

SENATO DELLA REPUBBLICA
XVII LEGISLATURA

Doc. CLXXXV
n. 1

RELAZIONE
SULLA FARMACOVIGILANZA

(Anno 2012)

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

**Predisposta dall'Agencia italiana del farmaco
(AIFA)**

**Presentata dal Ministro della salute
(LORENZIN)**

Comunicata alla Presidenza il 2 agosto 2013

RELAZIONE ANNUALE AL PARLAMENTO SULLA VIGILANZA POST MARKETING PER L'ANNO 2012

L'Area Post Marketing dell'AIFA, della quale fanno parte l'Ufficio di Farmacovigilanza, l'Ufficio Qualità dei Prodotti, l'Ufficio per l'informazione medico-scientifica, l'Unità Prevenzione Contraffazione, l'Unità Ispezioni di Farmacovigilanza e l'Unità Centro Informazione indipendente del Farmaco (UCIF) ha come missione la verifica che tutti i medicinali autorizzati siano impiegati in modo sicuro e appropriato, orientando le scelte terapeutiche sulla base delle evidenze scientifiche più accreditate e trasferendo adeguata conoscenza sul farmaco in generale, adeguandosi inoltre agli elementi di modernizzazione informatica; il tutto a tutela della salute dei cittadini.

L'Ufficio di Farmacovigilanza svolge una serie di attività finalizzate alla valutazione continua di tutte le informazioni concernenti la sicurezza dei medicinali in modo da assicurare che tutti i medicinali in commercio abbiano un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione. Gli obiettivi principali delle attività di farmacovigilanza sono: l'identificazione di qualsiasi potenziale segnale di allarme riguardante l'uso dei medicinali, la prevenzione delle reazioni avverse ai medicinali e la promozione dell'uso sicuro ed appropriato dei medicinali mediante informazione puntuale sui benefici e sulla sicurezza dei medicinali agli operatori sanitari e ai pazienti. Le attività che l'Ufficio svolge sono molteplici e coprono molti aspetti del sistema di farmacovigilanza comprendendo la verifica e la valutazione di:

- a) Segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci (ADRs) inviate da operatori sanitari e cittadini;
- b) Analisi dei potenziali segnali di allarme provenienti sia dai dati nazionali che europei;
- c) Risultati dei progetti di farmacovigilanza attiva;
- d) PSURs (Periodic Safety Update Reports);
- e) RMP (Risk Management Plan);
- f) Mancata e/o carente efficacia dei farmaci;
- g) Studi di sicurezza/efficacia effettuati dai titolari AIC.

Alle sopra elencate vanno aggiunte anche attività relative alla comunicazione di tutte le informazioni importanti sugli aspetti di farmacovigilanza al pubblico (cittadini, operatori sanitari, aziende farmaceutiche) e di collaborazione con le autorità regolatorie europee al fine di assicurare un'armonizzazione e globalizzazione dell'intero sistema europeo.

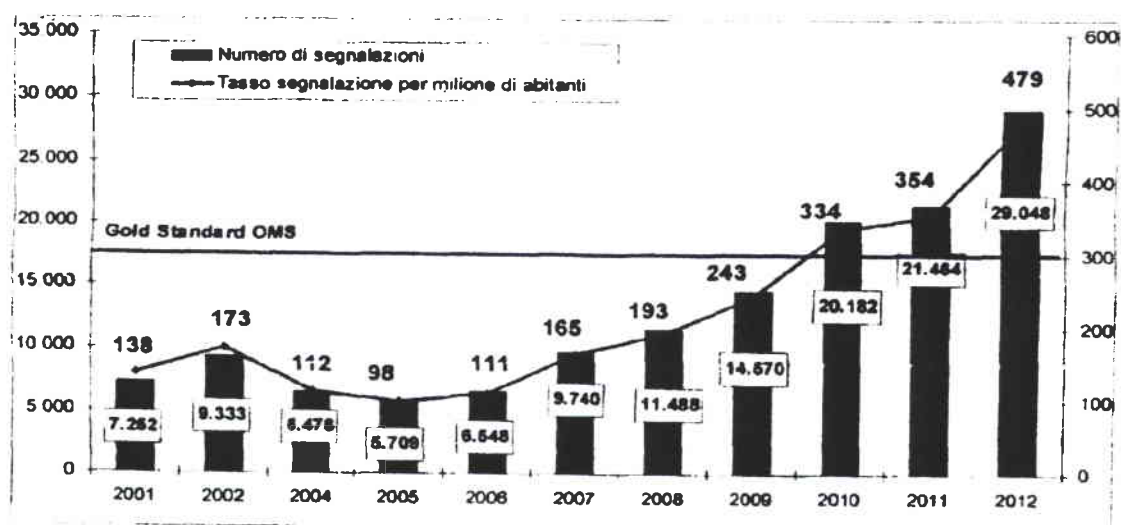
Tra tutte le attività dell'Ufficio di Farmacovigilanza, la più importante, perché su di essa si basano tutte le altre è la raccolta ed analisi delle segnalazioni di ADR.

In Italia le segnalazioni spontanee di ADR sono raccolte e gestite in modo informatizzato attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), attiva dal 2001, che collega tra loro l'AIFA, le strutture sanitarie, le Regioni e le aziende farmaceutiche.

Nella RNF tra il 1° gennaio 2001 e il 31 dicembre 2012 sono state raccolte in totale 141.810 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini. Nel 2012 il numero delle segnalazioni inserite nella RNF è stato pari a 29.048, equivalente a un tasso di segnalazione pari a 479 segnalazioni per milione di abitanti.

Le segnalazioni relative ai casi italiani, complessivamente, hanno raggiunto e superato il valore di 300 segnalazioni per milione di abitanti, valore definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "gold standard" per un sistema di farmacovigilanza ritenuto efficiente e in grado di generare tempestivamente segnali di allarme (Figura 1).

Figura 1. Andamento delle segnalazioni per anno di inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza



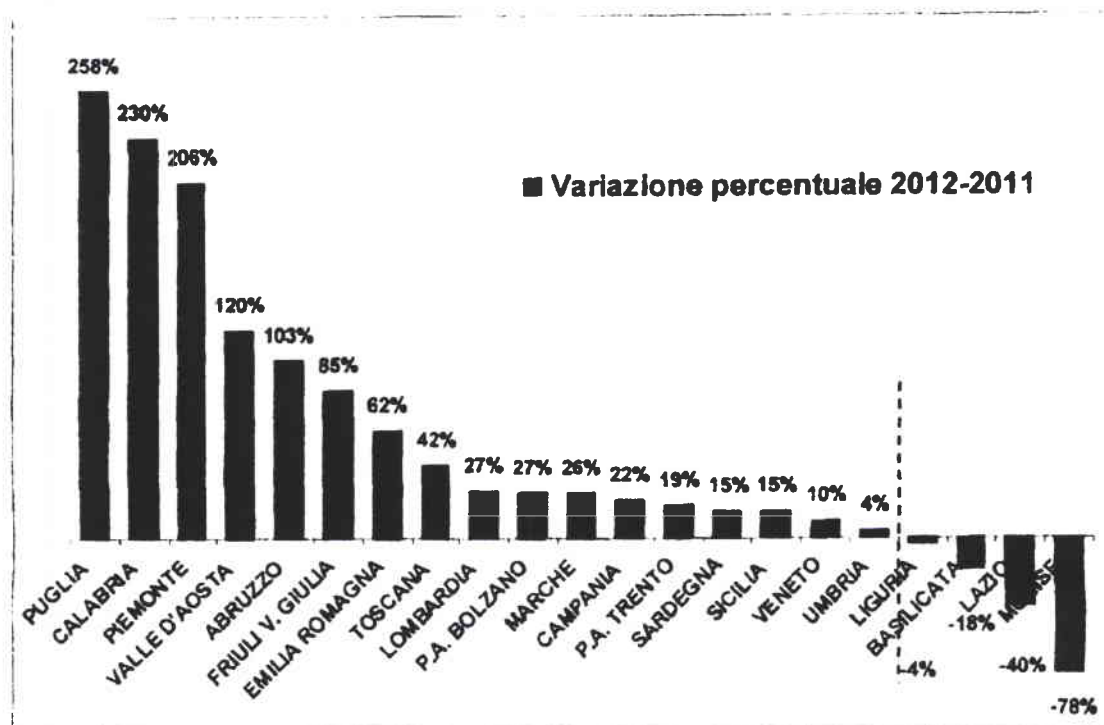
E' confermato il trend in crescita del numero delle segnalazioni e l'anno 2012 registra un incremento in valore percentuale pari al 35% rispetto al 2011, mentre nel 2011 si è registrato un incremento rispetto all'anno precedente del 6%.

In generale, gli aumenti registrati nel corso degli ultimi anni fanno intravedere un'aumentata sensibilità, soprattutto da parte degli operatori sanitari, verso la segnalazione spontanea e in parte sono correlabili alla realizzazione di specifici progetti di farmacovigilanza attiva, alcuni dei quali finanziati da fondi AIFA.

Nel 2012, rispetto all'anno precedente, più dell'80% delle Regioni ha registrato un aumento del numero totale delle segnalazioni, mentre in quattro è stato registrato un calo di segnalazioni rispetto all'anno 2011: Molise (-78%), Lazio (-40%), Basilicata (-18%), e Liguria (-4%) (Figura 2). La Regione con il più alto valore percentuale di aumento delle segnalazioni è la Puglia (+258%)

che passa da 368 segnalazioni nel 2011 a 1.317 nel 2012, mentre quella con il più alto valore percentuale di decremento è il Molise (-78%) che passa da 113 a 25 segnalazioni.

Figura 2. Distribuzione regionale della variazione percentuale dell'andamento delle segnalazioni (anno 2012-2011)



In Lombardia e in Toscana si sono registrate un numero di segnalazioni in valore assoluto nettamente più alto rispetto alle altre Regioni; un elemento di criticità deriva dal fatto che nel 2012 oltre la metà (55%) delle segnalazioni italiane proviene da queste due Regioni.

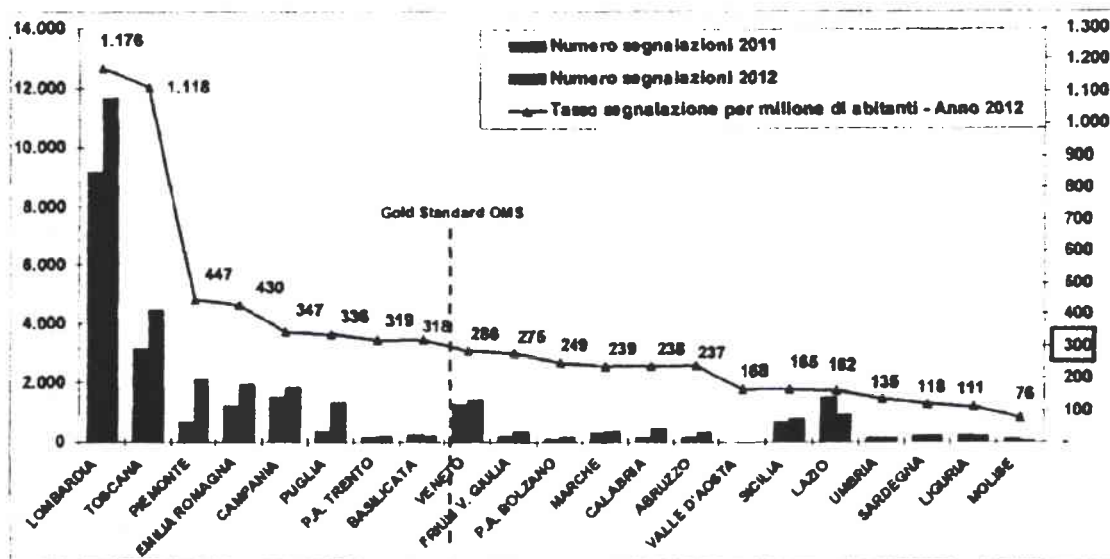
La distribuzione regionale del tasso di segnalazione è molto disomogenea: si passa da valori oltre le mille segnalazioni per milione di abitanti, come in Lombardia e Toscana, a valori pari a 76 come in Molise. (Figura 3)

Il "gold standard" dell'OMS (300 segnalazioni per milione di abitanti) è dunque raggiunto e superato solamente dal 35% (8 su 21) delle Regioni.

Questi risultati sono essenzialmente legati all'esistenza di specifici progetti di farmacovigilanza attiva che prevedono l'incentivazione della raccolta di segnalazioni di reazioni avverse da farmaci in ambito ospedaliero tramite la presenza di monitor, ma suggeriscono che, sebbene negli ultimi anni siano stati fatti grandi passi avanti, è indispensabile soprattutto in alcune Regioni avviare dei

processi di sensibilizzazione massivi, indirizzati sia alla valutazione sia alla quantificazione del rischio di reazioni avverse e, infine, all'adozione di misure di minimizzazione dello stesso.

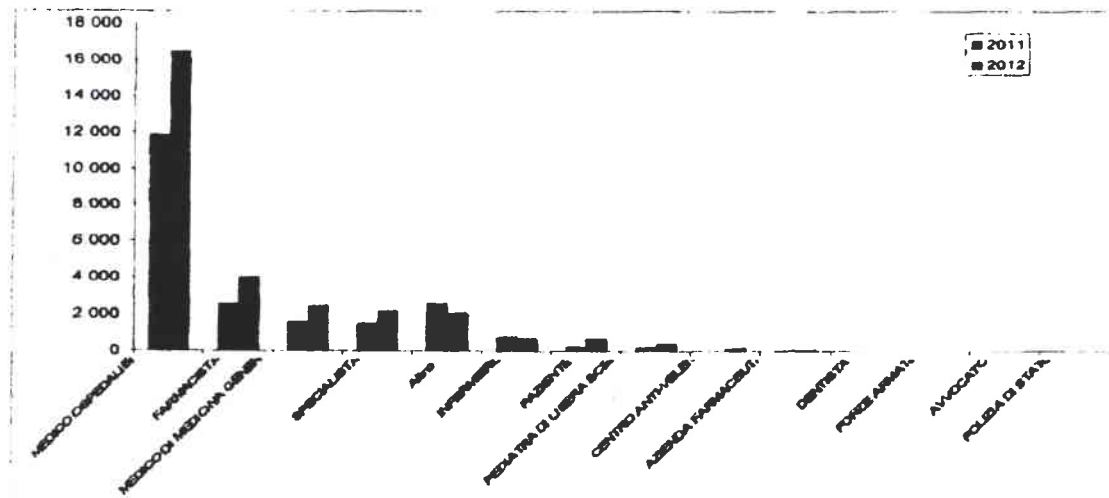
Figura 3. Distribuzione regionale del numero e del tasso di segnalazione per milione di abitanti



Nel contesto regionale, desta interesse la situazione registrata in Piemonte e Puglia, in cui l'aumento delle segnalazioni ha fatto sì che nel 2012, contrariamente a quanto registrato nell'anno precedente, sia stato raggiunto il valore del "gold standard" OMS. In particolare in Piemonte, Regione in cui non è ancora attivo il CRFV (Centro Regionale di Farmacovigilanza), si è registrato un aumento del 206% rispetto al 2011 e questo è da attribuire anche all'attività svolta tramite un progetto ad hoc (SUSAR) finanziato ed avviato dall'AIFA il 1° agosto 2012, attraverso il quale vengono predisposte dall'AIFA stessa le informazioni di ritorno ai segnalatori di ADRs gravi. I risultati in Piemonte dimostrano come i feedback al segnalatore siano un utile strumento di sensibilizzazione degli operatori sanitari, coinvolgendoli in un processo di educazione continua sul profilo beneficio/rischio dei farmaci, utile nel migliorare la quantità e la qualità delle segnalazioni di sospette ADRs, e sottolineano l'importanza del prezioso ruolo svolto dai CRFV.

Anche nel 2012, come per gli anni precedenti, i medici ospedalieri rappresentano la principale fonte di segnalazione di ADR (57%) con un incremento del 38% rispetto al 2011. Seguono i farmacisti con il 14% di segnalazioni, i medici di medicina generale (8%) e gli specialisti (7%) (Figura 4). L'alta percentuale di segnalazioni da parte dei medici ospedalieri, così come da parte dei farmacisti è, in gran parte, il risultato dei progetti di farmacovigilanza attiva in ambito ospedaliero, progetti che sono tuttora in corso.

Figura 4. Distribuzione per fonte delle segnalazioni di sospette ADRs (anni 2011-2012)

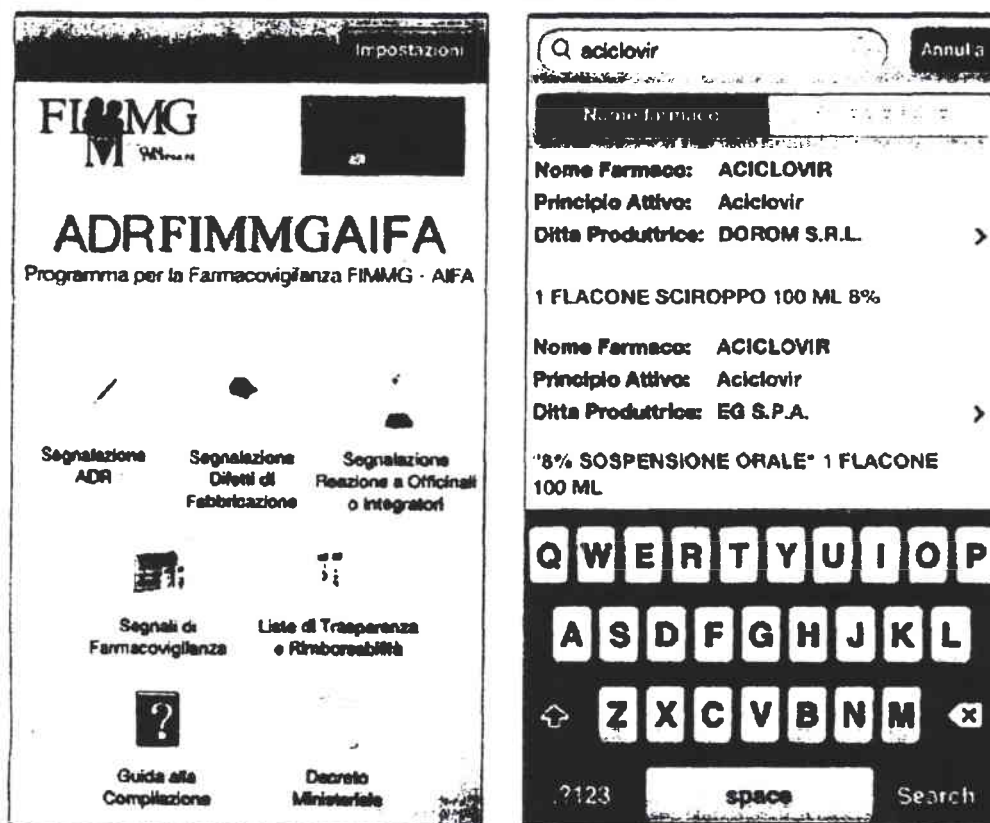


Le segnalazioni da parte dei medici di medicina generale sono invece ancora poche ed è importante che nei prossimi anni siano attuati interventi mirati a sensibilizzare anche questa categoria di professionisti alla segnalazione di ADRs in ambito territoriale.

A questo proposito l'AIFA in collaborazione con FIMMG ha recentemente lanciato un APP* per iPhone e iPad pensata per i Medici di Medicina Generale e dedicata alle attività di FV (Figure 5-6) L'applicazione, scaricabile gratuitamente, si propone come nuovo strumento per la segnalazione delle reazioni avverse ai farmaci e ai prodotti a base di piante officinali e integratori alimentari, oltre che per la segnalazione in mobilità dei difetti di fabbricazione. Consente inoltre la consultazione delle banche dati sui segnali di farmacovigilanza e delle liste di trasparenza e rimborsabilità dei farmaci del Servizio Sanitario Nazionale, scaricandone una copia sul dispositivo, consultabile anche in assenza di rete. È uno strumento che richiede competenza medica e permette di compilare le schede in maniera semplice e veloce. Lo standard adottato per la creazione delle schede di segnalazione è il formato .pdf, che viene spedito automaticamente al termine della compilazione.

L'App è costantemente collegata al sito dell'AIFA e i suoi contenuti sono aggiornati in tempo reale.

Figura 5. APP- ADR FIMMG AIFA – Pagina menù e ricerca farmaco



L' App guida l'utente nella compilazione dei moduli, fino alla compilazione dei PDF.

Durante la compilazione del modulo le date e tutti i dati ricorrenti vengono presentati come liste, in maniera da velocizzare il più possibile il completamento dei dati. La consultazione aggiornata delle liste può avvenire sia per principio attivo che per nome del farmaco.

Il modulo può successivamente essere stampato direttamente dal dispositivo tramite una stampante oppure inviato tramite email utilizzando un account email dell'utente. Qualora sia utilizzato un indirizzo email con certificazione PEC, la valenza del documento inviato è equivalente ad un documento cartaceo firmato fisicamente dal segnalatore, secondo legge.

Figura 6. APP- ADR FIMMG AIFA – Registrazione del segnalatore ed inserimento del paziente

Dati del Segnalatore S. Silva

Qualifica Segnalatore

Medico di Medicina Generale

Medico Ospedaliero

Piante off. e in... Continua

Informazioni sul paziente

Iniziali _____ Età _____

Peso _____ Sesso (M/F) _____

Origine etnica _____

Eventuale stato di gravidanza

SI No

Allattamento

SI No

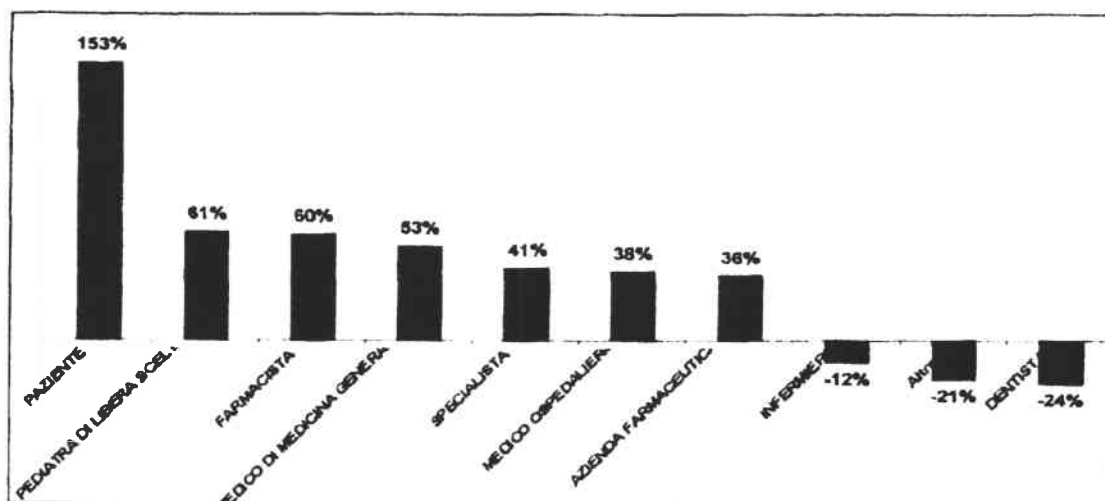
Data insorgenza reazione

--/--/----

Un dato molto interessante è però rappresentato dall'aumento nel 2012 delle segnalazioni da parte dei cittadini (+153%) (Figura 7), che coincide con l'avvio del progetto di farmacovigilanza multiregionale focalizzato sulle segnalazioni da parte dei non addetti ai lavori.

Diminuiscono, invece, le segnalazioni da parte degli infermieri (-12%) categoria nei confronti della quale bisognerà rivolgere l'attenzione mediante specifiche attività formative.

Figura 7. Distribuzione per fonte della variazione percentuale dell'andamento delle segnalazioni (anno 2012-2011)



La costante attività di monitoraggio delle segnalazioni spontanee ha permesso di evidenziare alcuni segnali di allarme relativi a medicinali in commercio sui quali, dopo i necessari approfondimenti sia a livello nazionale che europeo, sono state adottate misure regolatorie a tutela dei pazienti.

L'attività di farmacovigilanza non deve essere solo una attività passiva ma una attiva ricerca della potenziale reazione, basti pensare ai recenti articoli di letteratura nei quali si evidenzia l'importanza di Internet come strumento utile per l'individuazione di reazioni avverse ai farmaci. Un recente studio pubblicato su *Journal of American Medical Informatics Association* riporta come un'analisi delle ricerche anonime di milioni di utenti abbia consentito di associare una reazione avversa all'uso contemporaneo di più medicinali. Ed ancora, le stesse schede di segnalazione di sospetta reazione avversa sono una fonte enorme di dati. Una approfondita analisi di tali dati infatti può essere fonte di informazioni relative a ADRs correlate a particolari sottogruppi di pazienti selezionati in base a razza, genere oltre che, come più comunemente avviene, età.

Per non parlare poi della possibilità di ricavare informazioni relative a possibili interazioni farmacologiche, non solo farmaco/farmaco ma anche tra farmaci e farmaci a base di erbe e/o medicinali omeopatici.

Negli anni il sistema della segnalazione di sospette reazioni avverse ha subito numerosi e importanti cambiamenti che hanno contribuito a sviluppare una maggiore consapevolezza e sensibilità da parte degli operatori sanitari e dei cittadini verso la farmacovigilanza. Il miglioramento nelle attività di segnalazione è attribuibile alla positiva sinergia del lavoro tra l'AIFA, le Regioni, i Centri Regionali di Farmacovigilanza e i Responsabili di Farmacovigilanza delle strutture sanitarie. I progetti di farmacovigilanza attiva, coordinati dalle Regioni con finanziamenti AIFA, hanno avuto un forte impatto sul sistema della segnalazione consentendo una crescita del sistema proprio

grazie alle risorse che si sono rese disponibili. Le esperienze condotte mostrano come la farmacovigilanza sia un'attività che richiede continui stimoli per mantenere costanti i risultati raggiunti e personale qualificato ed espressamente dedicato alle attività connesse in modo costante e continuo.

Purtroppo i livelli globali della Rete di Farmacovigilanza richiedono una maggiore attenzione verso quelle Regioni e/o categorie di segnalatori che si mostrano carenti.

Nel 2012 AIFA ha portato a termine la valutazione dei progetti di farmacovigilanza attiva regionali e multiregionali, presentati dalle singole Regioni e/o Province Autonome nel corso del 2010 e 2011 e sono state stipulate le ultime convenzioni. Nonostante alcune difficoltà operative, dovute sia a fattori contingenti sia alla mancanza di una procedura fluida e stabilizzata, che ha comportato un ritardo nel raggiungimento dell'accordo tra Stato e Regioni, alcuni obiettivi posti nelle linee d'indirizzo per l'utilizzo dei fondi 2008-2009 (Accordo Stato-Regioni del 28 ottobre 2010) sono stati raggiunti. Attraverso tali finanziamenti, pari a circa 50 milioni di euro, sono stati finanziati 139 progetti regionali e 8 progetti multiregionali, attraverso la stipula di 19 convenzioni con le Regioni e di 4 convenzioni con i Centri responsabili del coordinamento. In particolare, il programma è stato orientato a:

- a) Istituzione e manutenzione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV);
- b) Studio delle ADRs riguardanti la popolazione pediatrica, gli anziani con polipatologie e i pazienti istituzionalizzati;
- c) Informazione e formazione degli operatori sanitari e cittadini/pazienti.

Complessivamente, sono stati finanziati 8 progetti multiregionali, presentati da 4 Regioni capofila, di cui 4 progetti dedicati a speciali categorie di pazienti (3 progetti di ambito pediatrico ed 1 sulle donne in gravidanza) ed altri con setting particolari quali i pazienti ricoverati in pronto soccorso, i pazienti oncologici, i pazienti in emodialisi o nei servizi vaccinali. Uno dei progetti multiregionali è interamente dedicato alle ADRs rilevate attraverso i Centri antiveleno. Il budget totale degli otto progetti multiregionali ammonta a circa 7.365.000 di euro.

Ad oggi, l'ultimo accordo Stato Regioni (Accordo Stato-Regioni del 28 ottobre 2010) prevede l'erogazione dei fondi 2008/2009 pari a 25.000.000 di euro anno.

Sebbene i fondi per i progetti di farmacovigilanza siano stati deliberati non sono ancora stati trasferiti alle Regioni. Questi fondi ammontano per gli anni 2010-2011-2012 rispettivamente a 18.738.000 - 9.897.000 - 10.809.000 di euro.

Nel corso delle attività del 2012 si è assistito ad una consistente eterogeneità regionale nella gestione dei fondi e nella fase di avvio dei progetti si è registrato anche un ritardo nel trasferimento dei fondi dalle Regioni alle unità operative presenti sul territorio che in alcuni casi è risultato rilevante e tale da mettere a rischio la conduzione dei progetti.

Il ritardo nella disponibilità dei fondi, dovuto nella maggior parte dei casi a fattori di tipo organizzativo per la stipula di convenzioni tra Regioni ed unità operative, rappresenta una grossa

criticità per l'espletamento delle attività dei centri regionali e crea notevoli difficoltà operative. Per tali situazione è stata rappresentata, in ogni occasione pubblica, la necessità di rendere disponibili più rapidamente i fondi assegnati alle Regioni da AIFA e destinati alle Unità operative presenti sul territorio per la realizzazione dei progetti.

L'esperienza dei progetti regionali e multiregionali è stata parzialmente soddisfacente non solo perché le segnalazioni di sospette ADRs hanno avuto un significativo aumento, ma anche perché hanno visto il coinvolgimento di figure professionali fino ad oggi non coinvolte nelle attività di farmacovigilanza quali oncologi e dermatologi.

Inoltre, alcuni di questi progetti avevano l'obiettivo non solo di sorvegliare il profilo di sicurezza di alcune categorie di farmaci ma anche quello di valutare l'appropriatezza d'uso degli stessi. I risultati ottenuti da alcuni dei suddetti progetti hanno permesso tra l'altro di individuare particolari categorie di pazienti a maggiore o minore rischio di sviluppare reazioni avverse da farmaci.

Sono stati istituiti sei nuovi Centri Regionali di Farmacovigilanza, per i quali l'AIFA ha svolto un corso di formazione, alla luce dei requisiti minimi richiesti ed alla nuova normativa di farmacovigilanza (Regolamento UE 1235/2010; Direttiva 2010/84/UE; Regolamento di Esecuzione (UE) 520/2012 del 19 giugno 2012). E' stato inoltre avviato e si è concluso il monitoraggio delle attività dei CRFV già esistenti. I CRFV, infatti, partecipano alle attività del sistema nazionale di farmacovigilanza e necessitano di operare nel rispetto dei requisiti di qualità e secondo modalità standard previste nelle linee guida europee sulle buone pratiche di farmacovigilanza, come disposto dalla nuova legislazione.

Infine va ricordata l'attività svolta nell'ambito della sorveglianza post-marketing dei vaccini che in collaborazione con i Centri Regionali di FV, con i referenti regionali della prevenzione/sanità pubblica, con il Ministero della Salute e con l'Istituto Superiore di Sanità sta portando al progressivo sviluppo di una infrastruttura operativa con competenze miste di FV e di sanità pubblica con adesioni della maggior parte delle Regioni.

Tutte queste attività hanno, quindi, lo scopo non solo di aumentare la qualità e la quantità delle segnalazioni ma anche di fornire una maggiore conoscenza sull'uso razionale dei farmaci nella reale pratica clinica con l'obiettivo ultimo di promuovere l'appropriatezza prescrittiva in accordo con linee guida di società scientifiche nazionali e internazionali, raccomandazioni ed, in generale, secondo i principi dell'Evidence Based Medicine. I risultati preliminari di tali studi sono promettenti e nell'arco dei prossimi anni molti di questi progetti saranno portati a compimento e i risultati potranno essere mostrati in maniera completa.

E' stato ad esempio finanziato il progetto FarVICA nazionale che, istituendo una rete di "tossicovigilanza" costituita dai CAV (Centri Anti Veleno) regionali, fornisce un contributo all'attività di farmacovigilanza prevista dall'attuale normativa europea, che ha esteso la definizione di

reazione avversa anche agli errori terapeutici ed agli usi non conformi alle indicazioni autorizzate, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale.

La rete di CAV rappresenta una fonte informativa di particolare rilevanza, in grado di fornire un supporto al sistema di farmacovigilanza, grazie alla possibilità di cogliere eventi acuti, quali ad esempio l'abuso o l'overdose da farmaci, ma anche gli errori terapeutici. Già in passato le segnalazioni dei CAV relative ad errori hanno portato l'AIFA ad adottare misure regolatorie (ad es. ritiro dal mercato del Methergin gocce a seguito di casi di intossicazione acuta in neonati le cui madri le avevano somministrate al posto delle gocce di vitamine; modifica della confezione del Tantum Rosa bustine che, erroneamente, veniva somministrato per via orale e non per lavande vaginali; Contramal gocce che, nella confezione con dispenser a pouf ha provocato l'intossicazione di pazienti che ritenevano erroneamente che ogni pressione sul pouf erogasse una goccia, mentre ne erogava cinque)

Inoltre, in accordo con quanto previsto dalla nuova legislazione europea di farmacovigilanza, è stato finanziato un progetto multiregionale, interamente dedicato alla sensibilizzazione della segnalazione da parte dei cittadini, che prevede anche il coinvolgimento diretto dei farmacisti operanti sul territorio. Il progetto coordinato dalla Regione Veneto, rappresenta un ampliamento dell'esperienza già condotta a livello regionale, i cui risultati hanno mostrato che la segnalazione di reazioni avverse da parte del paziente può far crescere il numero di segnalazioni spontanee e contribuire alla scoperta dei segnali, che è uno dei principali scopi del sistema di segnalazione spontanea, aggiungendo valore all'intero sistema di farmacovigilanza.

Inoltre, vari centri ospedalieri di diverse Regioni italiane si sono riuniti nel Progetto MEREAFaPS (Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso) allo scopo di raccogliere in modo omogeneo e completo le segnalazioni di ADR in PS convogliandole nella RNF. Anche questo studio, mediante l'analisi dei dati, può contribuire ad individuare i principi attivi più coinvolti e il tipo di segnalazioni più frequenti, al fine di definire le strategie migliori da mettere in atto per contribuire a minimizzare l'impatto delle ADR sulla popolazione.

Da ultimo il progetto VIGER, effettuato su pazienti istituzionalizzati ed anziani, ha fatto rilevare una frequente prescrizione di allopurinolo in pazienti con parametri di laboratorio tali da controindicarne l'utilizzazione, con conseguenti casi di reazioni avverse prevalentemente dermatologiche anche gravi.

I risultati dei progetti finanziati potranno essere valutati nel medio-lungo termine specialmente laddove i fondi siano stati utilizzati per la creazione di infrastrutture permanenti, e nel caso in cui i progetti impattano sull'appropriatezza, sulla formazione/aggiornamento o sulla prevenibilità delle reazioni avverse. Per tale motivo è utile la rendicontazione puntuale da parte delle Regioni riceventi i fondi allo scopo di valutare l'efficacia degli interventi effettuati e di identificare le aree che richiedono ulteriori interventi in FV (ad esempio la formazione degli operatori).

L'Ufficio di Farmacovigilanza, nell'ottica di garantire una maggiore trasparenza delle informazioni sulle reazioni avverse e di fornire un'informazione di ritorno agli operatori sanitari ha profuso particolare impegno al potenziamento dell'informazione sulla sicurezza dei farmaci, continuando a pubblicare, sul portale istituzionale dell'AIFA, tutte le Note Informative Importanti (NII) ed i comunicati stampa contenenti informazioni sulla sicurezza e corretto uso dei medicinali.

Nel 2012 è stato prodotto, in continuità con il precedente anno, "Il rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia (anno 2011)", strumento attraverso il quale è fornita un'informazione di ritorno ufficiale ai segnalatori e, in generale, alle persone che, a qualunque titolo, sono coinvolte nella vaccino vigilanza, evidenziando che esistono una serie di attività che garantiscono la funzionalità e l'efficienza del sistema stesso a tutela del cittadino.

Al di là dell'incentivazione, raccolta ed analisi delle segnalazioni spontanee di ADR, altre attività hanno prodotto risultati tangibili.

Sono stati eseguiti ad esempio i rinnovi dell'autorizzazione all'immissione in commercio di **602 medicinali** (437 con registrazione nazionale, 27 di mutuo riconoscimento con IT come Reference Member State (RMS) e 138 di mutuo riconoscimento con IT come Concerned Member State (CMS)) registrati da più di cinque anni, con importanti modifiche ed aggiornamento dei relativi stampati.

Da ultimo, ma non per importanza, nel corso dell'anno 2012 è stata effettuata l'attività di redazione del testo di **recepimento della direttiva 2010/84/UE del 15 dicembre 2010**, testo proposto dall'Ufficio Farmacovigilanza e condiviso da tutti gli altri uffici dell'AIFA, ognuno per le parti di propria competenza. Il testo è stato oggetto di **valutazione congiunta con il competente Ufficio II della Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute** che l'ha, successivamente, seguito per l'attività di recepimento nell'ordinamento nazionale.

Ma al di là della redazione del testo del recepimento va segnalato l'impegno in tempo e risorse dedicato dall'Ufficio di FV in relazione alla nuova normativa di FV :

- Con partecipazione all'attività internazionale coordinata dall'EMA per la definizione delle buone pratiche di farmacovigilanza;
- Con redazione e pubblicazione di documenti connessi sul sito web dell'AIFA;
- Con adeguamento delle schede di segnalazione e della rete nazionale di FV;
- Con corsi di formazione per i responsabili regionali di FV e dei Centri Regionali di FV, nell'ottica di una formazione a cascata per i responsabili locali;
- Con partecipazione al seminario per le aziende farmaceutiche nonché attività di consulenza per le ditte nel periodo di transizione.

L'Ufficio Qualità dei prodotti gestisce le segnalazioni di difetti di qualità, il Programma di controllo annuale dei medicinali (campionamento), le Autorizzazioni alle importazioni di farmaci carenti (mancanti sul territorio nazionale), le revoche delle Autorizzazioni all'immissione in

Commercio (AIC) e le autorizzazioni al rilascio del lotto per emoderivati e medicinali biologici, compresi i vaccini.

Quando si verificano difetti di qualità su medicinali in commercio, l'Ufficio esegue indagini sul difetto riscontrato. In tutti i casi in cui il difetto di qualità può comportare seri rischi per la salute, è responsabile dell'attivazione di un Allerta Internazionale (Rapid Alert System, RAS) e dispone il ritiro o il sequestro dei lotti a tutela della salute pubblica.

Nel corso dell'anno 2012 sono pervenute 751 segnalazioni di difetti di qualità (178 in più rispetto al 2011). L'attività di controllo eseguita dall'Ufficio Qualità dei Prodotti è riportata nella Figura 8.

Figura 8 Attività svolta nel 2012 dall'Ufficio Qualità dei prodotti

Attività	Prodotti	anno 2012
Gestione delle segnalazioni di difetti di qualità		751 totali
PCA – Programma di controllo annuale dei medicinali	campionamenti	128
Campionamenti a seguito segnalazioni difetti qualità	campionamenti	43
Allerta rapidi emanati	Notifiche a tutti i Paesi coinvolti	13
Autorizzazioni alle importazioni di farmaci carenti (Ospedali – Asl – Ditte)	Autorizzazioni all'importazione/ Lettere di risposta	3.034
Sospensioni AIC	Provvedimenti di sospensione AIC per motivi di sanità pubblica	2
Revoche su rinuncia della ditta	Determinazioni di revoca	189
Controlli di stato	Autorizzazioni al rilascio del lotto (batch release)	1709
Ritiro lotti	provvedimenti	92
Divieto d'uso di medicinali	provvedimenti	9
Sequestri	provvedimenti	0
Divieto di vendita	provvedimenti	7

Di particolare rilevanza è il Programma Annuale di Controllo dei medicinali (PCA) che, in base all'art. 53, comma 15, del Codice Comunitario dei medicinali è definito ogni anno dall'AIFA, sentito il parere della Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica. Tale Programma consiste in un piano annuale delle analisi di laboratorio, da effettuare su campioni di farmaci scelti secondo parametri di criticità definiti e concordati sempre da AIFA con l'I.S.S. Il PCA è uno strumento fondamentale per garantire che i farmaci commercializzati corrispondano esattamente alle specifiche di qualità delle procedure autorizzative. Per l'anno 2012 sono stati disposti 128 campionamenti: 57 su medicinali equivalenti, 45 su medicinali biologici, 8 su emoderivati e 18 su medicinali sterili.

L'AIFA può procedere alla revoca dell'A.I.C. per motivi d'ufficio o su rinuncia del titolare dell'A.I.C. La revoca d'ufficio è un provvedimento disposto quando, a giudizio motivato dell'AIFA:

a) il medicinale è nocivo nelle normali condizioni di impiego; b) il medicinale non permette di ottenere l'effetto terapeutico o l'effetto per il quale è stato autorizzato; c) il rapporto rischio/beneficio non è favorevole nelle normali condizioni d'impiego; d) il medicinale non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

Nel 2012 sono state disposte 2 sospensioni di AIC d'ufficio per motivi di sanità pubblica. Per le revoche su rinuncia da parte dell'azienda titolare dell'A.I.C., l'Ufficio effettua preliminarmente approfondimenti sull'eventualità che la revoca possa determinare carenze di mercato (se, ad esempio, non esistessero altri medicinali contenenti lo stesso principio attivo). Lo stato di carenza di un medicinale, che consiste nella momentanea irreperibilità in commercio del farmaco su tutto il territorio nazionale, può essere determinato da problemi legati alla produzione o alla distribuzione. L'Ufficio ha approntato un sistema di monitoraggio e gestione delle carenze, per assicurare ai pazienti la continuità delle terapie. Nello specifico, verifica la disponibilità di medicinali analoghi a quelli carenti, provvede al rilascio dell'autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie che ne facciano richiesta o al titolare dell'A.I.C. e, in casi particolari, adotta specifiche determinazioni. Nel corso del 2012 l'AIFA ha rilasciato 3.034 autorizzazioni all'importazione di medicinali analoghi a quelli autorizzati in Italia e temporaneamente carenti, delle quali 2.364 sono state richieste dalle strutture sanitarie, 62 dalle aziende titolari di A.I.C., 585 hanno riguardato medicinali emoderivati e 23 sono state emanate in forma di determinazioni. È sempre visibile sul sito istituzionale per pubblica consultazione, un "Elenco dei medicinali attualmente carenti" con le indicazioni per fronteggiare la carenza.

L'Ufficio Informazione Medico Scientifica (UIMS) ha svolto la propria azione di vigilanza coerentemente con l'obiettivo di Mission dell'AIFA di *"potenziare gli strumenti atti a monitorare l'informazione medico scientifica svolta dalle aziende, e rivolta agli operatori sanitari"*. Tale obiettivo tiene conto dell'influenza che le case farmaceutiche possono esercitare sugli operatori sanitari attraverso questa attività, definita dalla Direttiva 2001/83 e dal Decreto Legislativo 219/2006, espressamente e semplicemente, come "pubblicità dei medicinali". È evidente, quindi, che il monitoraggio del materiale promozionale è essenziale al fine di migliorare l'appropriatezza prescrittiva essendo criticamente determinante che al medico siano offerte informazioni esatte, verificabili, aggiornate e, soprattutto, conformi al riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato da AIFA o EMA; per altro verso, è altrettanto evidente come rischi per la salute pubblica possano derivare dalla circolazione di dati falsi, parziali o anche solo di dubbia validità scientifica. L'UIMS ha articolato la propria attività nelle fasi di:

- Registrazione e verifica formale-amministrativa (VFA) della totalità dei mezzi promozionali (MP) depositati;

- Selezione di un campione mirato di MP per i quali si è evidenziata la necessità, in fase di VFA, di un approfondimento degli aspetti scientifico-regolatori (verifica regolatoria e scientifica, VRS) e dell'eventuale contestazione alle aziende delle irregolarità riscontrate;
- Verifica di tutte le presunte deviazioni segnalate all'UIMS da soggetti esterni: altri uffici dell'AIFA, associazioni di categoria, imprese concorrenti, operatori sanitari, cittadini, etc. (verifica post-segnalazione, VPS);
- Approfondimento delle dinamiche del fenomeno tramite l'analisi dei dati raccolti e delle infrazioni rilevate dall'AIFA;
- Promozione della corretta applicazione della disciplina sulla pubblicità.

Figura 9 Attività svolta nel 2012 dall'Ufficio Informazione Medico Scientifica

Pratiche pervenute e processate	10075
Dimensione campione selezionato	781
Segnalazioni ricevute e processate	15

Nel corso del 2012, inoltre, l'UIMS ha pubblicato (www.agenziafarmaco.gov.it/) i primi due rapporti sulla pubblicità dei medicinali, relativi agli anni 2010 e 2011, che forniscono una visione nuova ed originale del fenomeno, basata su dati certi e relativi alla totalità dei mezzi pubblicitari prodotti dalle aziende, e lasciano intravedere notevoli potenzialità di sviluppo sia sul piano dell'approfondimento dei rapporti tra pubblicità dei medicinali e spesa farmaceutica, sia come ausilio per il miglioramento della qualità dell'informazione sponsorizzata sia, in definitiva, quale utile strumento per i decisori nelle scelte orientate al risparmio e all'ottimizzazione dell'appropriatezza prescrittiva.

Da ultimo, si rende noto che a partire dalla metà del 2012 l'UIMS è il referente per l'Italia del Forum on Advertising Medicine, un gruppo di lavoro informale organizzato dagli Stati Membri (SM) dello Spazio Economico Europeo per condividere problematiche inerenti la pubblicità dei medicinali e, possibilmente, rendere più efficace la vigilanza a livello nazionale.

L'Unità Prevenzione Contraffazione ha sviluppato e potenziato la lotta alle diverse tipologie di crimine farmaceutico, anche grazie al rafforzamento di collaborazioni con enti pubblici e privati, testimoniato da diversi progetti sviluppati nel corso del 2012. Tra questi, il progetto "Fakecare", finanziato dalla Commissione Europea con la call Europea ISEC 2011 del Programma "Prevention of and Fight against Crime - FINEC" vinta in collaborazione con eCrime, il Gruppo di Ricerca sulla eCriminology dell'Università degli studi di Trento ed altri partner scientifici ed istituzionali; e il progetto con l'Università degli Studi di Roma "La Sapienza" con cui è stata siglata una Convenzione al fine di valutare scientificamente le tematiche relative alla comunicazione del rischio derivante dall'acquisto online di farmaci contraffatti. Da ultimo, le attività realizzate grazie al

lavoro del tavolo interistituzionale con il Ministero dello Sviluppo Economico, i Carabinieri NAS, il Ministero della Salute e l'Autorità Garante per la Concorrenza e il Mercato, finalizzato al contrasto delle farmacie Internet illegali; oltre 100 quelle già chiuse e altrettante quelle per le quali sono prossimi i provvedimenti. L'Unità ha partecipato alla task force nazionale "Impact Italia"- insieme al Ministero della Salute, all'Istituto Superiore di Sanità, al Comando Carabinieri per la Tutela della Salute-NAS, al Ministero dello Sviluppo Economico e all'Agenzia della Dogane - contribuendo attivamente a tutte le attività di contrasto poste in atto a livello nazionale ed internazionale come l'operazione internazionale PANGEA V che si è svolta dal 25 settembre al 2 ottobre 2012 nelle principali sedi doganali (portuali e aeroportuali) italiane e che, grazie all'azione congiunta delle istituzioni coinvolte in Impact Italia, ha portato al sequestro nel nostro Paese di circa 30.000 unità di farmaci (tra fiale, compresse e capsule); ha cooperato con le altre strutture internazionali quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità e il Consiglio d'Europa con cui ha pubblicato il volume "Communication about the risks posed by counterfeit medical products and similar crimes" che raccoglie i contributi di diversi esperti a livello internazionale sul tema della comunicazione dei rischi legati ai farmaci contraffatti. Inoltre, l'Unità ha provveduto a proporre corsi di formazione *ad hoc* formando più di 800 operatori nel corso del 2012 (incluse categorie professionali finora esterne al processo, come i magistrati) e contribuito alla realizzazione di un numero significativo di articoli per la stampa (oltre 200), relativi al tema della contraffazione dei farmaci.

L'Unità Ispezioni di farmacovigilanza supporta l'area di vigilanza post marketing attraverso la verifica della conformità delle aziende farmaceutiche con la normativa italiana e la legislazione comunitaria in materia di monitoraggio della sicurezza dei medicinali effettuando ispezioni ai sistemi di farmacovigilanza aziendali e agli studi osservazionali.

Nel corso dell'anno 2012 sono state condotte quattordici ispezioni alle Aziende Farmaceutiche Titolari di AIC, di cui due sono state richieste dal CHMP ed effettuate congiuntamente ad ispettorati di altri Paesi UE, e due ispezioni su studi osservazionali PASS. (post authorisation safety studies)

Sebbene possa sembrare un numero esiguo bisogna considerare che le ispezioni di farmacovigilanza sono ispezioni di sistema che durano in media 4-5 giorni e che coinvolgono due ispettori.

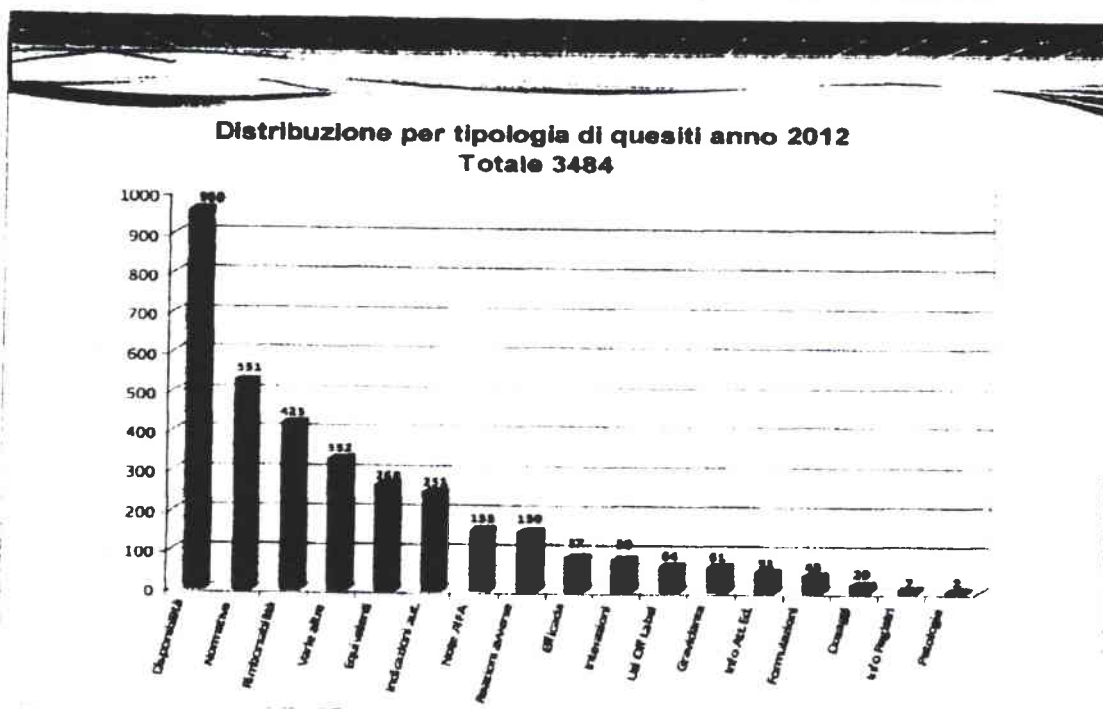
Tutte le carenze riscontrate in corso di ispezione sono state oggetto di follow up da parte dell'unità dirigenziale per verificare che le azioni correttive e preventive (CAPA) proposte ed attuate dalle Aziende fossero realmente efficaci.

A maggio 2012 è stato prodotto e pubblicato il primo rapporto sull'attività ispettiva e categorizzazione metrica delle deviazioni (Aprile 2010 - Dicembre 2011), allo scopo di fornire

informazioni relative alle ispezioni condotte dall'Ispettorato di Farmacovigilanza dell'AIFA nel periodo di riferimento. Oltre ai dati cumulativi sul numero di Titolari AIC e di sistemi di farmacovigilanza valutati, il rapporto mostra in dettaglio gli ambiti specifici in cui sono state riscontrate le deviazioni e è brevemente descritta la metodologia utilizzata per suddividere in categorie principali e secondarie le deviazioni (critiche, maggiori e minori) osservate.

L'Unità Centro Informazione Indipendente del farmaco (UCIF) è il servizio d'informazione e documentazione, per quesiti riguardanti efficacia, sicurezza e disponibilità dei medicinali, a disposizione del pubblico e degli operatori sanitari. Redige risposte a quesiti inoltrati via e-mail, fax, posta e soprattutto tramite il numero verde (800-571661), attivo tutti i giorni lavorativi dalle 9.00 alle 13.00 e dalle 14.00 alle 16.00. Il servizio rappresenta anche un valido strumento di gestione dell'informazione nelle situazioni d'emergenza, come nei casi di ritiri improvvisi di farmaci per ragioni di sicurezza d'uso. Svolge attività di consulenza relativa a: efficacia clinica, farmacocinetica, avvertenze, reazioni avverse, interazioni, usi in gravidanza, immissione e disponibilità in commercio, indicazioni d'uso, modalità prescrittive in ambito intra ed extra ospedaliero, chiarimenti sull'applicazione delle Note CTS-AIFA, farmaci inseriti nel Prontuario Farmaceutico Nazionale. (Figura 10)

Figura. 10 Attività svolta nel 2012 dal centro Informazione Indipendente del Farmaco UCIF



Nel corso dell'anno 2012 l'UCIF ha gestito 3484 quesiti e circa 450 emergenze informative provenienti, nella maggioranza dei casi, da pazienti (56%), farmacisti del settore pubblico (19%) e medici specialisti (8%).

Conclusioni

Le suesposte attività di vigilanza post marketing svolte dall'Area 3 - Post marketing dell'AIFA nel corso dell'anno 2012 hanno garantito, per tale settore, il raggiungimento dei risultati attesi, individuati sulla base degli indicatori previsti dalla convenzione stipulata con il Ministero della Salute.

Molto altro si potrà e dovrà fare nei prossimi mesi, ad esempio, in considerazione del fatto che i MMG continuano a essere una categoria poco attenta alla segnalazione, bisognerà potenziare l'uso dell'APP dedicato, eventualmente anche mediante una campagna promozionale a ciò dedicata.

Inoltre, in linea con la normativa internazionale, la farmacovigilanza dovrà essere indirizzata al consolidamento e sviluppo di infrastrutture stabili e permanenti, allo sviluppo di progetti multiregionali, all'inserimento della formazione in farmacovigilanza all'interno del corso di studi universitario e infine all'inserimento della FV nei LEA.