

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 2006

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 2006 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 dell'OMS per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala. In particolare è andata a regime la trasmissione giornaliera delle segnalazioni alla banca dati europea di eudravigilance, e quella trimestrale al Centro OMS di Uppsala, riprendendo dopo molti anni la collaborazione con questo Centro.,

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci sono aumentate rispetto all'anno precedente, con un incremento marcato nelle regioni che hanno attivato o potenziato il centro di riferimento regionale per la farmacovigilanza. Questo dato è particolarmente positivo, visto il trend in calo delle segnalazioni in tutti i paesi europei, e quello italiano dal 2001 al 2005. E' anche riscontrabile un miglioramento qualitativo del reporting con maggior completezza delle informazioni inclusa una maggiore frequenza degli aggiornamenti dei follow up.

La costante attività di monitoraggio delle segnalazioni spontanee ha permesso di evidenziare per un vaccino utilizzato contro morbillo parotite e rosolia, il Morupar, un segnale di maggiore allergenicità, che ha portato all'adozione di misure regolatorie per cui è stato ritirato dal commercio il 16 marzo 2006.

Nel mese di dicembre una delegazione dell'OMS ha effettuato una visita per valutare il sistema italiano in relazione alla produzione, controllo, sperimentazione e sorveglianza post-marketing dei vaccini. La valutazione sul sistema di sorveglianza post-marketing è stata positiva con vivo apprezzamento dell'organizzazione in generale e della rete nazionale di FV in particolare.

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, in particolare il basso livello delle segnalazioni spontanee, la competenza e la disponibilità dei responsabili di farmacovigilanza, spesso oberati da moltissimi incarichi, lo scarso interesse dimostrato dai direttori Generali di ASL e Aziende Ospedaliere.

Un punto fondamentale è che la farmacovigilanza non viene percepita come una attività di sanità pubblica, per cui solo in rarissime situazioni le strutture sanitarie hanno effettuato un investimento in termini di risorse umane, di strumenti e di formazione

Dove invece le risorse sono state potenziate a livello di singola struttura o di Centro di riferimento regionale per la farmacovigilanza, (vedi gli esempi di Toscana e Lombardia), l'incremento delle segnalazioni è stato evidente.

Inoltre il codice comunitario (D.Lgs 219/2006) ha allargato l'ambito di attività per la farmacovigilanza con l'introduzione di nuovi compiti quali quelli connessi alla valutazione del risk management plan anche in fase pre registrativa, alle ispezioni di farmacovigilanza alle aziende ed alla maggiore trasparenza delle informazioni sulle reazioni avverse ai pazienti.

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).

Per far fronte all'assolvimento dei nuovi obblighi un'intensa attività è stata svolta dall'ufficio di Farmacovigilanza con gli altri uffici dell'AIFA e con rappresentanti dell'industria per approfondire le modalità operative più adeguate, mentre per quanto riguarda il miglioramento del sistema nazionale di monitoraggio delle segnalazioni spontanee nel 2006 l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA ha avuto alcuni incontri con le Regioni, con i Centri Regionali con l'ISS, nei quali sono stati messi a punto e implementati metodi statistici per l'identificazione di nuovi segnali..

La collaborazione a livello europeo e dell'OMS, l'aumento delle incombenze a livello nazionale richiedono, da parte dell'AIFA e in particolare dall'Ufficio di Farmacovigilanza una sempre maggiore competenza scientifica per far fronte alle diverse esigenze. A questo scopo è stato elaborato un piano di formazione del personale dell'Ufficio, di quello dei Centri regionali e dei responsabili locali della Farmacovigilanza, che proseguirà nei prossimi anni.

Una ulteriore spinta a definire strategie d'azione per la farmacovigilanza è infine emersa dalla legge finanziaria 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.

Il 2006 deve quindi essere considerato come un anno di transizione in cui per effetto:

1. dell'esperienza e delle esigenze maturate,
2. di un maggior coinvolgimento delle parti interessate alle reazioni avverse (da considerare anche la previsione di una maggiore trasparenza per i pazienti)
3. della normativa cambiata

senza tralasciare la quotidianità e le emergenze, sono state poste le basi di alcuni cambiamenti in farmacovigilanza che potranno realizzarsi nel tempo e con la collaborazione delle diverse parti interessate.

Va comunque sottolineato che le attività del 2006 sono state completate pur con un organico per la farmacovigilanza che, sulla base dell'inchiesta del 2005 a livello europeo, è risultato ai limiti minimi.

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 2006.

Nel corso del 2006 sono stati pubblicati i risultati di una inchiesta svolta dalla Fraunhofer ISI sulle strutture di Farmacovigilanza dei paesi dell'Unione Europea (assessment of the European Community System of Pharmacovigilance, 25 January 2006). I dati, riportati alla popolazione, sono espressi nella tabella sottostante:

Table 0.1. Total national staff for PhV per capita

	PhV staff NCA¹ [FTE per million capita]	PhV staff NCA+RC² [FTE per million capita]
Minimum	0.2	0.2
Median	0.772	1.183
Maximum	4.6	4.6

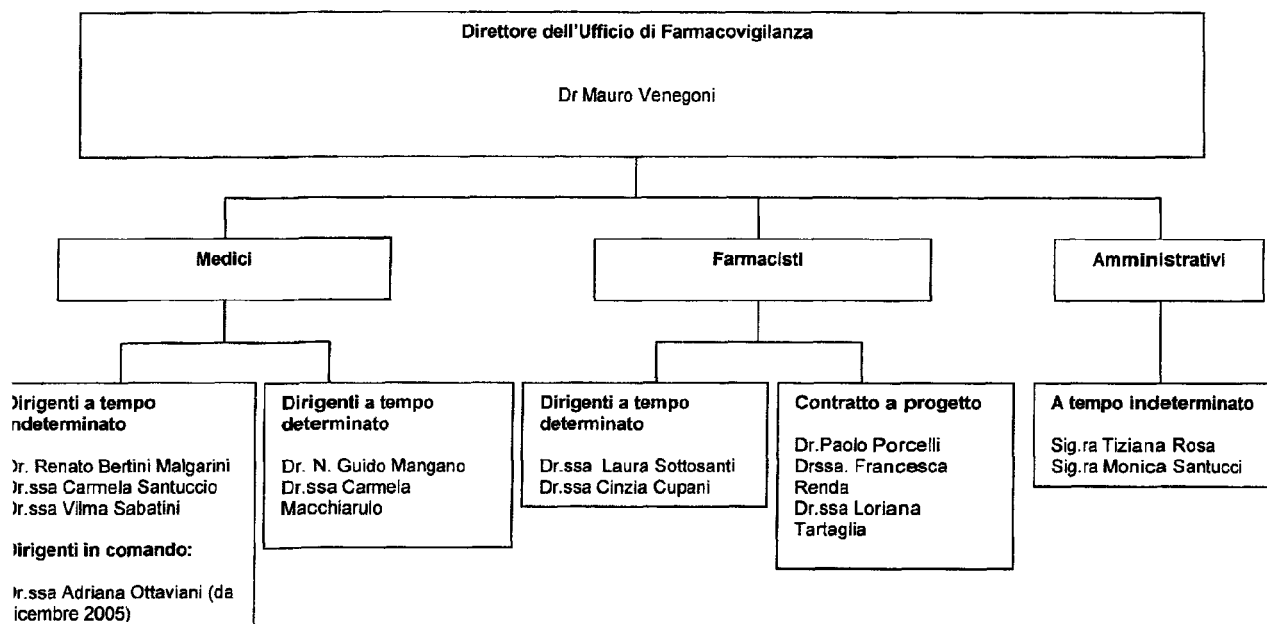
Staff for pharmacovigilance, scientific and administrative.

Source: Fraunhofer ISI 2005

Da questa tabella si può vedere che l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA con 12 persone, si colloca nel range minimo dell'Unione Europea. Secondo la mediana, la dotazione dell'Ufficio dovrebbe essere di oltre 40 persone, come già paesi con la stessa popolazione dell'Italia, come Francia e Regno Unito, hanno.

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 con l'obiettivo di creare una continuità tra il mondo della pediatria e l'attività regolatoria nazionale ed

internazionale anche in considerazione dell'entrata in vigore del Regolamento Europeo sui farmaci pediatrici

- 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

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

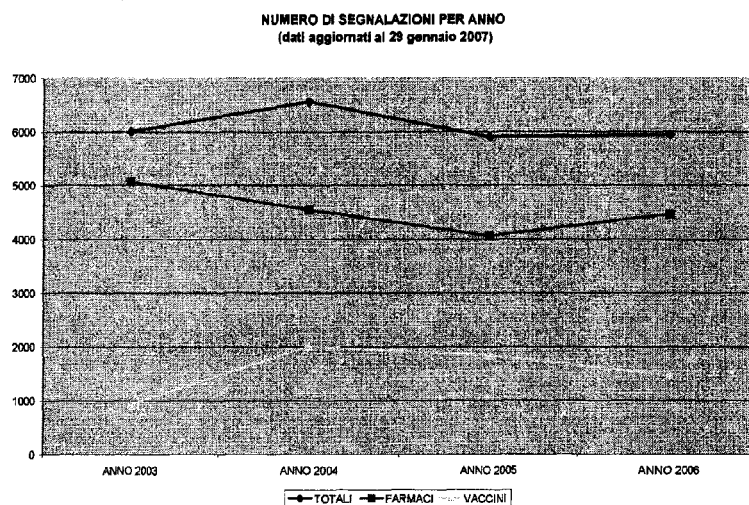
Segnalazioni di sospette ADR in Italia

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 2006, sono 6389 e corrispondono a un tasso di segnalazione di 10,87 per 100.000 abitanti in aumento rispetto al valore del 9,8 registrato nel 2005.

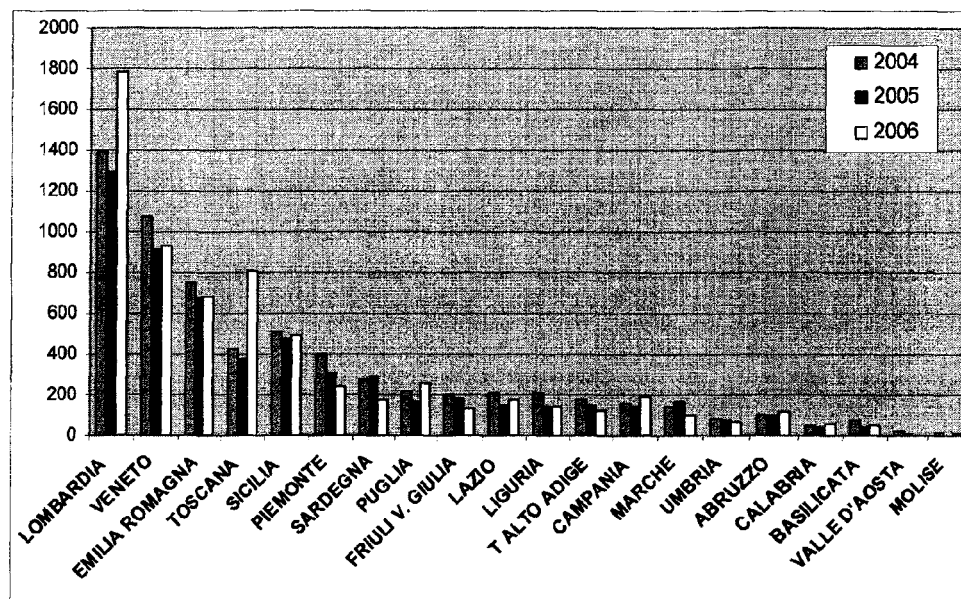
L'andamento delle segnalazioni segna quindi un trend in aumento nel 2006 soprattutto per quanto riguarda le reazioni avverse a farmaci, in riduzione invece le segnalazioni a vaccini che costituiscono circa il 26% contro il 30% dell'anno precedente. (Grafico 1).

Grafico 1



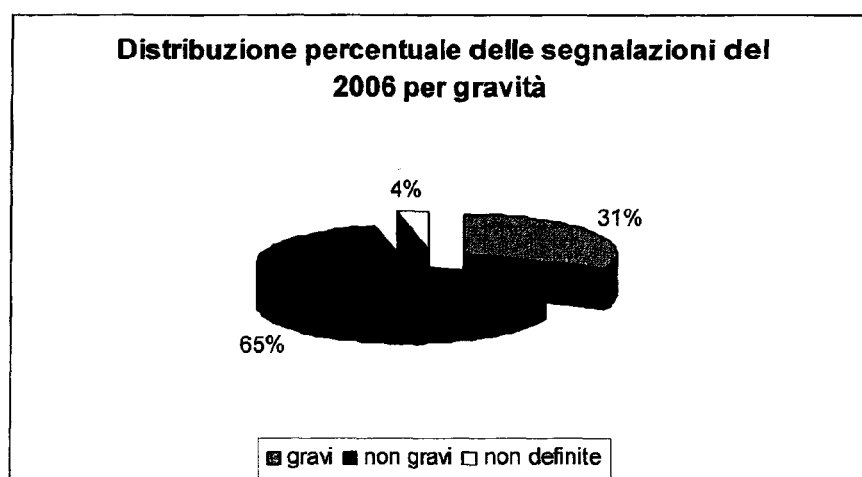
Il tasso di segnalazione per 100.000 abitanti rimane, per tutte le regioni, ancora al di sotto del gold standard di 30 segnalazioni/100.000 abitanti raccomandato dall'OMS. Da registrare comunque un incremento del tasso di segnalazioni in particolare in Lombardia ed in Toscana, nelle regioni che hanno potenziato o attivato i centri regionali per la farmacovigilanza.

Grafico 2



Per quanto riguarda la tipologia di reazioni segnalate circa il 31% sono state definite gravi in accordo alla definizione di gravità riportata nel D.Lgv 219/2006, il 65% non gravi e nel 3,5% la gravità non è stata definita. Grafico 3

Grafico 3



Questo dato, ulteriormente riducibile, testimonia comunque un miglioramento del reporting se si considera che negli anni precedenti questa informazione arrivava a mancare in oltre il 48% delle

schede. Inoltre è stato possibile osservare anche una maggiore accuratezza e completezza dei dati riportati nelle schede inserite (anche in termini di follow-up) e ciò è dovuto essenzialmente all'attività dei responsabili di farmacovigilanza locali che prima di procedere all'inserimento verificano la completezza dell'informazione e ove manchino i dati li richiedono al segnalatore.

In merito ai segnalatori va detto che nel 2006 è stato registrato un progressivo calo rispetto agli anni precedenti delle segnalazioni provenienti dai Medici di Medicina Generale (21,5%), in misura minore sono diminuite pure le segnalazioni provenienti dagli specialisti e dai pediatri di libera scelta, in aumento quelle dei medici ospedalieri 45,1% e dei farmacisti 4,9%.

Il "segnalatore" è una risorsa fondamentale per la farmacovigilanza sulla quale occorre investire a tutti i livelli, in particolare negli ultimi anni le iniziative di formazione sono state limitate ad alcune categorie di operatori professionali (es. ai farmacisti e, con un minor numero di eventi ai medici), praticamente inesistenti le iniziative in questo campo per i pediatri o per gli infermieri

Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini

I vaccini sono soggetti ad una sorta di sorveglianza speciale per vari motivi: si somministrano a soggetti sani, nella maggior parte dei casi a bambini sani, la percezione del rischio della malattia contro cui viene vaccinato il soggetto è sempre minore quanto più si allontana la malattia, diminuisce pertanto l'accettazione di un rischio da vaccino contro un beneficio nei confronti di una malattia sempre più remota. La sorveglianza post marketing dei vaccini non coinvolge solo la farmacovigilanza, ma anche le strutture di prevenzione deputate alla corretta e sicura implementazione dei programmi vaccinali. Per i vaccini è previsto che vengano segnalate tutte le reazioni osservate anche se non gravi ed attese per lo specifico vaccino perché oltre a mettere in evidenza problemi di sicurezza le segnalazioni potrebbero consentire di identificare problemi dei programmi di vaccinazione in corso. Nonostante tutto nel 2006 è stata registrata una riduzione del numero delle segnalazioni, che potrebbe essere considerata come una spia di abbassamento del livello di guardia da parte degli operatori sanitari su cui richiamare l'attenzione, anche se l'analisi delle segnalazioni ricevute fornisce comunque un quadro rassicurante sia sulla sicurezza dei vaccini usati che sulle attività di sorveglianza espletate ai vari livelli. In particolare i casi gravi di reazione avversa a seguito di una vaccinazione sono molto rari, se si considerano tassi di segnalazione per le dosi vendute. Molto spesso inoltre la valutazione effettuata sul caso segnalato permette di evidenziare solo una relazione temporale e non causale tra vaccino ed evento.

L'analisi effettuata sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini insorte nel 2006 è stata pubblicata nel numero 1 del Bollettino di Informazione sui Farmaci

Segnalazioni dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Nell'anno 2006 l'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo 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. Per alcuni dei farmaci inseriti nel primo elenco pubblicato, la valutazione dei dati di esposizione e di sicurezza ha permesso la loro rimozione dal monitoraggio intensivo.

Nel 2006 le segnalazioni di sospette reazioni avverse di farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo sono state più di 700, circa 11 % del totale.

_Segnalazioni di Reazioni avverse alle Erbe Medicinali

E' sempre più diffuso il ricorso, da parte della popolazione, a prodotti erboristici, integratori, dietetici etc che possono provocare reazioni avverse o aumentarne le possibilità di insorgenza per interazione con farmaci assunti contestualmente dai pazienti.

L'Istituto Superiore di Sanità nel 2002 aveva attivato un studio pilota per la sorveglianza da reazioni avverse ad erbe medicinali che possono essere segnalate attraverso una scheda ad hoc scaricabile dal sito dell'ISS. Tali segnalazioni 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'ISS e l'AIFA che provvede, nei casi necessari all'attivazione di misure regolatorie direttamente per le proprie competenze o indirettamente interessando il Ministero della Salute ed in particolare la DG alimenti o la DG Farmaci a seconda del tipo di prodotto segnalato sospettato di aver causato la reazione.

Nel 2006 tale collaborazione si è consolidata ed è stata spesso integrata dal contributo del Centro antiveleni di Milano. Complessivamente sono state segnalate 58 casi di reazioni avverse con insorgenza nel 2006, tali reazioni sono riferite a prodotti erboristici , integratori , omeopatici ed in rari casi a prodotti ayurvedici. In 35 casi (60%) la reazione è stata grave, 30 pazienti sono stati ospedalizzati, in 4 casi è stato indicato pericolo di vita e in un caso invalidità permanente.

Nel 2006 è stato inoltre realizzato dall'ISS il primo Corso di riconoscimento e segnalazioni di reazioni avverse da prodotti di origine naturale, al quale, parte del personale dell'Ufficio di FV, ha partecipato come relatore

L'esperienza acquisita in questi anni rende evidente la necessità

1. di dover intervenire a tutela della salute pubblica per monitorare ed informare sulle reazioni avverse da prodotti erboristici e da integratori alimentari
2. di provvedere all'adozione di misure che riducano i potenziali pericoli per gli utilizzatori e contestualmente li rendano edotti sui possibili rischi derivanti da un uso incontrollato di tali sostanze

E' auspicabile la formalizzazione e realizzazione di un sistema di monitoraggio per le segnalazioni di reazioni avverse alle erbe medicinali, con le diverse istituzioni coinvolte.

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.

Per quanto riguarda i vaccini anche la Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute ha una abilitazione all'accesso delle segnalazioni relative a questi prodotti.

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 ad hoc di posta 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) che alla data del 20 febbraio 2007 risultavano:

Regioni	22
ASL	207
Aziende Ospedaliere	114
IRCCS	39
Aziende Farmaceutiche	695
Totale	1077

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.

Al fine di facilitare la trasmissione delle segnalazioni spontanee da parte degli operatori sanitari è stato pubblicato sul sito dell'AIFA un elenco completo con gli indirizzi dei responsabili di farmacovigilanza.

Inoltre nel 2006 sono state apportate alcune modifiche alla rete nazionale per consentire l'accesso con profilo specifico ai centri di riferimento regionali per la farmacovigilanza al fine di provvedere al controllo di qualità della codifica dei dati, fornire supporto alle strutture sanitarie della regione e partecipare all' analisi dei segnali emergenti dalla rete nazionale. Una ulteriore modifica è stata quella di consentire il salvataggio e la visualizzazione delle diverse versioni delle schede di segnalazione pre e post aggiornamento.