

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.

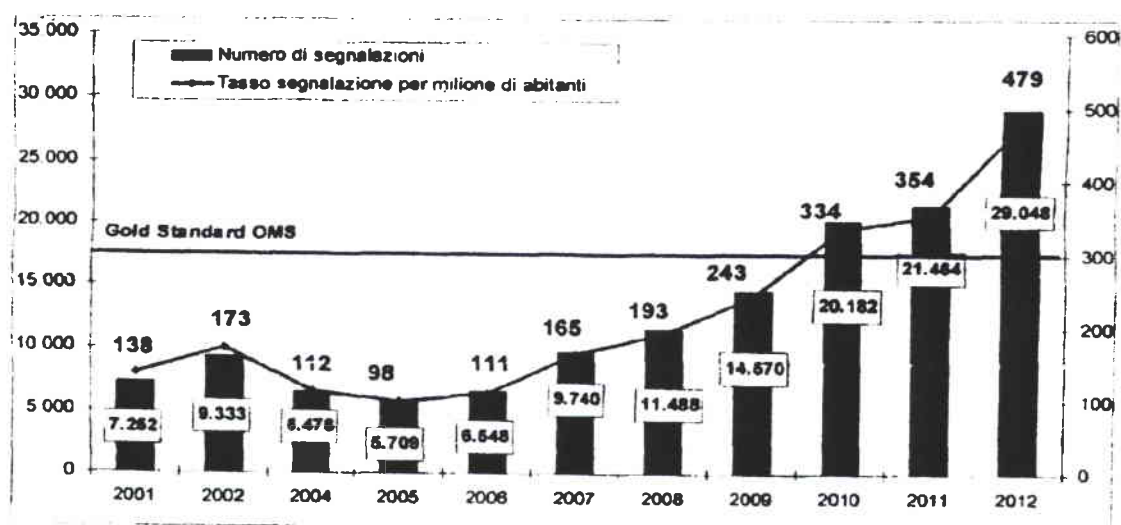
Tra tutte le attività dell'Ufficio di Farmacovigilanza, la più importante, perché su di essa si basano tutte le altre è la raccolta ed analisi delle segnalazioni di ADR.

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



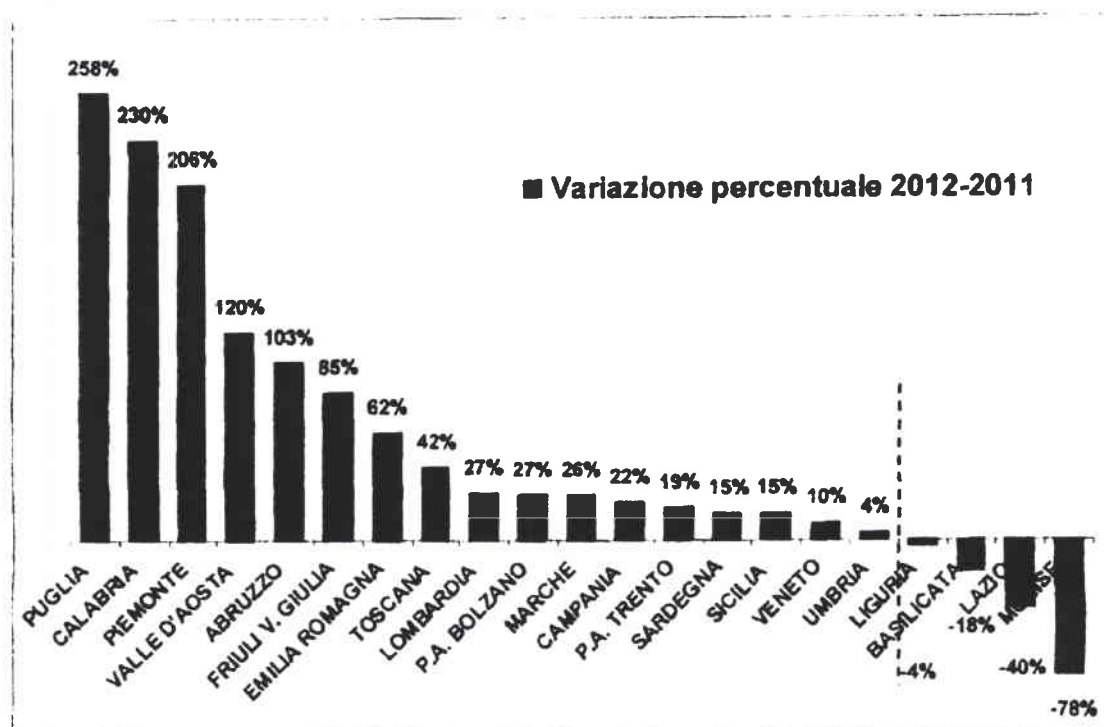
E' confermato il trend in crescita del numero delle segnalazioni e l'anno 2012 registra un incremento in valore percentuale pari al 35% rispetto al 2011, mentre nel 2011 si è registrato un incremento rispetto all'anno precedente del 6%.

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.

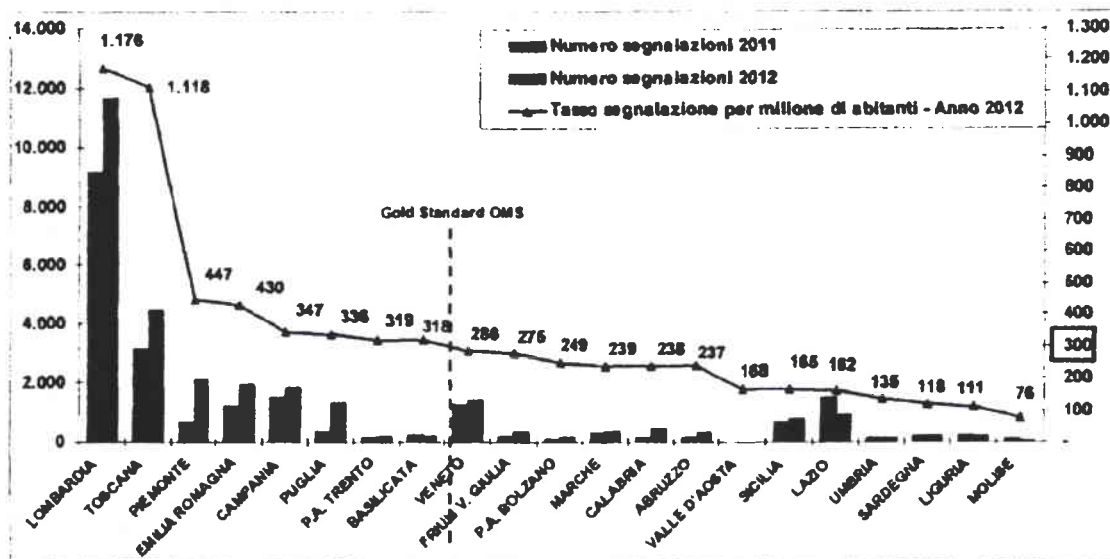
La distribuzione regionale del tasso di segnalazione è molto disomogenea: si passa da valori oltre le mille segnalazioni per milione di abitanti, come in Lombardia e Toscana, a valori pari a 76 come in Molise. (Figura 3)

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

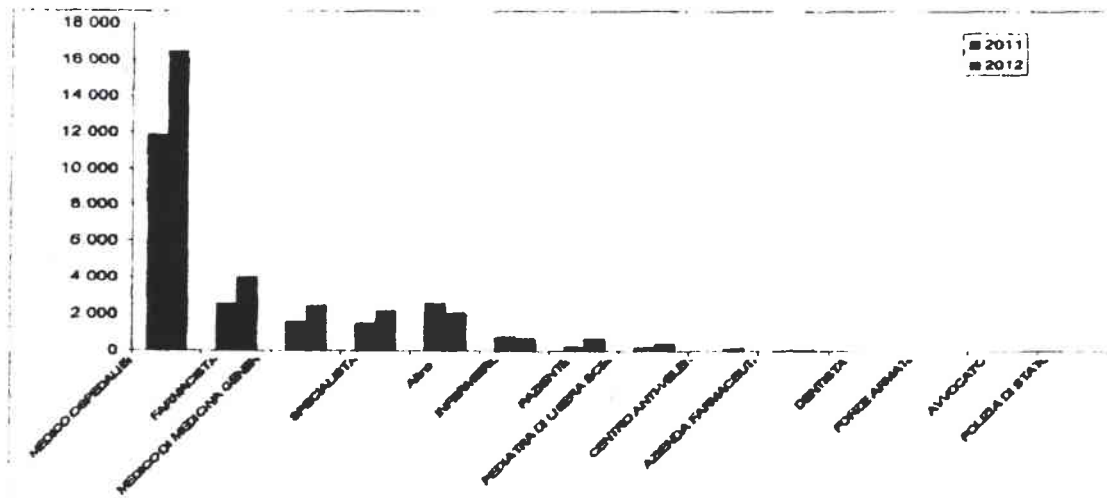
processi di sensibilizzazione massivi, indirizzati sia alla valutazione sia alla quantificazione del rischio di reazioni avverse e, infine, all'adozione di misure di minimizzazione dello stesso.

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.

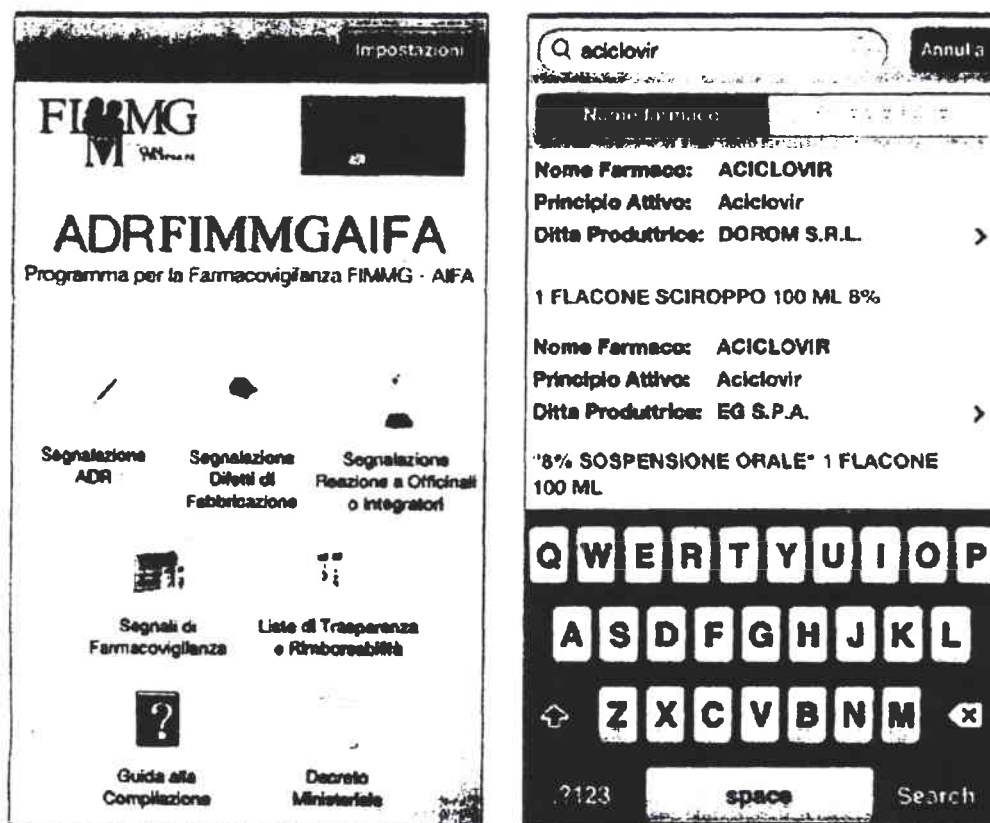
Figura 4. Distribuzione per fonte delle segnalazioni di sospette ADRs (anni 2011-2012)

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

The image shows a mobile application interface for reporting adverse drug reactions. It is divided into two main sections: 'Dati del Segnalatore' (Reporter Data) and 'Pianta off. e in...' (Patient Information).

Dati del Segnalatore (Reporter Data):

- Fields for name, address, and contact information.
- Section for 'Qualifica Segnalatore' (Reporter Qualification) with a dropdown menu showing 'Medico di Medicina Generale' and 'Medico Ospedaliero'.

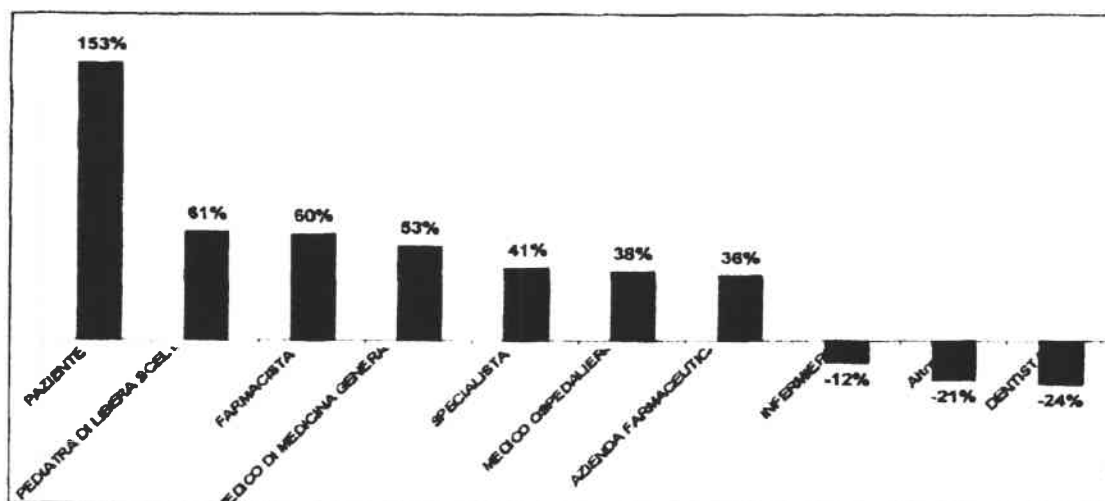
Pianta off. e in... (Patient Information):

- Fields for 'Iniziali' (Initials) and 'Età' (Age).
- Fields for 'Peso' (Weight) and 'Sesso (M/F)' (Sex).
- Field for 'Origine etnica' (Ethnic Origin).
- Section for 'Eventuale stato di gravidanza' (Eventual pregnancy status) with 'SI' and 'No' buttons.
- Section for 'Allattamento' (Breastfeeding) with 'SI' and 'No' buttons.
- Field for 'Data insorgenza reazione' (Onset date of reaction) with a calendar icon and a date format '---/---/---'.

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