

INTRODUZIONE

1.1) LE ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA

Il sistema nazionale per la Farmacovigilanza (FV) ha l'obiettivo di contribuire alla definizione del profilo beneficio/rischio dei trattamenti farmacologici al fine di prevenire i rischi connessi all'uso dei farmaci. Questo sistema opera essenzialmente dopo l'immissione in commercio di un farmaco a causa dei noti problemi (di dimensioni, di selezione dei gruppi di pazienti, delle diverse condizioni di uso, ecc.) che si incontrano nella valutazione della sicurezza all'interno delle sperimentazioni cliniche condotte prima della commercializzazione di un farmaco.

Le attività della FV comportano:

- la segnalazione degli eventi avversi osservati nella pratica clinica;
- la raccolta, registrazione e valutazione delle segnalazioni e di qualunque altra informazione riguardante possibili rischi connessi all'uso dei farmaci;
- la raccolta e la registrazione delle informazioni relative all'uso dei farmaci nella popolazione;
- la conduzione di indagini e di studi specifici;
- l'eventuale adozione di interventi regolatori.

La FV è dunque un'attività ad alto *contenuto tecnico-scientifico* che si basa sulla sistematica raccolta ed analisi di un insieme molto articolato di informazioni (segnali sporadici, studi clinici ed osservazionali, dati sulla esposizione, informazioni sulle modalità di prescrizione, ecc.) riferite alla popolazione generale. Il processo di valutazione, che mira a verificare se e come si stia modificando nel tempo il profilo beneficio-rischio dei farmaci, integra tra loro i diversi flussi informativi ognuno dei quali, di per sé, non è sufficiente a definire compiutamente il quadro conoscitivo relativo ad un farmaco.

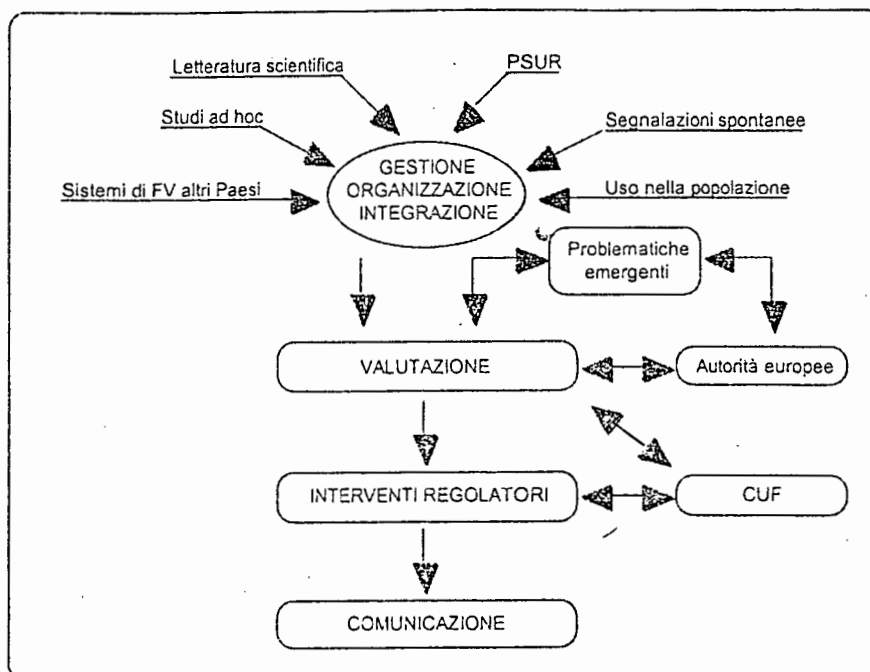
Una possibile schematizzazione è descritta nella **Figura 1**.

Non esiste un unico modello organizzativo per la FV e vi sono molte differenze tra i diversi paesi. È anche difficile affermare quale sia il sistema "ideale" nel senso che, ovviamente, ogni sistema nazionale deve essere adattato alla realtà del paese stesso (organizzazione sanitaria, numero degli abitanti, cultura-sensibilità degli operatori, ecc.).

Per quanto riguarda in particolare l'aspetto delle segnalazioni spontanee, da un'indagine condotta dal Centro OMS di Uppsala presso 12 paesi, emerge che uno dei fattori determinanti per la segnalazione è costituito dall'instaurarsi di una relazione diretta tra il medico segnalatore e il centro di raccolta. Un'attiva informazione di ritorno, sia personale sia generale (attraverso Bollettini di farmacovigilanza, Dear Doctor Letter, ecc.), la facile reperibilità delle schede e la presenza di chiare linee guida sono, alla luce delle esperienze internazionali, i punti forti su cui si dovrebbe basare un sistema per raggiungere un buon livello di operatività. Tale livello è stato stimato in un tasso annuale di circa 300 schede per milione di abitanti, comprendenti almeno il 30% di segnalazioni di reazioni gravi e provenienti da almeno il 10% dei medici. In queste condizioni la comunità può essere ragionevolmente sicura che reazioni da farmaci inaspettate e gravi siano individuate in un accettabile periodo di tempo.

L'attuale sistema italiano è lontano dal raggiungimento di questi obiettivi (basti pensare che il tasso di segnalazione nel 2001 è stato di circa 80 segnalazioni per milione di abitanti).

Figura 1



1.2) L'ORGANIZZAZIONE, LE RISORSE ED IL QUADRO NORMATIVO

La Farmacovigilanza è coordinata in Italia a livello centrale dal Ministero della Salute sia per le necessarie attività di collegamento internazionale sia per le attività di intervento regolatorio.

L'attività della Farmacovigilanza è regolata sostanzialmente dal D.L.vo 44/97 e dalla Circolare esplicativa n. 12 del 24 settembre 1997.

In particolare, l'art. 2 del D.L.vo 44/97 stabilisce che il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo alla Direzione Generale per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Salute e ne specifica i compiti e le attività. La Circolare n. 12 del 1997 definisce i modi e i tempi per la trasmissione delle informazioni di rilevanza per la farmacovigilanza.

L'ufficio, all'interno della Direzione Generale dei Farmaci, deputato a questa funzione dispone attualmente delle risorse riportate nella **Tabella 1**.

L'organizzazione del lavoro è schematicamente riportata nella **Figura 2**.

Come si vede le attività orientate a garantire che il profilo beneficio-rischio dei farmaci utilizzati in Italia sia favorevole comportano sia aspetti regolatori specifici a livello nazionale, sia aspetti di coordinamento internazionale.

Un importante supporto tecnico-scientifico è stato garantito nel corso del 2001 dalla collaborazione con l'ISS e con la sottocommissione della CUF per la Farmacovigilanza (descritta in dettaglio nel paragrafo 2.5) composta da esperti nei settori della Farmacologia, della Farmacologia clinica e della Farmacoepidemiologia.

**Tabella 1 - Risorse professionali presenti nell'ufficio di FV
(a dicembre 2001)**

n.	Qualifica	Competenze
1	Dirigente ⁺	Epidemiologo
3	Funzionari [*]	Medici
2	Amministrativi	Segreteria
2	Contrattisti [§]	Farmacisti

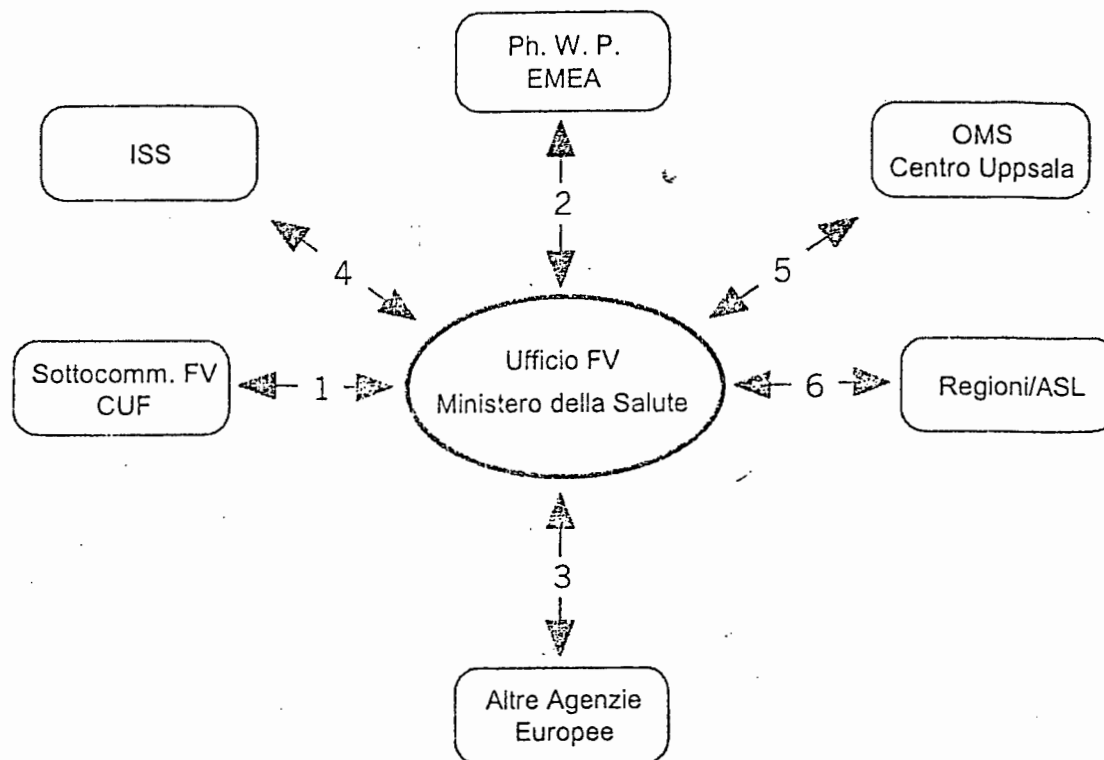
⁺ a partire dal 16 luglio 2001

^{*} dal 5 novembre sono stati trasferiti ad altro incarico 2 funzionari precedentemente assegnati all'ufficio

[§] un contrattista part-time

A fronte della complessità ed articolazione delle attività implicate nella Farmacovigilanza sono scarse le risorse professionali attualmente dedicate a livello centrale ed inoltre, come sarà argomentato nella presente relazione, emerge la necessità di un adeguamento del quadro normativo di riferimento per poter ottimizzare il sistema nazionale.

Figura 2



- 1 : processi di valutazione / attività regolatoria
- 2 : partecipazione ufficiale alle attività della Agenzia Europea (Pharmacovigilance Working Party)
- 3 : scambi informativi (info fax, e-mail) urgenti e non urgenti
- 4 : collaborazione scientifica con Istituto Superiore di Sanità su temi di Farmacoepidemiologia
- 5 : scambi informativi sulle segnalazioni di eventi avversi
- 6 : gestione delle segnalazioni/attività coordinamento

L'ATTIVITÀ ISTITUZIONALE NEL 2001

2.1) LE SEGNALAZIONI SPONTANEE DI REAZIONI AVVERSE

La gestione delle segnalazioni

Le segnalazioni spontanee di reazioni avverse ai farmaci costituiscono un'importante fonte di informazione per il monitoraggio della sicurezza dei medicinali; consentono infatti di mettere in evidenza reazioni avverse su un'ampia popolazione tanto più se si tratta di reazioni rare o che insorgono dopo trattamenti prolungati nel tempo, come nel caso di terapie croniche, o che si verificano a distanza di tempo dall'assunzione del farmaco. Non è possibile infatti rilevare tali reazioni durante la fase di sperimentazioni cliniche pre registrative generalmente ristrette a gruppi selezionati di pazienti (Tabella 2). Inoltre le segnalazioni spontanee possono mettere in luce un utilizzo del farmaco non coerente con quanto previsto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) costituendo un ulteriore segnale di attenzione.

Tabella 2 - Vantaggi e svantaggi delle segnalazioni spontanee

VANTAGGI	SVANTAGGI
<ul style="list-style-type: none"> • Riguardano l'intera popolazione • Riguardano tutti i farmaci • Consentono di rilevare reazioni rare • Consentono di rilevare reazioni insorte a distanza di tempo • Consentono di rilevare reazioni insorte con terapie croniche 	<ul style="list-style-type: none"> • Forniscono a volte informazioni incomplete • Non permettono misure di rischio • Risentono degli effetti delle notizie diffuse dai mass media • Sottosegnalazione

Le singole segnalazioni, giunte all'Ufficio di Farmacovigilanza, vengono validate e valutate in base alla gravità, l'esito, la prevedibilità della reazione stessa (reazione prevista nel riassunto delle caratteristiche del prodotto specifico e in letteratura), la possibilità di interazione con altre terapie o di concomitanti condizioni patologiche.

Dopo la valutazione della singola segnalazione, viene effettuato un esame di insieme sul principio attivo, vengono effettuati confronti con le segnalazioni internazionali per lo specifico principio attivo (mediante richieste ai centri di farmacovigilanza dell'Unione Europea e/o consultazione di banche dati di carattere biomedico quali ad esempio Micromedex) e con altre molecole appartenenti alla stessa classe anatomico terapeutica (secondo la classificazione ATC).

Non sempre è possibile stabilire un nesso di causalità per la singola segnalazione, ma dalla valutazione d'insieme delle segnalazioni nazionali e delle altre informazioni derivanti da altre fonti quali i rapporti periodici di sicurezza, i dati del monitoraggio internazionale, gli studi clinici e la letteratura è possibile mettere in luce eventuali segnali di attenzione relativi all'uso di un medicinale o di una classe intera di farmaci.

Qualora siano evidenziati segnali di attenzione vengono attivate le procedure regolatorie nazionali e, se necessario internazionali, finalizzate ad una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio del farmaco e alla successiva adozione di misure cautelative. Tali procedure variano, a seconda della natura del problema, da modifiche parziali degli stampati del prodotto con l'inserimento di nuove informazioni (controindicazioni, restrizioni delle indicazioni, ecc.) fino ad arrivare a provvedimenti più drastici quali la sospensione o la revoca della autorizzazione alla immissione in commercio (AIC).

L'andamento delle segnalazioni

Negli ultimi anni le segnalazioni spontanee hanno avuto un andamento fluttuante: negli anni 94-95 erano circa 3.000/anno; a seguito dell'emanazione del D.L.vo 44/97 hanno subito un incremento raggiungendo il valore di 7.500 nel 1998; a questo picco ha fatto seguito una progressiva riduzione fino ad arrivare a 4.700 nel 2000.

L'anno 2001 è stato caratterizzato da un andamento bifasico, infatti nei primi 6 mesi dell'anno sono pervenute 2.136 segnalazioni (circa 350 segnalazioni al mese), mentre nei mesi successivi il numero medio di segnalazioni per mese è stato di oltre 800. Questa peculiare situazione del 2001 è dovuta all'attenzione dei mass media sul caso Cerivastatina (per questo aspetto si veda anche il paragrafo 2.11 di questa relazione).

2.2) UN QUADRO SINTETICO DELLE SEGNALAZIONI PERVENUTE NEL PRIMO SEMESTRE 2001

In questo paragrafo sono descritte le principali caratteristiche delle segnalazioni di reazioni avverse prevenute durante il I semestre 2001. Si è voluto in questo modo fotografare la situazione così come si è venuta a creare con il passare degli anni in Italia prima della attivazione della Rete Nazionale (si veda il successivo paragrafo 2.3), per poter creare uno standard di riferimento rispetto al quale valutare l'evoluzione del nostro sistema nazionale. L'analisi approfondita delle segnalazioni complessive del 2001 sarà oggetto di un "Rapporto Nazionale" che sarà completato nel corso del 2002.

Un primo approfondimento delle segnalazioni pervenute nel corso dei primi 6 mesi del 2001 è contenuto nella **Figura 3** e nelle **Tabelle 3** e **4**. In particolare nella **Figura 3** è riportato l'andamento delle segnalazioni per Regione, espresso secondo due indicatori: il numero di segnalazioni per 100.000 residenti e per milione di confezioni prescritte. I due indicatori hanno un andamento sovrapponibile. Come si può osservare, solo tre Regioni si differenziano nettamente dalle altre (Veneto, Friuli, Emilia Romagna) con un tasso di segnalazione superiore a 100 per milione di abitanti.

Nella **Tabella 3** sono riportate le segnalazioni relative a farmaci aggregati secondo le macro-categorie della classificazione ATC. Circa il 70% delle segnalazioni pervengono dalle Regioni del Nord, il tasso di segnalazione durante i primi 6 mesi del 2001 è stato 6 x 100.000 abitanti nel Nord, 2,5 x 100.000 nel Centro, 1,6 x 100.000 nel Sud e nelle Isole. Per una lettura più approfondita, in **Tabella 4** sono elencate le segnalazioni secondo le prime 40 sottocategorie ATC (che rappresentano il 70,1% del totale). Le segnalazioni della sottocategoria C10AA hanno risentito dell'attenzione dei mass media sul caso Cerivastatina (per questo aspetto specifico si veda anche il paragrafo 2.11 di questa relazione).

Figura 3 - Segnalazioni per Regione

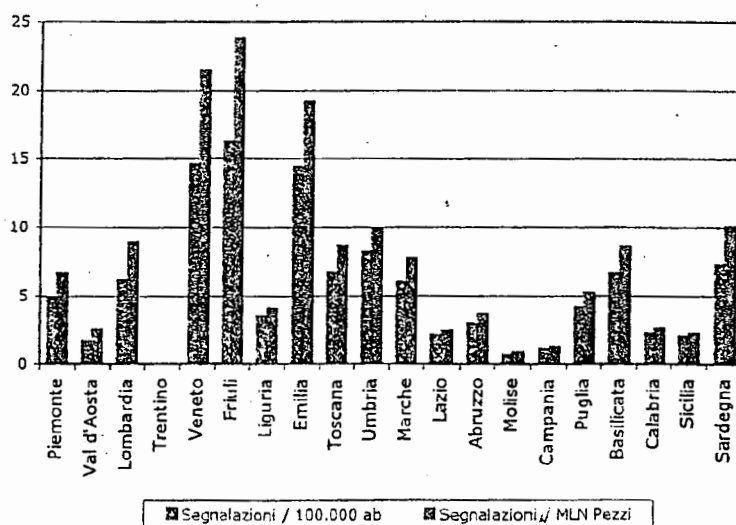


Tabella 3 - Segnalazioni di ADR per ATC I livello

	Italia (%)	Nord (%)	Centro (%)	Sud e Isole (%)
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	6,0	62,8	15,7	18,2
B - Sangue ed organi emopoietici	4,6	65,7	17,2	14,1
C - Sistema cardiovascolare	31,4	71,7	14,1	12,7
D - Dermatologici	0,4	83,3	16,7	
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	2,2	78,4	9,8	11,8
H - Ormonali sistemici, escl. ormoni sessuali	2,0	77,3	9,1	6,8
J - Antimicrobici generali sistemici	23,2	71,2	10,2	17,6
L - Antineoplastici ed immunomodulatori	2,6	70,0	3,3	21,7
M - Sistema muscolo-scheletrico	12,9	74,4	11,0	13,5
N - Sistema nervoso centrale	8,8	60,0	15,6	24,4
P - Antiparassitari, insetticidi e repellenti	0,5	81,8		9,1
R - Sistema respiratorio	2,8	65,5	8,6	25,9
S - Organi di senso	0,4	100,0		
V - Vari	2,3	67,3	14,3	18,4
	100,0	70,3	12,4	15,8