

ATTI PARLAMENTARI

XV LEGISLATURA

CAMERA DEI DEPUTATI

Doc. **CLXXXV**

n. 1

R E L A Z I O N E SULLA FARMACOVIGILANZA

(Anno 2005)

(Articolo 129, comma 2, lettera f), del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219)

Presentata dal Ministro della salute

(TURCO)

Trasmessa alla Presidenza il 18 gennaio 2008

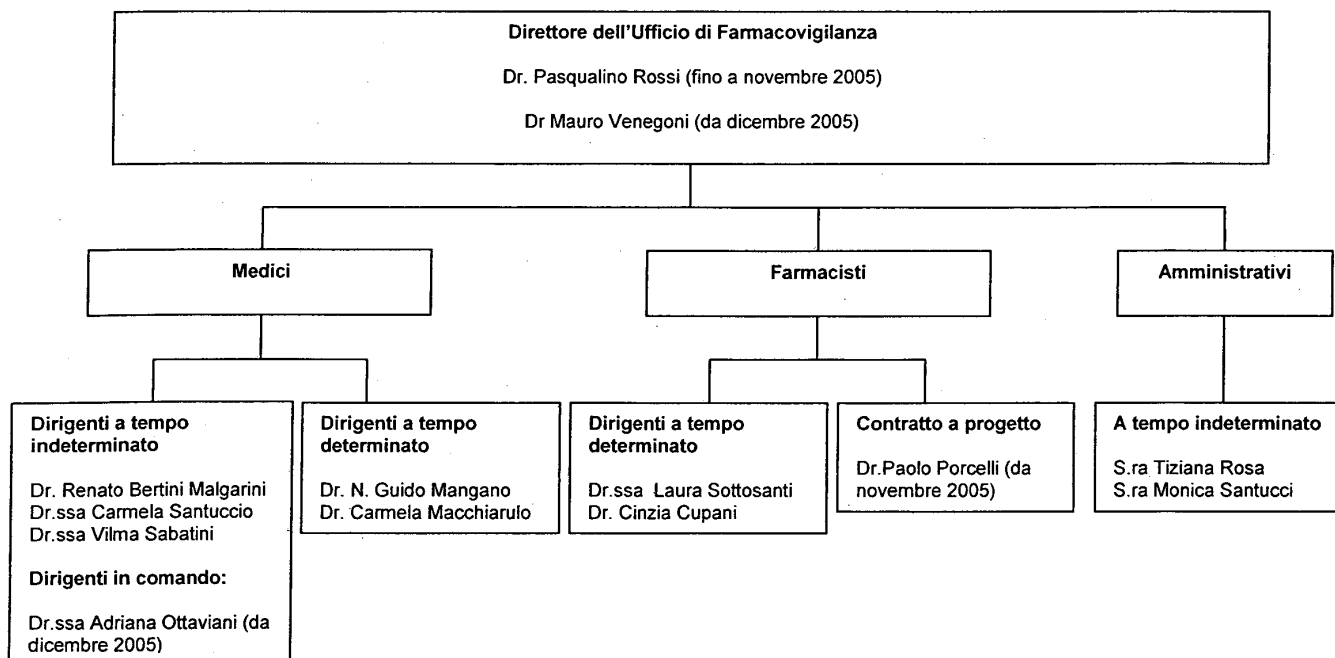
PAGINA BIANCA

La presente Relazione annuale è presentata al Consiglio superiore di sanità, conformemente al disposto dell'articolo 129, comma 2 f, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successivamente trasmessa al Parlamento Italiano.

La presente relazione concerne le attività svolte, nel corso dell'anno 2005, dall'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Nel corso dell'anno 2005 sono state svolte tutte le principali funzioni attribuite all'AIFA (D.L. 95/2003) dando continuità a quanto fatto negli anni precedenti.

Le relazioni annuali precedenti e i documenti di riferimento sono disponibili presso l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

ORGANIGRAMMA DELL'UFFICIO DI FARMACOVIGILANZA

INDICE

—

1. Missione dell'AIFA in materia di farmacovigilanza	Pag.	7
2. Premessa	»	8
3. Segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci (<i>Adverse Drug Reaction</i> - ADR)	»	9
Segnalazioni di sospette ADR in Italia	»	9
Segnalazioni dei farmaci sottoposti a monitoraggio in- tensivo	»	11
Segnalazioni di ADR gravi ed inattesi in Paesi Terzi (CIOMS)	»	12
Segnalazioni di Reazioni avverse alle Erbe Medicinali .	»	13
4. Sistemi informatici dei flussi di dati necessari all'attività di farmacovigilanza (FV)	»	14
Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)	»	14
Sistema SIRIO per i dati di vendita dei farmaci	»	15
Eudravigilance (EV)	»	16
Il Dizionario MedDRA	»	17
5. Sottocommissione di farmacovigilanza	»	18
6. L'attività di coordinamento europeo	»	24
7. L'attività regolatoria	»	26
Gestione dei Rapporti Periodici di Sicurezza (PSUR) ..	»	26
Il Rinnovo della autorizzazione all'immissione in com- mercio	»	27
Recepimento del Codice Comunitario	»	28
Determinazioni di modifica stampati	»	29
Il Sistema di qualità	»	30
8. Attività di collaborazione con i responsabili di farma- covigilanza e i centri regionali	»	31

9. L'attività di formazione	Pag.	33
10. L'attività di comunicazione a operatori sanitari e cittadini	»	35
Note Informative Importanti	»	35
Bollettino di Informazione sui Farmaci (Bif)	»	36
Farmacovigilanza News	»	36
11. Studi di farmacovigilanza attiva	»	37
12. Conclusioni	»	39

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.

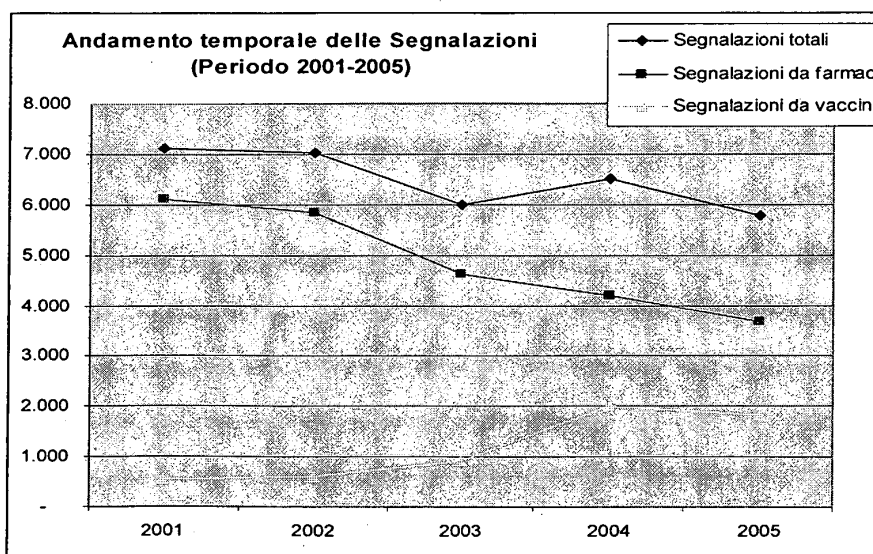
Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (adverse drug reactions – ADRs), che riportano come anno d'insorgenza della reazione avversa il 2005, sono 5.770 e corrispondono a un tasso di segnalazione di 9,8 per 100.000 abitanti. Confrontando questo 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.

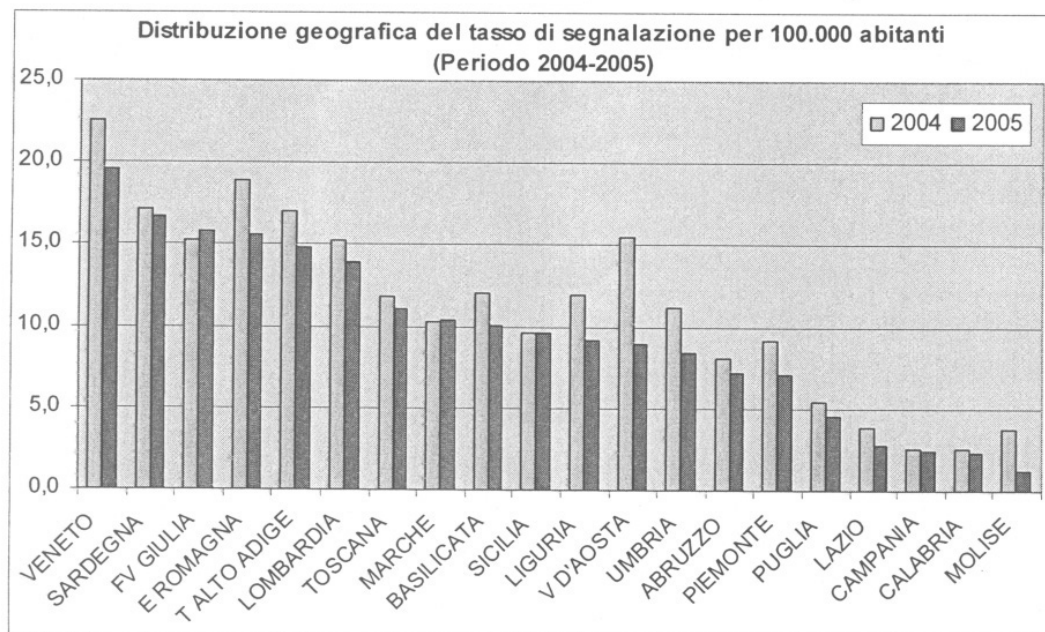
Come nel 2004 anche nel 2005 le segnalazioni da vaccino costituiscono circa il 30% di tutte le segnalazioni e la diminuzione delle segnalazioni si registra in entrambe le categorie, farmaci e vaccini. (Grafico 1).

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 segnalazioni 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.

Il Dizionario MedDRA

Dal mese di gennaio 2005, nella RNF le reazioni avverse e le indicazioni terapeutiche, contenute nelle schede di segnalazioni di sospette reazioni avverse, sono codificate con il dizionario MedDRA. Il Dizionario MedDRA è lo standard per la terminologia medica adottato dalle più importanti autorità regolatorie internazionali ed elaborato nell'ambito della Conferenza Internazionale dell'Armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici. La terminologia di MedDRA include segni, sintomi, patologie, diagnosi, indicazioni terapeutiche, nomi e risultati qualitativi compresa la farmacocinetica, procedure mediche e chirurgiche, storia familiare/sociale/medica. Il Dizionario MedDRA viene aggiornato due volte l'anno, a marzo e a settembre.

All'interno della RNF è stata inizialmente collaudata l'introduzione del dizionario MedDRA che successivamente nel mese di gennaio dell'anno 2005 è stato rilasciato a tutta l'utenza abilitata. Attualmente nella RNF è installata la versione 8.1 di MedDRA e ogni aggiornamento viene prontamente effettuato.

SOTTOCOMMISSIONE DI FARMACOVIGILANZA

La Sottocommissione di Farmacovigilanza istituita come gruppo di lavoro consultivo della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA ha iniziato la propria attività in data 13 Settembre 2004. Attualmente è costituita da 11 esperti dei quali 3 sono componenti della CTS e svolge la propria attività esaminando argomenti tecnico scientifici correlati alla sicurezza d'uso dei farmaci. Al regolare svolgimento dell'attività della Sottocommissione di FV ha costantemente collaborato l'intero ufficio di farmacovigilanza.

La Sottocommissione di Farmacovigilanza nell'anno 2005 si è riunita con cadenza mensile, ad eccezione di alcune riunioni (bimensili) per un totale di 11 riunioni. Gli argomenti trattati in sottocommissione sono regolarmente riferiti dal coordinatore alla CTS al fine di acquisire il parere nei casi in cui è richiesto un intervento di tipo regolatorio oppure solo per informazione nei casi che non richiedono l'adozione di misure particolari.

Gli argomenti trattati hanno riguardato problematiche di FV:

- sollevate a livello europeo (PhVWP, CHMP, Commissione Europea)
- sollecitate da esigenze normative
- indicate dalla CTS
- scaturite dall'analisi di segnali generati dalle segnalazioni spontanee presenti nella RNF
- evidenziate da segnali emersi dalla letteratura
- proposte dalle aziende farmaceutiche.

Le problematiche discusse hanno permesso l'adozione di provvedimenti normativi restrittivi a livello nazionale, di presentare il parere dell'Italia a livello europeo su specifiche problematiche in tema di FV nonché la pubblicazione di note informative per i medici relativamente alla sicurezza dei farmaci, il tutto finalizzato ad ottimizzare il profilo di sicurezza dei farmaci in nome della salvaguardia della salute pubblica.

La tabella allegata è suddivisa in due parti che comprendono gli argomenti discussi e conclusi (tabella 2) e quelli non conclusi (tabella 3) entro l'anno ma che sono stati oggetti di valutazione nel 2006.

Tabella 2. Argomenti conclusi

MEDICINALE	attività svolta	Questione	NOTE del Referente
MONITORAGGIO INTENSIVO DEI FARMACI	aggiornamento dell'elenco dei farmaci	aggiornamento semestrale dell'elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo	viene approvato l'elenco proposto dall'Ufficio
MONITORAGGIO INTENSIVO DEI FARMACI	pianificazione della campagna informativa	contrassegno da inserire negli stampati dei farmaci inclusi nell'elenco	Viene informata la SC sul coinvolgimento di una Società Editrice che si occuperà della campagna informativa.
STUDI DI SICUREZZA	proposte di farmaci o classi di farmaci da includere in studi di sicurezza.	attività di ricerca scientifica promossa dall'AIFA	Vengono proposti studi di FV attiva su Epatite da farmaci e Monitoraggio delle reazioni avverse da prodotti erboristici ed integratori alimentari.
REAZIONI AVVERSE A PRODOTTI OMEOPATICI	Proposta di un sistema di monitoraggio delle reazioni avverse alle erbe medicinali in collaborazione tra AIFA, ISS, Ministero della Salute.	Necessità di un sistema di monitoraggio delle reazioni avverse alle erbe medicinali	L'approvazione dei contenuti è demandata alla CTS. La SC viene informata sul programma di monitoraggio delle reazioni avverse al momento all'attenzione del DG. Viene informata la SC su una recente riunione congiunta tenutasi tra AIFA, DG e ministero
PROPOFOL	Valutazione del profilo di sicurezza in età pediatrica	rischio di reazioni avverse gravi per uso improprio emerso da dati di letteratura e banca dati	proposta di pubblicazione di un articolo sul BIF per richiamare gli specialisti operanti nelle unità di terapia intensiva alla lettura accurata dell'RCP finalizzata al corretto uso del farmaco.
RELAZIONE ANNUALE AL PARLAMENTO	Relazione sulle attività dell'ufficio di FV nell'anno 2004	relazione annuale destinata al Parlamento	Dal resoconto delle attività emergono alcune criticità derivanti dall'interazione tra attività centrali ed attività territoriali di farmacovigilanza. Si avanzano alcune proposte tra cui quella di coinvolgere di più i CRF.
ANTIPSICOTICI	discussione sull'evidenza di rischio di eventi cerebrovascolari emersi da trials clinici (un anno fa) a carico degli antipsicotici atipici e l'evidenza di rischio emergente da questo studio anche a carico degli antipsicotici tipici. Predisposizione di un warning a livello di PhVWP in relazione al rischio di incidenti cerebrovascolari in paz. con demenza.	rischio di eventi cerebrovascolari nei soggetti affetti da demenza (risultati da uno studio clinico)	proposta di presentazione da parte dell'ISS di un AR sui risultati dello studio CRONOS. Informazione da parte del Prof. Drago della decisione presa dalla commissione ad hoc di istituire un registro sui farmaci antipsicotici usati nei pazienti con demenza. Approvazione del warning formulato a livello del PhVWP e riguardante sia i prodotti autorizzati con procedura nazionale che di MR. Si presenta alla SC la determina per adozione in quanto già approvata dalla CTS.
VERALIPRIDE	Rivalutazione del profilo beneficio/rischio a livello nazionale ed internazionale	Revoca delle specialità medicinali in Spagna per sindrome da astinenza e ADR a carico del SNC	Proposta di valutare l'AR dell'Azienda e di visionare i dati della RNF. Proposta di audizione dell'Azienda. Audizione dell'Azienda e formalizzazione da parte dell'Ufficio di una richiesta alla ditta di modifica stampati per restrizione delle indicazioni solo a "vampate di calore" ed idonea a rafforzare le informazioni di sicurezza con esplicito richiamo all'appartenenza del farmaco alla classe dei neurolettici. Respinta la proposta di DDL. I testi degli stampati vengono approvati dalla SC con alcune modifiche. L'azienda presenterà domanda di variazione di tipo II.

ARIPIRAZOLO	spedizione della DDL da parte della Ditta	Aumento di mortalità negli anziani con deficit cognitivo. Sembra che non tutti i medici siano stati raggiunti dalla DDL	Per ovviare al problema della incompleta spedizione delle DDL la SC propone di far provare alle ditte l'effettiva consegna della DDL mediante una ricevuta di avvenuta spedizione da esibire all'AIFA.
KETOTIFENE	riesame del provvedimento di restrizione delle indicazioni terapeutiche per motivi di sicurezza approvato dalla SC il 1309/2004 pubbl. in GU il 25/01/05	ricorso dell'Azienda al decreto del 25/01/2005	riconferma della restrizione delle indicazioni terapeutiche già approvate precedentemente dalla CUF.
Procedura Operativa Standard per la SCFV	Schematizzazione procedurale e cronologica delle attività della SCFV	ottimizzazione delle attività della SCFV	proposta di un testo e di modelli allegati.
Cox 2 inibitori: sospensione del prodotto Bextra	Aggiornamento dal CHMP sulla decisione della Pfizer di sospendere valdecobix e richiamare il prodotto dal mercato europeo	aumento del rischio di reazioni cutanee gravi inclusa sindrome di Steven-Johnson	proposta di comunicato stampa da pubblicare sul sito web dell'AIFA
Attività di FV a livello di centri regionali	programmazione di una riunione ad hoc tra i responsabili e la SCFV. Programmazione della riunione per il 18 luglio. Presentazione di un documento redatto a seguito della riunione. Programmazione di un'altra riunione per il 12 sett. Stesura del documento finale	ottimizzazione dei sistemi di FV periferici finalizzati a contrastare il fenomeno dell'under reporting	Proposte di argomenti per la riunione. Predisposizione di un programma da discutere con il Direttore Generale. Previsione, nell'ambito del programma, di uno spazio dedicato alla programmazione dell'attività di formazione del personale sanitario. Approvazione dopo commenti del documento redatto a seguito della riunione del 18 luglio. Lo stesso verrà presentato alla prossima riunione del 12 sett. il documento finale elaborato nel corso delle due riunioni è all'attenzione del DG. La CTS ha inoltre nominato un gruppo di lavoro che provvederà a sviluppare il tema dell'attività di FV da parte dei CRFV e le relazioni con le Società Scientifiche. La competenza dell'argomento passa dunque a tale gruppo.
Vaccini esavalenti	Commenti sui risultati dello studio HERA (ISS). In discussione a livello di CHMP	studio epidemiologico sul rischio di morte dovuta a cause sconosciute o mal definite durante i primi due anni di vita.	Dopo esposizione dei risultati dello studio, che saranno discussi al CHMP, viene dichiarata l'intenzione dell'ISS di estendere lo studio per acquisire dati relativi all'anno 2004.
CALCIPOTRIOLO	valutazione della richiesta della ditta di eliminare l'avvertenza che ne sconsiglia l'uso negli adolescenti tra 14-16 anni.	controdeduzioni della ditta relative all'avvertenza (inserita dall'AIFA negli stampati) inerente l'uso di calcipotriolo negli adolescenti	proposta di eliminare l'avvertenza che ne sconsiglia l'uso negli adolescenti tra 14-16 anni.
Dulcolax/Alaxa	rinnovi specialità medicinali contenenti bisacodile.	discrepanze nei testi degli stampati	proposta di armonizzare gli stampati nei paragrafi posologia, controindicazioni, 4.5, 4.7, 4.8.
DIRETTIVA 24/2004	relazione della Dott. Delbò sulla direttiva europea riguardante i prodotti di automedicazione a base di erbe medicinali.	Novità contenute nella Direttiva 24/2004 europea in tema di regolamentazione dei prodotti a base di erbe medicinali	Proposta di collaborazione con la dott.ssa Delbò per quanto attiene agli aspetti di FV
ISOTRETINOINA	Predisposizione del decreto per l'implementazione del programma di prevenzione del rischio teratogeno.	Arbitrato a livello del CHMP che ha stabilito l'obbligo di un programma per la prevenzione del rischio teratogeno come condizione per la prescrizione, dispensazione e distribuzione del farmaco ad uso sistemico.	Trasmissione del decreto alla CTS per approvazione

INCONTRO sulla FV	riunione straordinaria tra SCFV e CRF	Criticità e potenzialità del Sistema di FV. Proposte di miglioramento del sistema stesso.	Si produce un documento che verrà revisionato a vari livelli nelle riunioni successive.
MONITORAGGIO INTENSIVO DEI FARMACI	V aggiornamento dell'elenco dei farmaci	aggiornamento semestrale dell'elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo	Viene approvato l'elenco proposto dall'Ufficio
MEDICINALI derivati da urine umane	Valutazione della proposta di modifica stampati proposta dall'Ufficio AIC (inserimento di un'avvertenza sul possibile rischio)	Possibile rischio di trasmissioni di agenti infettivi	La SC respinge la proposta di modifica stampati perché il rischio non sussiste. Si attende il Parere dell'ISS come richiesto dalla CTS. Il parere dell'ISS è favorevole all'inserimento dell'avvertenza. La SC tuttavia non ritiene opportuno al momento apportare modifiche agli stampati.
ANTIDEPRESSIVI (compresi i triciclici)	Predisposizione di modifica stampati, come deciso dalla Commissione Europea, per l'inserimento del rischio di comportamenti suicidari e sintomi da sospensione in bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni ai quali non devono essere somministrati.	Rischio suicidari e sintomi da sospensione in bambini e adolescenti.	viene recepita la decisione della Commissione Europea. La SC chiede di inserire anche il trazidone nel provvedimento. Vengono quindi apportate le modifiche agli stampati di questo farmaco (avvertenze speciali).
ANTIPSICOTICI	Approfondimento dei meccanismi di trasmissione delle schede di monitoraggio delle reazioni avverse previsto dalla circolare AIFA luglio 2005	Monitoraggio delle reazioni avverse a farmaci antipsicotici atipici usati, al di fuori delle indicazioni, nei pazienti con demenza.	L'argomento è ancora aperto.
RISPERIDONE	determina per modifica stampati	Interazione tra Risperidone e furosemide.	Si adotta la determina
PAROXETINA	determina per modifica stampati al par. 4.6 gravidanza e allattamento	rischio di malformazioni cardiache	Si adotta la determina. Si propone di inviare una DDL
TRAZODONE	armonizzazione degli stampati a quelli degli altri antidepressivi.	rischio suicidario nei bambini	Si decide di adottare le stesse modifiche degli altri antidepressivi.
Analisi delle segnalazioni di ADR nel 2004	analisi delle ADR presenti in RNF nell'anno 2004	analisi delle ADR presenti in RNF nell'anno 2004	Il rapporto completo sarà pubblicato sul prossimo numero della Newsletter ed una sua sintesi sul BIF

Tabella 3. Argomenti non conclusi ed in corso di valutazione nel 2006

Argomenti trattati	attività svolta	Questione	NOTE del Referente
GALANTAMINA	Riesame dei dati di sicurezza emersi dai recenti studi clinici a livello europeo	aumento di mortalità in due trials nel braccio galantamina in pazienti con demenza di alzheimer	Come già deciso dalla CTS a dicembre us si resta in attesa di decisioni europee.
SSRI:	Valutazione del recente provvedimento restrittivo di UK sugli stampati dei farmaci SSRI e NSSRI compresa la controindicazione per la venlafaxina ai paz. cardiopatici e l'avvertenza relativa alla prescrizione limitata allo specialista.	rischio di azioni suicidarie, sindrome da interruzione, agitazione psicomotoria ed acatisia.	La posizione italiana al PhVWP prossimo di gennaio sarà in accordo con i provvedimenti regolatori di UK.
ANTIPsicOTICI	Valutazione dell'AR di UK in merito al rischio di aritmie e torsione di punta determinato dagli antipsicotici a causa della loro potenzialità di indurre allungamento dell'intervallo QT. Aggiornamento sulle decisioni del CHMP rispetto agli antipsicotici autorizzati con procedure nazionale. Proposta di modifica degli stampati degli antipsicotici di I e II generazione come proposto dal PhVWP.	Rischio di sindrome del QT lungo	Viene aggiornata la CTS sull'attività delle autorità regolatorie europee circa la revisione dell'intera classe degli antipsicotici e la cardiotoxicità. Si decide di attendere aggiornamenti dal PhVWP prima di procedere all'inserimento di avvertenze specifiche per i medici negli stampati dei prodotti medicinali. Predisposizione di quesiti da sottoporre alle Ditte dei farmaci antipsicotici autorizzati con procedura nazionale le cui risposte serviranno alla stesura di un AR a livello nazionale. Come da proposta del PhV la SC propone la modifica degli stampati e l'inserimento dell'avvertenza di eseguire un ECG prima del trattamento. Si approva la determina per modifica stampati. Si sospendono i provvedimenti di modifica stampati in attesa che UK faccia circolare un AR che fornisca criteri utili all'implementazione dei provvedimenti a livello nazionale.
NARLISIM	Rivalutazione del profilo di sicurezza del Narlisis e dei vasocostrittori nasali in età pediatrica.	decesso di un bambino per uso improprio	Proposte per l'inquadramento dei vasocostrittori decongestionanti nasali in età pediatrica. Studio del profilo farmacologico. Proposta alla CTS di un articolo sul BIF rivolto sia agli operatori sanitari che ai pazienti per comunicare le problematiche legate ai farmaci ad attività simpaticomimetica usati a scopo decongestionante nasale e spesso come farmaci OTC. Proposta di rivalutazione delle controindicazioni in età pediatrica in considerazione della mancanza di evidenze scientifiche di efficacia e di un rilevante profilo di tossicità. Proposta di pubblicazione di un comunicato sul sito dell'AIFA. Richiesta di informazioni sullo stato autorizzativo negli altri paesi europei. Proposta di modifica del regime di dispensazione da OTC a RR da considerare a novembre. Proposta di un'avvertenza negli stampati dei farmaci della classe ATC R01A, R02B, proposta di controindicazione in età pediatrica, proposta di cambiare il regime di dispensazione da OTC a RR. Si richiederà alle aziende di presentare un rapporto completo sul profilo di Safety a livello internazionale.

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)	proposta di una campagna di sensibilizzazione destinata ai medici per una corretta lettura dell'RCP. Predisposizione di un documento informativo	Revisione delle linee guida sull'RCPa livello europeo. Scarso interesse alla lettura dell'RCP da parte della classe medica.	Fornire commenti alla revisione delle linee guida a livello di CHMP . Fornire una chiave di lettura delle informazioni scientifiche relative al profilo farmacologico contenute nel RCP: Proposta di articolo sul BIF. Proposta di divulgare periodicamente on-line raccolte di RCP aggiornati per la classe medica.Predisposizione del documento da pubblicare sul BIF. Presentazione della bozza. Approvazione del documento definitivo. Lo stesso sarà sottoposto al comitato di redazione del portale dell'AIFA per la sua pubblicazione sul sito Web
VENLAFAXINA	Valutazione della documentazione fornita dall'Azienda per contestare il provvedimento di UK	controdeduzioni dell'Azienda alla controindicazione ai cardiopatici introdotta da UK	Il Prof. Drago e la Dott.ssa popoli forniranno un parere da sostenere a livello europeo.
MORUPAR (vaccino morbillo, rosolia, varicella)	assessment report dell'ufficio sulle ADR presenti in RNF. Valutazione dell'AR e delle proposte della ditta relative al monitoraggio della safety. Presentazione da parte della ditta della proposta di modifica stampati. Proposta da parte dell'ufficio di una DDL	reazioni allergiche: segnale emerso dalla RNF	predisposizione di indagine di mercato riguardante tutti i vaccini per morbillo, rosolia, varicella attualmente disponibili. Richiesta alla ditta di modifica stampati per informare del rischio di reazioni allergiche superiore agli altri vaccini. Attesa dei risultati degli studi sul destrano sospettato essere responsabile delle reazioni allergiche. Approvate le proposte della ditta e la DDL dell'Ufficio. Respinta su parere dell'ISS la proposta di uno studio di FV comparativo tra i tre vaccini presenti sul mercato. Per quanto riguarda gli studi sul destrano la SC dovrà essere aggiornata trimestralmente dalla Ditta sull'evoluzione.
MONITORAGGIO INTENSIVO DEI FARMACI	Proposta di procedura operativa standard	Necessità di rimozione dei farmaci dalla lista dopo due anni di commercializzazione.	L'Ufficio propone una procedura che prevede la formulazione di un Assessment da parte di un esperto per ogni farmaco che deve uscire dalla lista.
ANTIPSICOTICI	Approfondimento dei meccanismi di trasmissione delle schede di monitoraggio delle reazioni avverse previsto dalla circolare AIFA luglio 2005	Monitoraggio delle reazioni avverse a farmaci antipsicotici atipici usati, al di fuori delle indicazioni, nei pazienti con demenza.	L'argomento è ancora aperto.
CASODEX	Valutazione del profilo di sicurezza del farmaco	Sospensione dell'AIC da parte del Belgio per reazioni avverse gravi (ginecomastia) in pazienti con cr della prostata non metastatico o localmente avanzato.	Si chiede il parere del Prof. De Braund.

L'ATTIVITÀ DI COORDINAMENTO EUROPEO

L'agenzia per la valutazione dei medicinali (EMA) si avvale di vari gruppi di lavoro ad hoc, tra i quali il *Pharmacovigilance Working Party* (PhWP), istituito dal CHMP (Comitato per i medicinali ad uso umano), con il mandato di coordinare le attività di FV 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 di questo gruppo di lavoro e se necessario, ciascuno Stato può affiancare al delegato esperti di uno determinato campo.

L'ufficio di FV dell'AIFA in collaborazione anche con i ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità partecipa regolarmente alle riunioni del PhVWP. Questa attività consente un coordinamento ed uno scambio informativo regolare sulle principali questioni di FV tra tutte le Agenzie Europee. Il PhVWP si riunisce mensilmente per tre giorni consecutivi; l'ordine del giorno di queste riunioni prevede la disamina di problematiche emergenti di FV relativamente a farmaci autorizzati con procedura centralizzata, su proposta del CHMP, e con procedura nazionale, compreso il mutuo riconoscimento, su proposta dei singoli Stati Membri o dei Reference Member States. Il collegamento con le altre Agenzie Nazionali è garantito inoltre dallo scambio informativo praticamente giornaliero (prevalentemente per posta elettronica) per specifici argomenti. E' inoltre prevista una sessione specifica per lo scambio delle informazioni di sicurezza con la Food and Drug Administration mediante video conferenze.

Tra i numerosi problemi di sicurezza esaminati nel 2005 va menzionata la revisione del profilo di sicurezza degli inibitori della COX 2 e degli antinfiammatori non steroidei relativamente alla tossicità cardiovascolare, gastrica e cutanea; la revisione del profilo di sicurezza degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; la sospensione dell'autorizzazione del vaccino esavalente a causa di problemi legati alla protezione a lungo termine di uno dei suoi componenti; inizio della revisione del profilo di sicurezza dei medicinali dermatologici contenenti quali principi attivi tacrolimus e picrolimus relativamente al rischio potenziale di causare il cancro, inizio della revisione del profilo beneficio/rischio dei prodotti medicinali contenenti mifepristone.

Nel 2005 sono state completate 6 "urgent safety restrictions (USR)" tutte correlate alla sicurezza cardiovascolare degli inibitori selettivi della COX2. Una USR è una procedura che si conclude in 24 ore con la modifica delle informazioni per i medici e i pazienti allegate alle specialità medicinali (riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo rispettivamente)

A livello del gruppo di lavoro vengono dedicate sezioni specifiche alla predisposizione di concept paper, linee guida e revisioni normative. Si riportano di seguito i documenti più salienti elaborati in questo ambito nel corso del 2005:

- Revisione del Volume 9 A di Farmacovigilanza sui farmaci Umani;
- Linea guida per la valutazione dei rapporti periodici di sicurezza (PSUR-Periodic safety Update Reports);
- Linea guida sulla esposizione ai farmaci durante la gravidanza e necessità di acquisizione di dati dopo il rilascio della autorizzazione;

- Linea guida sulla conduzione della farmacovigilanza per i farmaci usati nella popolazione pediatrica;
- Concept Paper sulla conduzione della farmacovigilanza per i vaccini

Nell'ambito delle attività del PhVWP va infine menzionata la elaborazione del "Progetto "Work sharing" un progetto europeo per la condivisione del lavoro di valutazione dei rapporti periodici di sicurezza che dovrebbe essere implementato nel 2006.

L'ATTIVITA' REGOLATORIA

Gestione dei Rapporti Periodici Di Sicurezza (PSUR)

In base alla normativa vigente le aziende titolari di AIC sono obbligate a presentare alle autorità competenti le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci in forma di Rapporti Periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR - Periodic Safety Up-Date Report).

In essi sono raccolte le informazioni relative alla sicurezza globale del farmaco dal momento della sua autorizzazione consentendo quindi una valutazione critica e costantemente aggiornata del rapporto beneficio/rischio dei farmaci.

Lo PSUR consente di riportare tutte le informazioni rilevanti ai fini della sicurezza, di mettere in relazione questi dati con la esposizione dei pazienti al farmaco, di riassumere lo stato di autorizzazione nei diversi paesi e registrare qualsiasi variazione significativa in relazione alla sicurezza, offrendo in tal modo la possibilità di una rivalutazione periodica della sicurezza globale del farmaco e, in ultima analisi, indicare se si rendono necessari cambiamenti ai termini dell'autorizzazione del prodotto per ottimizzarne l'uso.

L'obbligo di presentazione dello PSUR nasce quindi al momento del rilascio della AIC e sussiste anche se il prodotto non viene commercializzato.

Essi sono presentati all'AIFA secondo la periodicità prevista per ogni prodotto ed in formato elettronico (CD). Nell'anno 2005 all'Ufficio di Farmacovigilanza sono stati inviati poco più di 1.250 PSUR.

Il Rinnovo della autorizzazione all'immissione in commercio

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 beneficio/rischio sulla base dei dati di farmacovigilanza, degli studi clinici e della letteratura scientifica, allegando l'elenco di tutte le modifiche dell'autorizzazione originale autorizzate dal Ministero della sanità/AIFA o, comunque, approvate ai sensi dell'articolo 12-bis, comma 4, nonché un rapporto dettagliato dei casi di presunte reazioni avverse.

L'azienda presenta, novanta giorni prima della scadenza del termine di rinnovo, un rapporto quinquennale che tiene conto di quanto sopra descritto. E' evidente che l'analisi del profilo globale di sicurezza rappresenta un passo importante del processo di rinnovo.

In assenza del rapporto, che deve essere corredato di una idonea valutazione scientifica e dei dati relativi alle vendite, non può avere luogo il rinnovo.

Decorsi novanta giorni dalla presentazione della domanda senza che all'AIFA abbia comunicato all'interessato le sue motivate determinazioni, il rinnovo si intende accordato.

Nel 2005 l'intera attività collegata al rinnovo delle AIC è stata svolta dall'Ufficio di Farmacovigilanza. Complessivamente sono arrivate circa 2800 domande di Rinnovo AIC corrispondenti a circa 7.350 confezioni di specialità medicinali di cui circa 2.150 confezioni sospese.

Recepimento del Codice Comunitario

Nel corso dell'anno 2005 l'ufficio ha collaborato alla stesura della bozza del decreto legislativo di recepimento del codice comunitario (direttiva 2001/83 CE), per la parte di competenza, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 21 giugno 2006.

Determinazioni di modifica stampati

Nel corso dell'anno 2005 sono state predisposte dall'Ufficio e successivamente pubblicate in GU 12

Determinazioni di modifica degli stampati (tabella 4)

Tabella 4. Determinazioni di modifica stampati

	DATA DELLA DETERMINAZIONE	INTESTAZIONE DETERMINAZIONE	DATA PUBBLICAZIONE G.U.
1	13/01/2005	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI KETOTIFENE (ATC R06AX)	26/01/2005
2	14/01/2005	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI ACIDO NIFLUMICO O MORMIFLUMATO AD USO SISTEMICO	26/01/2005
3	22/02/2005	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI PRINCIPI ATTIVI CHE SONO CLASSIFICABILI NEL GRUPPO TERAPEUTICO PRINCIPALE DEGLI ANTIEPILETTICI (ATC N03A)	07/03/2005
4	22/02/2005 (a firma del direttore generale)	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI NIMESULIDE NIMESULIDE/BETA-CICLODESTRINA, PER USO SISTEMICO E PER USO TOPICO	07/03/2005
5	05/07/2005	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI PRINCIPIO ATTIVO CALCIPOTRIOLO	14/07/2005
6	19/09/2005	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI APPARTENENTI ALLA CATEGORIA DEGLI ANTIDEPRESSIVI TRICICLI	
7	20/10/2005	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI FLUOXETINA, FLUVOXAMINA, SERTRALINA, PAROXETINA, CITALOPRAM, ESCITALOPRAM, VENLAFAXINA, MIANSERINA, MILNACIPRAN, REBOXETINA E MIRTAZAPINA	27/10/2005
8	28/10/2005	MODALITA' DI PRESCRIZIONE DISPENSAZIONE E DISTRIBUZIONE DI MEDICINALI CONTENENTI ISOTRETINOINA AD USO SISTEMICO ED IMPLEMENTAZIONE DI UN PROGRAMMA DI PREVENZIONE DEL RISCHIO TERATOGENO.	09/11/2005
9	23/11/2005	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI IL PRINCIPIO ATTIVO RISPERIDONE	12/12/2005
10	23/11/2005	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI CLORPROMAZINA, LEVOMEPROMAZINA, PROMAZINA, DIXIRAZINA, FLUFENAZINA, PERFENAZINA, TRIFLUOPERAZINA, PROCLORPERAZINA, PERICIAZINA, ALOPERIDOLO, PIPAMPERONE, BROMPERIDOLO, DROPERIDOLO, BENPERIDOLO, ZUCLOPENTIXOLO, PIMOZIDE, CLOZAPINA, QUETIAPINA, SULPIRIDE, SULTOPRIDE, TIAPRIDE, AMISULPRIDE, VERALIPRIDE, LEVOSULPRIDE, RISPERIDONE, CLOTIAPINA.	12/12/2005
11	29/11/2005	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI APPARTENENTI ALLA CATEGORIA DEGLI FANS NON SELETTIVI (diclofenac, etodolac, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, meloxicam, nabumetone, naprossene, nimesulide e piroxicam)	20/12/2005
12	29/11/2005	MODIFICA DEGLI STAMPATI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI PAROXETINA	20/12/2005

Il Sistema di qualità

Accanto alle modifiche concettuali e strumentali anche l'operatività dell'Ufficio Farmacovigilanza ha subito delle modifiche evolutive. L'Ufficio si è infatti dotato di procedure operative standard pubblicate nel Sistema di Qualità dell'AIFA.

Ha partecipato attivamente anche con la predisposizione di un rapporto specifico all'indagine sponsorizzata dalla Commissione Europea Assessment of the Community System of Pharmacovigilance ed ha collaborato all'operazione di Benckmarking.

ATTIVITÀ DI COLLABORAZIONE CON I RESPONSABILI DI FARMACOVIGILANZA E I CENTRI REGIONALI

Sono oramai trascorsi tre anni dalla pubblicazione del decreto legislativo 95/2003 (aprile 2003), con il quale si proponeva di dare un forte impulso alla farmacovigilanza in Italia, soprattutto stimolando la partecipazione di tutti gli operatori sanitari coinvolti a livello territoriale

Per coordinare e incoraggiare la farmacovigilanza in tutti i suoi aspetti è stata creata la figura di riferimento del Responsabile di farmacovigilanza a cui sono stati affidati compiti sia regolatori che culturali.

La RNF permette di poter interagire e dialogare con tutti i Responsabili di farmacovigilanza sul territorio. Infatti tramite il servizio di posta elettronica interno alla RNF è possibile comunicare in tempo reale tutte le informazioni rilevanti, quali Note Informative Importanti, o aggiornare gli operatori sanitari italiani rispetto a progetti di farmacovigilanza attiva promossi dall'AIFA, e ricevere quesiti o proponenti dal territorio diretti centralmente all'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA.

Attualmente la rete collega oltre 1000 utenze, con diverso profilo di accesso, ripartite tra regioni, strutture sanitarie ed aziende farmaceutiche, così come riportato nella tabella 5:

Tabella 5

	Abilitati al 24 luglio 2006
Regioni	<u>21</u>
A.S.L.	<u>210</u>
Aziende Ospedaliere	<u>117</u>
I.R.C.C.S.	<u>38</u>
Aziende Farmaceutiche	<u>675</u>
Totale	<u>1061</u>

Il numero dei Responsabili di Farmacovigilanza è abbastanza elevato e questo se da una parte questo rappresenta un vantaggio poiché in questo modo è assicurata un'un'ampia penetrazione della farmacovigilanza nel territorio è anche vero che dall'altra ciò presenta difficoltà per quanto concerne le possibilità di un adeguato aggiornamento sui progressi della materia come ad esempio sui metodi e gli strumenti di codifica.

Da più parti si è quindi sviluppata l'esigenza di un confronto e di una rivalutazione dell'attuale sistema. Nel 2005 si sono svolte diverse riunioni tra AIFA, Regioni, Centri Regionali di FV, Sottocommissione di FV ed Istituto Superiore di Sanità finalizzate alla progettazione di un nuovo sistema di FV nazionale che, senza rinunciare alle risorse ed alle esperienze acquisite, porti a migliorare le attività attraverso:

- un coinvolgimento più attivo ed istituzionalmente definito dei Centri di FV Regionali

- la definizione di modalità e contenuti formativi uniformi su tutto il territorio nazionale
- lo sviluppo ed il monitoraggio dei progetti di FV attiva anche tramite la creazione di anagrafe nazionale degli stessi

E' stato quindi elaborato un documento (Progetto di riorganizzazione della Farmacovigilanza in Italia - **Documento di posizione**) condiviso da tutti i partecipanti al dibattito per un successivo esame da parte della Conferenza Stato Regioni.

L'ATTIVITÀ DI FORMAZIONE

L'attività di formazione nel settore di FV per gli utenti coinvolti è continuata nel corso dell'anno 2005.

Iniziative di formazione sulla farmacovigilanza organizzate a livello locale, hanno visto in molti casi la partecipazione del personale dell'Ufficio di FV in qualità di relatore.

Nel dettaglio sono stati organizzati:

- Due incontri con Farindustria in data 27 aprile e 3 dicembre.

In questi incontri sono state esaminate problematiche relative alla gestione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (inserimento delle schede, congruità dei dati, *follow-up*, filtri, messaggi di posta elettronica, gestione PSUR e schede CIOMS, e vari interventi di carattere tecnico), alle modifiche implementate e da implementare alla Rete, al collegamento di *Eudravigilance* e all'introduzione del dizionario MedDRA.

- Un corso con accreditamento ECM (educazione continua in medicina) dedicato ai Responsabili di farmacovigilanza delle strutture periferiche (ASL, AO, IRCCS) tenutosi a Roma il 24 settembre.

A questo corso hanno partecipato 170 Responsabili; dai questionari di gradimento è emerso l'esigenza di effettuare con maggiore frequenza questi incontri, poiché essi servono sia come stimolo ad approfondire determinati aspetti dell'attività di farmacovigilanza, ma offrono anche la possibilità di un confronto tra operatori che operano in realtà diverse.

- Un incontro con i Responsabili di Farmacovigilanza delle Regioni e delle Province Autonome, tenutosi a Roma il 20 dicembre. A questo incontro hanno partecipato 16 responsabili Regionali e si è discusso dei seguenti argomenti:

- Modifiche di rete
- Monitoraggio intensivo
- Confronto delle esperienze condotte a livello regionale per la farmacovigilanza con particolare riferimento alla realizzazione di Centri Regionali di Farmacovigilanza.

Da questo incontro è emersa l'esigenza di estendere la partecipazione alle riunioni di coordinamento AIFA, Regioni ed ISS, anche agli operatori rappresentanti dei vari centri di riferimento, affinché ognuno contribuisca ai lavori con la propria esperienza e competenza.

Tabella 7

Titolo	Luogo	Data
Corso di farmacovigilanza per farmacisti presso l'Università di Siena	Siena	3-4/2/2005
La Farmacovigilanza nella pratica medica	Catania	12/2/2005
La Farmacovigilanza nella pratica medica	Roma	26/2/2005

2° Congresso Nazionale AGE su “Strategie diagnostico-terapeutiche del geriatra territoriale per un successful aging	Napoli	30/3-2/4/2005
La Farmacovigilanza nella pratica medica	Firenze	16/4/2005
Attualità e prospettive delle vaccinazioni IV incontro nazionale di formazione	Monte Porzio Catone (Roma)	17/5/2005
GIOMASP Giornate Molisane di Aggiornamento in Sanità Pubblica	Termoli (CB)	27-28/5/2005
Seminario Farmindustria/SSFA con la partecipazione dell’AIFA	Roma	6/7/2005
Congresso SIFO: Il rischio clinico, problemi, strumenti e priorità per la sicurezza dei pazienti	Catania	19-22/10/2005
Aspetti clinici e medico-legali dell’errore terapeutico	Catania	27/10/2005
Il trattamento con l’ormone somatotropo in Italia	Roma -ISS	28/10/2005
Farmacovigilanza: quadro dei ruoli, esperienze ed aggiornamenti	Milano	10/11/2005

L’Ufficio ha inoltre partecipato, in qualità di relatore, al MASTER in discipline regolatorie dell’Università degli Studi di Catania.

Altro aspetto da tenere in considerazione è la consulenza, in materia di farmacovigilanza, che viene fornita quotidianamente a diverse tipologie di utenti come per es. a responsabili di farmacovigilanza, medici, cittadini, Procura della Repubblica, etc.

L'ATTIVITÀ DI COMUNICAZIONE A OPERATORI SANITARI E CITTADINI

Anche la diffusione delle informazioni sulla sicurezza dei farmaci, la “comunicazione del rischio è una parte integrante dell’attività di farmacovigilanza. I mezzi di diffusione dell’informazione sono stati:

Note Informative Importanti

Le Note Informative Importanti sono state regolarmente pubblicate sul sito internet dell’AIFA, che rappresenta un prezioso strumento di aggiornamento sul corretto atteggiamento prescrittivo e sul profilo di rischio dei medicinali. Nel caso di argomenti di particolare rilevanza e/o specificità le note sono state anche inviate per posta direttamente agli operatori sanitari sotto forma di *Dear Doctor Letter* (DDL). Per la diffusione di tali informazioni è stato costantemente utilizzato anche il sistema di posta elettronica della Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Le Note Informative realizzate nell’anno 2005 sono state le seguenti:

- Morupar
- Farmaci a base di Paroxetina
- Reminyl®
- Fattore VIII
- FANS – farmaci antinfiammatori non steroidei non selettivi
- Hexavac – disposto, in via cautelativa, il ritiro dal commercio
- FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei non selettivi
- COX 2, concluso il processo di revisione dei farmaci cox 2 inibitori
- Antidepressivi nei bambini e negli adolescenti: raccomandazioni dell'emea
- COX 2, ritirato dal commercio il bextra (valdecxib)
- COX 2, sospensione d'uso del farmaco bextra
- Abilify
- Glivec
- Terapia combinata con didanosina e tenofovir
- COX 2 inibitori
- Melleril®
- COX 2, aifa adotta misure a tutela salute cittadini
- Aggiornamento dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo
- Haemate p 1000 (fattore VIII)

La maggior parte di queste sono state realizzate per comunicare la modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto in seguito a problemi di sicurezza.

Bollettino di Informazione sui Farmaci (Bif)

Gli argomenti di Farmacovigilanza trovano inoltre spazio nel BIF che periodicamente viene inviato a tutti gli operatori sanitari (circa 300.000).

Farmacovigilanza News

Nell'anno 2005 è continuata l'attività editoriale di *Farmacovigilanza News*, il bimestrale dell'AIFA esclusivamente dedicato alla Farmacovigilanza.

La Newsletter di Farmacovigilanza è un utile strumento di disseminazione di importanti informazioni sulla sicurezza dei medicinali con lo scopo principale di dare una corretta ed obiettiva informazione scientifica.

La realizzazione di *Farmacovigilanza News* vede coinvolti tre uffici dell'AIFA: quello di Farmacovigilanza, della Sperimentazione Clinica e dell'Informazione. Ciascuna tematica è dunque trattata da un triplice punto di vista, ed il tentativo è quello di offrire una panoramica che possa davvero aiutare chi opera sul territorio e sui pazienti ad adottare il comportamento più adatto per un corretto approccio terapeutico.

I numeri di *Farmacovigilanza News* sono inviati ai Responsabili di Farmacovigilanza delle Strutture pubbliche sanitarie (circa 350) registrati alla Rete Nazionale che provvedono successivamente alla diffusione agli operatori sanitari della propria struttura. Ad ogni Responsabile vengono inviate 50 copie per ogni numero.

Alla rivista Farmacovigilanza News è stata dedicata una pagina sul sito web dell'AIFA all'interno della sezione dedicata all'Informazione sui farmaci, pertanto tutti i numeri pubblicati sono facilmente accessibili a tutti gli utenti interessati.

I principali argomenti trattati nel corso dell'anno 2005 sono stati i seguenti: i farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo, le reazioni avverse alle erbe medicinali e l'analisi delle segnalazioni di sospette ADR dell'anno 2004.

STUDI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA

Il monitoraggio delle segnalazioni di sospette reazioni avverse non è l'unico strumento utilizzato nel post-marketing per valutare la sicurezza dei prodotti.

A completamento dell'attività di farmacovigilanza passiva sono stati avviati diversi studi che hanno coinvolto soprattutto farmaci di particolare importanza clinico-sociale; tali studi erano finalizzati a:

- migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione trattata
- valutare la appropriatezza
- migliorare la definizione dei profili di tollerabilità
- identificare variabili predittive per la ottimizzazione del profilo di efficacia

La Farmacovigilanza è stata una degli argomenti principali dei bandi sulla ricerca indipendente finanziati dall'AIFA. La realizzazione di questi bandi è stata possibile grazie all'istituzione di un fondo alimentato dal contributo pari al 5% delle spese promozionali effettuate dalle aziende farmaceutiche. Si è trattato di un'iniziativa innovativa che, seppure limitata rispetto al complesso degli investimenti nel campo della ricerca biomedica, rappresenta un investimento di rilievo nelle aree interessate dai bandi.

Agli studi di farmacovigilanza attiva ed appropriatezza d'uso è stata dedicata buona parte di tali finanziamenti. In particolare in tema di farmacovigilanza i bandi dell'anno 2005 hanno riguardato i seguenti argomenti:

1. Valutazione e confronto della sicurezza nell'utilizzo dei nuovi farmaci anti-TNF.
2. Valutazione dell'appropriatezza e degli esiti delle terapie con interferone e/o altri farmaci antivirali nella epatite C, con particolare riferimento all'impiego nella pratica clinica corrente.
3. Valutazione dell'impiego "off-label" di farmaci antitumorali e dell'appropriatezza d'uso di nuovi farmaci con particolare riferimento al monitoraggio degli effetti a lungo termine.
4. Farmacovigilanza attiva sull'impiego del metilfenidato e di altri trattamenti farmacologici per la terapia della sindrome da iperattività con deficit di attenzione nel bambino.
5. Trattamento farmacologico dell'epilessia con particolare riferimento ai casi di resistenza.
6. Sorveglianza epidemiologica per l'ottimizzazione di terapie farmacologiche in psichiatria riguardo a trattamenti antidepressivi e antipsicotici.
7. Valutazione di trasferibilità e di esito dell'utilizzo delle carte di rischio cardiovascolare in medicina generale.
8. Valutazione di efficacia e di impatto di interventi di miglioramento della pratica prescrittiva basata su esplicite strategie di governo clinico in aree terapeutiche con forte bisogno di continuità assistenziale.
9. Valutazione di impatto di strategie educativo-informative sull'uso di farmaci rivolte a specifiche categorie di pazienti.
10. Valutazione della corrispondenza tra conoscenze scientifiche e utilizzo nella pratica clinica dei trattamenti nelle allergopatie respiratorie.

Nell'anno 2005 all'AIFA sono state presentate 172 lettere di intenti per la realizzazione di studi di farmacovigilanza attiva e di questi 21 (12%) hanno beneficiato dei finanziamenti dei bandi sulla ricerca indipendente dell'AIFA

CONCLUSIONI

In questi ultimi anni sono stati realizzati grandi passi in avanti nel settore della farmacovigilanza. L'impegno e il lavoro svolti dall'AIFA nel potenziamento della Farmacovigilanza sono incontestabili.

Importanti cambiamenti legislativi a livello nazionale e comunitario hanno rappresentato un passaggio fondamentale per il rilancio della farmacovigilanza come attività estremamente utile per la tutela della salute pubblica. Grandi sforzi sono stati fatti anche dal punto di vista culturale investendo sia nel processo di comunicazione delle informazioni che nella formazione di tutti gli utenti coinvolti.

Se dall'analisi dei dati degli ultimi anni emerge un basso numero di segnalazioni e di medici che inviano segnalazioni (problema comunque non solo italiano perché ciò si verifica anche in altri paesi dove tradizionalmente esiste una maggiore sensibilità verso la segnalazione stessa), un aspetto positivo è il miglioramento della qualità delle segnalazioni sia per quanto riguarda una maggiore completezza delle informazioni, sia per una maggiore aderenza ad alcuni criteri internazionalmente adottati come per esempio quello della gravità: nel 2001 in oltre il 48% delle segnalazioni la gravità non era definita contro il 6% rilevato nel 2005. L'aspetto qualitativo riveste grande importanza nel processo della generazione di un segnale di allarme poiché maggiori sono le informazioni contenute in una segnalazione tanto più accurata sarà la sua valutazione e le eventuali azioni che ne derivano.

I diversi studi di Farmacovigilanza attiva messi in campo testimoniano l'impegno del Ministero della Salute/AIFA ad incentivare la raccolta di dati relativi a nuove terapie disponibili. I progetti Cronos, Antares e Improve hanno segnato il nuovo approccio del Ministero della Salute/AIFA alla Farmacovigilanza. Tali studi oltre ad approfondire l'aspetto della sicurezza ed appropriatezza d'uso dei farmaci, sono essenziali all'aggiornamento scientifico ed al coinvolgimento in attività di farmacovigilanza di tutti gli operatori sanitari operanti sul territorio, e possono diventare di estrema utilità anche nelle fasi valutative di eventuali decisioni regolatorie.

L'attivazione dello strumento informatico della Rete Nazionale di Farmacovigilanza ha permesso di creare una rete collaborativa tra l'AIFA ed i Responsabili territoriali; tale collaborazione dovrebbe permettere una ottimizzazione delle attività di Farmacovigilanza, dalla raccolta delle segnalazioni spontanee di ADR alla comunicazione delle nuove evidenze inerenti la sicurezza dei farmaci.

Un'altra importante riflessione da fare è la poca rilevanza culturale che la classe medica riserva all'attività farmacovigilanza. Numerose sono le attività intraprese per renderla più partecipe e più attiva nei confronti del processo di sorveglianza delle reazioni avverse da farmaci. Occorre però compiere ulteriori sforzi ed investire maggiori risorse per fare della Farmacovigilanza una delle componenti importanti della cultura della nostra classe medica. E' auspicabile che la Farmacovigilanza trovi spazio negli insegnamenti dei corsi di laurea per medici e farmacisti e abbia maggiore peso nei corsi di aggiornamento post-laurea, in quanto la corretta impostazione culturale di attenzione alla farmacovigilanza può essere più proficua se avviata nella fase precoce della formazione accademica.