmaci inclusi in questo elenco sono evidenziati come sottoposti a monitoraggio intensivo e periodicamente viene effettuata una approfondita analisi dei dati relativi alle ADR inserite.

Nel 2005 le segnalazioni di sospette reazioni avverse di farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo sono state pari al 12% del totale dei casi segnalati nello stesso periodo di tempo. Anche nel 2004 il numero di queste segnalazioni era piuttosto basso (10% del totale dei casi), quindi sicuramente per il futuro si dovranno studiare delle soluzioni in grado di migliorare sia in termini quantitativi che qualitativi il reporting delle reazioni avverse ai farmaci inclusi in elenco.

Segnalazioni di ADR gravi ed inattesi in Paesi Terzi (CIOMS):

In base alla normativa vigente il titolare di AIC deve provvedere a che tutte le sospette reazioni avverse gravi ed inattese e la presunta trasmissione di agenti infettanti attraverso un medicinale verificatesi nel territorio di un paese terzo e segnalate da personale sanitario, siano con la massima urgenza e comunque entro quindici giorni solari da quando ne ha avuto notizia, notificate all'AIFA.

Per tale motivo all'interno della RNF era stata prevista la funzione CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) per consentire alle aziende farmaceutiche di inviare all'AIFA, attraverso Internet, i file relativi a tali segnalazioni.

Una volta che il sistema Eudravigilance è diventato operativo questa funzione è stata disattivata e le sospette reazioni avverse gravi ed inattese verificatesi in un Paese Terzo al di fuori della Comunità Europea sono inviate direttamente ad Eudravigilance da parte delle aziende farmaceutiche. Le Autorità Regolatorie collegandosi quindi al data base europeo hanno la possibilità di visualizzarle in modo da effettuare una valutazione più adeguata dei profili di tollerabilità dei medicinali autorizzati nei singoli stati membri.

Segnalazioni di Reazioni avverse alle Erbe Medicinali

Poiché inoltre appare sempre più diffuso il ricorso, da parte della popolazione, a prodotti erboristici, integratori, dietetici etc che possono provare reazioni avverse o aumentarne le possibilità di insorgenza per interazione con farmaci assunti contestualmente dai pazienti, è stata presentata alla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA anche una proposta di un sistema di monitoraggio delle reazioni avverse ad erbe medicinali che l'AIFA condurrebbe insieme all'Istituto Superiore di Sanità.

Allo stato attuale le segnalazioni di reazioni avverse da erbe medicinali vengono raccolte in un data base realizzato ed in possesso dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e la valutazione di tali segnalazioni viene svolta in stretta collaborazione tra l'AIFA e l'ISS.

SISTEMI INFORMATICI DEI FLUSSI DI DATI NECESSARI ALL'ATTIVITA' DI FARMACOVIGILANZA (FV)

Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)

Tra gli obiettivi dell'AIFA vi è la promozione del processo di informatizzazione di tutti i flussi di dati necessari alla farmacovigilanza gestendo e coordinando in particolare, la rete telematica nazionale di farmacovigilanza.

L'attuale sistema italiano di FV si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) che, attraverso la presenza dei Responsabili di FV in ogni struttura sanitaria pubblica, garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci e dall'altro la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci.

All'atto dell'acquisizione di una nuova scheda o del suo follow-up, il sistema invia automaticamente un messaggio di avviso alla Regione di competenza ed alle Aziende farmaceutiche titolari dei farmaci indicati come sospetti informandoli che nella RNF è stata registrata una nuova segnalazione.

La condivisione simultanea di tutte le informazioni è assicurata anche dal servizio di posta ad hoc elettronica contenuto all'interno della RNF, finalizzato proprio alla gestione ed allo scambio di informazioni riservate tra tutti gli utenti registrati nella RNF (ASL, AO, IRCCS, Regioni e Prov. Autonome, Aziende farmaceutiche, AIFA). Il servizio di posta è riservato ai soli utenti della rete, non è possibile scambiare messaggi con utenze diverse da quelle reperibili nella rubrica. Inoltre in caso di "rapid alert" il sistema consente di raggiungere direttamente ed in tempo reale tutti gli operatori nazionali potenzialmente interessati.

Sistema SIRIO per i dati di vendita dei farmaci:

Di grande importanza per l'attività di farmacovigilanza è anche la conoscenza dei livelli di esposizione della popolazione generale ai farmaci in commercio. A tale proposito nel 2002 è stato istituito il sistema informatico dedicato SIRIO (Sistema Rapporti Informativi On-line), che collega via internet, dopo una fase di registrazione-accreditamento, tutti i referenti delle aziende farmaceutiche operanti in Italia e permette la raccolta di tutti i dati di vendita dei medicinali disponibili sul mercato, sia a livello territoriale che ospedaliero.

Nel D.lgs n. 95/2003 è specificato l'obbligo da parte delle aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di trasmettere trimestralmente tramite SIRIO i dati di vendita delle specialità medicinali. Nella tabella n.1 è riportata la situazione relativa alla raccolta dati e agli utenti registrati a gennaio 2006.

Tabella 1: SITUAZIONE SIRIO (dati aggiornati ad gennaio 2006)

AZIENDE CHE HANNO ACCESSO AL SISTEMA SIRIO	695 *
AZIENDE CHE HANNO TRASMESSO I DATI NELL'ANNO 2005	612 (510 + 92) **
PRODOTTI PER I QUALI SONO STATI TRASMESSI I DATI	30.630
Confezioni in commercio:	13.853
Confezioni non in commercio:	16.777

* Aziende abilitate nel 2005

** Aziende che hanno trasmesso i dati. Tra parentesi la distinzione tra aziende che hanno trasmesso i propri dati (510) e aziende i cui dati sono stati trasmessi da altre aziende (92) come rappresentanti o concessionari (comprese nelle 510)

Eudravigilance (EV)

La collaborazione con l'EMEA e le autorità regolatorie europee è assicurata tramite il sistema *Eudravigilance* che è un *Network* europeo per il trattamento dei dati e la gestione di un *data-base* centralizzato delle segnalazioni di reazioni avverse ai medicinali autorizzati nell'UE. Gli obiettivi principali di EV sono lo scambio rapido di informazioni tra le autorità competenti, la condivisione simultanea delle informazioni e l'aumento della possibilità di identificazione precoce dei segnali di allarme. Attraverso il sistema EV le segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci sono trasmesse, elaborate ed archiviate in un unico *data-base*.

Nel corso del 2005 è stato svolto un intenso lavoro per predisporre il collegamento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza al sistema EV in modo da riversare su di esso, in modo automatico e quotidiano (durante la notte), le segnalazioni inserite e/o aggiornate.

Per la realizzazione della connessione al network europeo *Eudravigilance* sono state effettuate una serie di modifiche evolutive alla RNF: i campi per l'inserimento dei dati in rete sono stati adeguati agli standard ICH previsti per la trasmissione elettronica degli Individual Case Safety Report ed è stata aggiornata in rete la versione di MedDRA il dizionario della terminologia medica previsto dal sistema per le operazioni di codifica dei dati. Nel corso dell'anno sono stati effettuati anche tutti i test previsti con l'EMEA necessari prima di ottenere il passaggio in ambiente di produzione.

Il collegamento è diventato operativo negli ultimi mesi del 2005 e sostanzialmente prevede il trasferimento automatico dei dati nazionali codificati e strutturati nei formati adeguati dalla RNF ad EV, con continua alimentazione del data base europeo. Le segnalazioni spontanee nazionali inserite in rete vengono trasmesse ad EV in lingua inglese prive delle parti di testo non traducibili in modo automatico (es. descrizione della reazione, commento valutatore, *follow-up*).

L'AIFA ha la possibilità di visualizzare l'intero *data-base* di EV, incluse sia le segnalazioni di reazioni avverse gravi e inattese verificatesi all'interno della Comunità Europea che quelle verificatesi in Paesi al di fuori della Comunità Europea ed inserite direttamente dall'industria nel sistema.

Parte del personale dell'Ufficio ha partecipato all'*Eudravigilance training course* organizzato dall'EMEA e svoltosi a Roma nel mese di giugno.