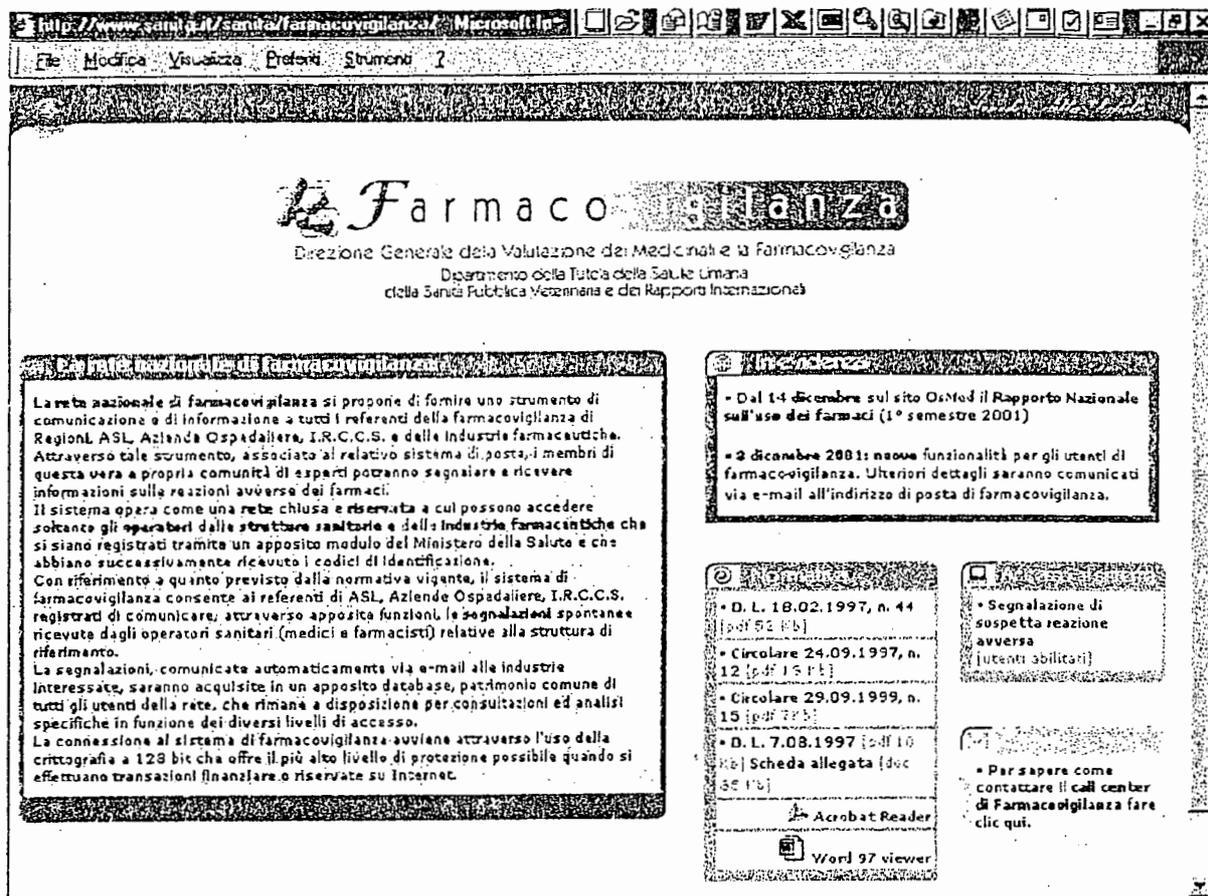


**Tabella 4 - Segnalazioni di ADR per ATC IV livello (ordinate per numerosità).
Le prime 40 categorie (70,1 % del totale)**

	Nord	Centro	Sud e Isole	Italia	
C10AA	177	31	38	251	Inibitori della hmg CoA reduttasi
J01MA	82	12	17	111	Fluorochinolonici
C09AA	73	14	7	96	ACE inibitori, monocomposti
J01CR	62	12	13	88	Assoc. di penicilline, incl. Inib. delle beta-lattamasi
J01DA	37	7	23	69	Cefalosporine e sostanze correlate
J01CA	46	10	8	65	Penicilline ad ampio spettro
B01AC	45	7	6	60	Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina
M01AB	43	6	10	60	Derivati dell'acido acetico e sostanze relative
M01AE	40	9	7	57	Derivati dell'acido propionico
M01AX	42	4	8	55	Altri antinfiammatori/antireumatici non steroidei
C08CA	40	6	6	53	Derivati diidropiridinici
J01FA	41	2	10	53	Macrolidi
M01AH	42	6	3	51	Coxib
V08AB	31	6	8	45	Mezzi contr. radiologici idrosol., nefrotr., bassa osm.
C09BA	30	6	5	41	ACE inibitori e diuretici
C01DA	26	5	5	36	Nitrati organici
N06DA	14	4	18	36	Anticolinesterasici
C07AB	22	4	1	28	Betabloccanti selettivi, non associati
J01EE	22		5	27	Assoc. di sulfonamidi con trimetoprim, escl. derivati
A02BC	21	1	2	24	Inibitori della pompa acida
C03CA	13	4	5	23	Sulfonamidi, non associate
H02AB	18	2	1	23	Glicocorticoidi
C10AB	13	6	3	22	Fibrati
M04AA	12	3	4	19	Preparati inibenti la produzione dell'acido urico
C09CA	10	4	4	18	Antagonisti della angiotensina II, monocomposti
N02BA	8	3	7	18	Acido salicilico e derivati
A03FA	9	5	2	17	Procinetici
C01AA	13	1	1	15	Glicosidi digitalici
C01BD	9	5	1	15	Antiarritmici, classe III
H03AA	11	2	1	15	Ormoni tiroidei
L04AA	13			15	Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva
B01AB	10	2	1	14	Eparinici
C08DA	10	2	2	14	Derivati fenilalchilaminici
N05BA	10	1	2	13	Derivati benzodiazepinici
J05AF	8	3	1	12	Nucleosidi inibitori della trascrittasi inversa
A10BD	9	1	2	12	Biguanidi e sulfonamidi
M01AC	9		3	12	Oxicam-derivati
C02CA	8	2	1	11	Bloccanti dei recettori alfa-adrenergici
J02AC	9		2	11	Derivati triazolici
N02BB	5	1	5	11	Pirazoloni
	1143	199	248	1616	

2.3) LA REALIZZAZIONE DELLA RETE NAZIONALE

Il 5 novembre 2001 è stata attivata la rete nazionale di farmacovigilanza (Figura 4).



La rete, finalizzata all'acquisizione ed alla gestione delle segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci, e gestita dal Ministero della Salute, prevede la partecipazione delle Regioni e delle Province autonome, delle strutture sanitarie periferiche (ASL, AO, IRCCS) e delle aziende farmaceutiche.

Il sistema, realizzato in ambiente web, consente alle strutture periferiche di registrare e visualizzare le segnalazioni, alle regioni e province autonome di avere visibilità delle segnalazioni di reazioni avverse verificatesi nel proprio territorio e alle aziende farmaceutiche di acquisire informazioni su reazioni avverse ai farmaci di propria titolarità.

Per i diversi utenti sono previste le seguenti applicazioni:

- ASL, AO e IRCCS accedono alle funzioni di inserimento e aggiornamento delle segnalazioni e alla visualizzazione sia dei propri dati sia di quelli nazionali
- Le Regioni e le Province autonome possono accedere ai dati nazionali e ai dati del proprio territorio
- Le ditte Farmaceutiche, titolari di AIC di specialità medicinali, possono consultare solo i dati relativi ai propri farmaci.

Le funzioni relative all'acquisizione delle segnalazioni prevedono la presenza di diversi campi obbligatori, il che comporta a livello locale una più stretta interazione tra segnalatore e struttura sanitaria che riceve la segnalazione. La struttura sanitaria, prima di procedere all'inserimento, dovrà necessariamente verificare la completezza e la congruità dei dati riportati nella scheda ed eventualmente contattare il segnalatore.

È stato inoltre previsto, come parte integrante della rete informatica, un sistema di posta elettronica che consente ai singoli utenti di leggere i messaggi inviati automaticamente nel momento di inserimento, aggiornamento e cancellazione di una segnalazione. Tale sistema, interno e dedicato, consente inoltre:

- di scambiare messaggi di interesse per la farmacovigilanza

- di identificare eventuali clusters di reazioni in un determinato territorio
- di allertare subito l'azienda farmaceutica affinché effettui eventuali controlli sui suoi prodotti

Il sistema di posta elettronica ha in dotazione una rubrica contenente i dati identificativi di tutti gli utenti abilitati. Ciò costituisce di fatto il primo registro nazionale computerizzato di tutti gli addetti alla Farmacovigilanza in Italia.

È previsto un aggiornamento periodico delle basi dati (aziende farmaceutiche, specialità medicinali ecc.), ed anche degli altri universi di riferimento (ad esempio aggiornamento del WHO Adverse Reaction Terminology, nuove versioni dell'ICD ecc.).

Sono state previste misure di sicurezza quali l'utilizzo della crittografia a 128 bit per la connessione al sistema ed una specifica procedura finalizzata al controllo degli accessi al sistema (identificazione degli utenti, abilitazione ecc.). Possono infatti accedere alla rete i responsabili di farmacovigilanza delle suddette strutture che, a seguito di una registrazione e delle verifiche del Ministero, abbiano ricevuto i codici identificativi di accesso.

L'attivazione della rete segna una tappa fondamentale per la farmacovigilanza in quanto non rappresenta un semplice decentramento delle funzioni di data entry ma piuttosto la creazione di uno strumento interattivo che, nel rispetto delle norme in vigore, **consente per la prima volta in Italia:**

- la costituzione di una "comunità virtuale", in grado di condividere simultaneamente e tempestivamente le informazioni correlate alla sicurezza dei farmaci nell'ottica di una maggiore tutela della salute pubblica
- un miglioramento qualitativo delle segnalazioni spontanee delle reazioni avverse che potranno essere inserite nel sistema solo dopo un intervento attivo del responsabile di farmacovigilanza che dovrà necessariamente verificare la scheda ed eventualmente contattare il segnalatore
- indirettamente il contatto più stretto tra responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria e segnalatore, oltre a configurarsi come una sorta di feed-back porterà ad una maggiore sensibilizzazione dei segnalatori.

L'attivazione è avvenuta limitando, per il momento, gli accessi alla rete alle strutture sanitarie pubbliche, alle regioni ed ai titolari dell'autorizzazione in commercio di specialità medicinali autorizzate in Italia. Non è escluso un allargamento dell'accesso anche ad altri utenti (aziende non titolari ma concessionarie di vendita di farmaci), università soprattutto per finalità di formazione nei corsi di laurea in medicina e chirurgia, farmacia e scuole di specializzazione correlate.

Inoltre, in un prossimo futuro, quando saranno adottati sistemi di firma elettronica, è ipotizzabile consentire l'accesso alla rete direttamente a medici e farmacisti e di conseguenza offrire anche la possibilità di effettuare la segnalazione on-line.

L'attivazione della rete è stata preceduta da una serie di incontri (responsabili regionali del settore farmaceutico, rappresentanti di associazioni di categoria) per illustrare finalità e modalità di accesso alla rete.

Da quando è iniziato il rilascio delle userid e password, alla fine di ottobre, sono stati abilitati all'accesso fino alla fine di dicembre i seguenti utenti:

	ABILITATI
REGIONI	12
A.S.L.	104
AZIENDE OSPEDALIERE	31
I.R.C.C.S.	5
AZIENDE FARMACEUTICHE	331
TOTALE	483

Al 31/12/2001 (con poco più di un mese di attività) sono state registrate circa 380 segnalazioni direttamente tramite la rete. In attesa che tutti gli aventi diritto siano stati abilitati, ed anche per consentire ulteriori verifiche sulla funzionalità del sistema, è stata prevista una fase transitoria durante la quale oltre all'inserimento in rete, le schede di segnalazione cartacee saranno trasmesse dalle strutture sanitarie a ditte, regioni e Ministero secondo le consuete modalità (fax e posta). Ciò consentirà di operare una serie di verifiche soprattutto per gli aspetti legati alla codifica delle informazioni.

L'attivazione della rete di farmacovigilanza, pur costituendo il raggiungimento di un obiettivo fondamentale, va considerato contestualmente come un punto di partenza per lo sviluppo delle attività di monitoraggio dei farmaci.

Le iniziative previste per il 2002 riguardano:

- miglioramento delle funzioni di elaborazione dei dati e dei reports
- inserimento di funzioni relative all'attribuzione del nesso di causalità secondo algoritmi standardizzati
- inserimento di funzioni per la segnalazione automatica di possibili situazioni di allarme mediante l'utilizzo di sistemi statistico-matematici
- elaborazione, con successiva disponibilità in rete, di "linee guida" alla segnalazione delle reazioni avverse
- elaborazione, dalle schede di dimissione ospedaliera, dei casi di pazienti che, a seguito di reazioni avverse a farmaci, sono stati ospedalizzati o hanno prolungato l'ospedalizzazione ed elaborazioni dei costi per le ADRs gravi
- corsi di aggiornamento per gli operatori del settore in collaborazione con i referenti regionali
- collegamento con la rete europea creata dall'EMEA
- una più attiva partecipazione al programma di monitoraggio dell'OMS (Uppsala)
- estensione graduale dell'accesso ai medici per l'inserimento delle schede on-line

2.4) I PERIODIC SAFETY UPDATE REPORTS (PSUR)

I Periodic Safety Update Reports (PSUR) sono rapporti dettagliati inviati periodicamente dalle Ditte titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali al Ministero della Salute, secondo quanto stabilito dal D.L.vo n. 44 del 18 febbraio 1997 (art. 3 commi 4 e 5) e dalla Circolare esplicativa n. 12 del 1997.

In questi rapporti, il responsabile della farmacovigilanza dell'Azienda farmaceutica deve indicare la natura ed il numero di tutte le segnalazioni di reazioni avverse conseguenti all'impiego di una specialità medicinale di cui sia venuto a conoscenza (comprese le reazioni avverse derivanti da sperimentazioni cliniche).

Questi rapporti, al pari delle segnalazioni, rappresentano un importante flusso informativo che consente, anche sulla base dei dati internazionali complessivi, di meglio inquadrare nel tempo il profilo di tollerabilità dei farmaci.

La cadenza dell'invio dipende dalla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della prima autorizzazione della specialità medicinale, ed è **semestrale** durante i primi due anni dalla data di pubblicazione, **annuale** nel terzo, quarto e quinto anno. Dopo il primo rinnovo il rapporto di farmacovigilanza deve essere inviato ogni **cinque anni**.

Le informazioni raccolte nello PSUR sono riportate secondo una struttura standard prevista nelle linee guida CPMP/ICH/288/95 (**Tabella 5**).

Gli PSUR (per i farmaci a registrazione europea centralizzata o di mutuo riconoscimento) sono specificatamente valutati dall'Agenzia del Paese membro di riferimento che si assume l'incarico di formulare una relazione scientifica (assessment report). Questa valutazione viene fatta circolare in tutte le altre Agenzie nazionali raccogliendo, così, tutte le possibili osservazioni che saranno riportate nella versione definitiva dell'assessment report.

Nel corso dell'anno 2001 all'Ufficio di Farmacovigilanza sono pervenuti circa **1.800** PSUR.

Una importante razionalizzazione di questa attività è l'adozione di un formato elettronico per la distribuzione della documentazione. Gli standard tecnici di riferimento per la definizione dei formati elettronici sono stati già definiti e potranno essere adottati nel corso del 2002.

Tabella 5 - Struttura standard degli PSUR

1 - INTRODUZIONE.
Caratteristiche del rapporto Cenni sul meccanismo d'azione della molecola in esame Indicazioni terapeutiche
2 - SITUAZIONE REGOLATORIA
Status registrativi in Italia Status registrativi all'estero Altri marchi
3 - PROVVEDIMENTI PER MOTIVI DI SICUREZZA
4 - MODIFICHE DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
5 - ESPOSIZIONE DEI PAZIENTI
Studi clinici nazionali di fase IV Dati di commercializzazione ed esposizione
6 - SEGNALAZIONI DEGLI EVENTI AVVERSI
Generalità sulle segnalazioni Sommaro sulle segnalazioni Segnalazioni spontanee Segnalazioni di post-marketing Segnalazioni da studi clinici Segnalazioni di decessi Reports da pubblicazioni scientifiche Segnalazioni da Autorità Regolatorie Segnalazioni da altre fonti Commenti sui singoli casi
7 - STUDI CLINICI
8 - ALTRE INFORMAZIONI
9 - VALUTAZIONE GLOBALE DI SICUREZZA
10- CONCLUSIONI

2.5) L'ATTIVITÀ DELLA SOTTOCOMMISSIONE FARMACOVIGILANZA – CUF

A partire dal 1997, la CUF (Commissione Unica del Farmaco) con decreto 30 aprile 1997 è stata articolata in sottocommissioni "permanenti" e "temporanee" composte da almeno due componenti della commissione stessa ed esperti scelti sulla base di specifica e documentata competenza con l'obiettivo di rendere più efficienti i suoi lavori ed assicurare una istruttoria rapida e qualificata di tutti i problemi sottoposti alla sua attenzione.

La Sottocommissione permanente di Farmacovigilanza svolge la propria attività esaminando argomenti tecnico scientifici correlati alla sicurezza d'uso dei farmaci, proposti sia dall'ufficio sia dalla CUF.

Da questo tipo di attività scaturiscono proposte di provvedimenti regolatori che hanno come obiettivo il miglioramento del rapporto beneficio-rischio di singole specialità o di intere classi di farmaci.

Dato il notevole impatto sulla salute pubblica dei provvedimenti regolatori emessi, che vanno dalla modifica degli stampati (restrizione delle indicazioni terapeutiche, inserimento di controindicazioni, di avvertenze, di interazioni, di effetti indesiderati) a proposte di sospensione o revoca di specialità medicinali, le attività della Sottocommissione richiedono un impegno costante e una continua collaborazione tra i componenti della sottocommissione e l'ufficio.

Gli argomenti sottoposti all'approfondimento della Sottocommissione traggono per lo più origine dal monitoraggio delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse, dai dati di letteratura, da segnalazioni di problematiche connesse con la sicurezza, dall'Agenzia europea del farmaco (EMEA) e dalle autorità sanitarie degli altri paesi, europei e extraeuropei e richiedono competenze di tipo epidemiologico, regolatorio e specialistico nelle diverse discipline medico scientifiche.

Le informazioni di background per un corretto inquadramento delle problematiche derivano inoltre dall'analisi degli PSUR (si veda paragrafo 2.4).

Di volta in volta, in relazione all'argomento in discussione, e laddove si ritenga opportuno, possono essere invitati uno o più esperti con competenze specifiche.

La Sottocommissione si riunisce di regola con cadenza mensile. Se necessario vengono convocate riunioni straordinarie su argomenti ad hoc.

In **Tabella 6** sono descritti i principali argomenti affrontati dalla Sottocommissione nel corso del 2001

Tabella 6 - Principali argomenti trattati e i provvedimenti adottati nel corso del 2001

ARGOMENTI TRATTATI	INTERVENTI
Tioridazina	- Rivalutazione del rapporto rischio/beneficio - DM di modifica stampati con restrizione delle indicazioni terapeutiche e del regime di dispensazione
Remicade	DDL-Pubblicazione su BIF
Mitoxantrone	Rivalutazione del rapporto rischio/beneficio
Uso dei Fans in pediatria	- Predisposizione e Pubblicazione di una Dear Doctor Letter - DM di modifica stampati
Tiomersale nei vaccini	- Predisposizione di relazione per la CUF - Parere sulla bozza di decreto di modifica del DM 15-6-2001
Ginkgo Biloba	Predisposizione di relazione per la CUF
Hypericum Perforatum	- DM di modifica stampati - Modifica degli stampati di specialità medicinali contenenti contraccettivi orali/ ciclosporina/ digossina/ teofillina/ warfarin/ carbamazepina / fenobarbitale / fenitolina / Inibitori della ricaptazione della serotonina (srts)/ nefazodone/ trazodone/ triptani, concernente il rischio di interazioni con preparazioni a base di hypericum perforatum
Duloxetina	- Valutazione rischio di TSE, a seguito di una richiesta di parere per uno studio di fase III - Parere alla CUF ai sensi del Decreto 20 gennaio 1999
Vaccini vivi attenuati morbillo/parotite/rosolia	DM di modifica stampati: armonizzazione degli stampati con particolare riferimento alle reazioni avverse a carico del sistema nervoso riportate in letteratura
Ketorolac	Rivalutazione del rapporto rischio/beneficio delle specialità contenenti ketorolac.
Revisione del DL 44	Discussione delle proposte di modifica
Cisapride	Predisposizione, su richiesta della CUF, di un "parere motivato" da presentare al CPMP (comitato di esperti per le specialità medicinali dell'Emea) sul rapporto rischio/beneficio della cisapride. Proposta di sospensione adottata
Specialità a Base di Retinoidi per Uso Topico	DM di modifica stampati: armonizzazione degli stampati relativamente ai capitoli Avvertenze e Uso In Gravidanza
Specialità medicinali contenenti nitrati organici	DM di modifica stampati relativamente alla introduzione di modifica di interazioni con specialità contenenti sildenafil
Cerivastatina	- Riunione straordinaria a seguito ritiro dal mercato-comunicati stampa; sito-faq - Predisposizione e Pubblicazione di una Dear Doctor Letter
Statine	- Rivalutazione del rapporto rischio/beneficio - Predisposizione e Pubblicazione di una Dear Doctor Letter inviata a tutti i medici
Fenilpropanolamina	- Rivalutazione beneficio/rischio - Proposta di eliminazione della fenilpropano-lamina da tutti i farmaci in cui è attualmente presente
Specialità medicinali a base di tiroxina-Somatoline	- Valutazione sperimentazioni a supporto tollerabilità ed efficacia - Rivalutazione beneficio/rischio
Soluzioni Parenterali Contenenti Fruttosio o Sorbitolo come Principi Attivi	- Rivalutazione beneficio/rischio - Proposta di revoca
Eparina sodica e calcica e eparine a basso peso molecolare	DM di modifica stampati
COX2 (inibitori della cicloossigenasi2)	- Rivalutazione beneficio/rischio relativamente agli eventi cardiovascolari
Sildenafil	- Rivalutazione beneficio/rischio
Apligraf (HSE-Human sintetic epidermis)	- Valutazione rischio di TSE - Parere alla CUF ai sensi del Decreto 20 gennaio 1999
Immunoglobuline Umane Per Uso Endovenoso	DM di modifica stampati
Topiramato	- Rivalutazione beneficio/rischio relativamente a encefalopatia, Iperammonemia e suicidio e assunzione di topiramato
Buprenorfina	Revisione stampati
Metadone	Revisione stampati
Acido Acetilsalicilico	Revisione stampati
Sibutramina	Rivalutazione beneficio/rischio
Protamina	Revisione stampati

2.6) L'ATTIVITÀ IN AMBITO EUROPEO

L'Agenzia Europea dei Farmaci (EMA) si avvale di vari gruppi di lavoro, tra i quali il Pharmacovigilance Working Party (PhWP), istituito dal CPMP (Comitato per le Specialità Medicinali), con il mandato di coordinare le attività di farmacovigilanza a livello comunitario e di affrontare i problemi connessi al rapporto rischio/beneficio dei farmaci, indipendentemente dalla fonte che ha generato il segnale (monitoraggio spontaneo, dati di letteratura, studi clinici, ecc.) e dal tipo di procedura di registrazione.

Ciascun paese dell'Unione Europea nomina un delegato che partecipa alle attività del PhWP e se necessario, ciascuno Stato può affiancare al delegato esperti di uno specifico campo specialistico.

Molte sono le classi di farmaci che vengono esaminate dal PhWP, per cui le analisi condotte possono spaziare in ambiti molto diversi e portare a implicazioni che richiedono molto spesso notevole approfondimento e conoscenze specifiche.

Il PhWP, inoltre, contribuisce alla revisione di importanti linee guida riguardanti la farmacovigilanza. Una delle principali è la sezione inerente la farmacovigilanza del "Notice to Marketing Authorization Holders" che rappresenta una linea guida per le Aziende titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio in materia di attività regolatoria. Inoltre, vengono elaborate e aggiornate per conto del CPMP, linee guida ad uso delle Agenzie regolatorie per le attività di farmacovigilanza.

Nell'anno 2001 si è continuato a lavorare per aggiornare tali linee guida.

Le principali classi di farmaci che sono state prese in considerazione nel corso del 2001 comprendono essenzialmente:

- analgesici
- anestetici generali
- anti Parkinson
- antiaggreganti piastrinici
- antibatterici chinolonici
- anticorpi monoclonali
- antidepressivi
- antidiabetici
- antiepilettici
- antiipertensivi
- antinfiammatori non steroidei
- antipsicotici
- antiretrovirali
- antitumorali
- estrogeni e progestinici
- farmaci per la terapia dell'artrite reumatoide
- immunosoppressori
- ipolipemizzanti

Alcuni temi riguardanti queste classi di farmaci sono ancora in corso di analisi, per altri non sono emersi elementi di rischio significativi.

Per alcuni farmaci, invece sono state decise delle misure in conseguenza dell'analisi condotta in sede di PhWP e di seguito sono riassunte le principali azioni adottate a livello nazionale:

Infliximab: è un farmaco utilizzato per la terapia dell'artrite reumatoide e del morbo di Crohn. È stata evidenziata l'insorgenza di casi di tubercolosi in pazienti in trattamento con tale farmaco. Ciò potrebbe dipendere da un effetto del farmaco sul sistema immunitario che predisponga alle infezioni. Di tale problematica è stata data comunicazione ai sanitari anche con una "Dear Doctor Letter" pubblicata sul bollettino d'informazione sui farmaci

Leflunomide: è un farmaco utilizzato nella terapia dell'artrite reumatoide attiva. Sono stati segnalati rari casi di epatite e di insufficienza epatica in pazienti che assumevano leflunomide. Ciò ha portato alla rivalutazione e alla modifica delle modalità di utilizzo del farmaco. Anche in questo caso è stata inviata una "Dear Doctor Letter" pubblicata sul bollettino d'informazione sui farmaci.

Trastuzumab: è un anticorpo monoclonale utilizzato per il trattamento del carcinoma mammario. Si è evidenziato in studi preliminari che pazienti trattate con questo farmaco erano più suscettibili di tossicità cardiaca se venivano in seguito trattate con antracicline senza attendere un congruo periodo. Si è proceduto ad informare la classe medica di tale rischio, affinché venisse osservato un congruo periodo di sospensione della terapia con trastuzumab prima di somministrare antracicline.

Stavudina: è un farmaco antiretrovirale utilizzato nella terapia dell'infezione da HIV. In pazienti in trattamento con stavudina è stata evidenziata una forma di debolezza muscolare progressiva simile alla

sindrome di Guillain Barré. Tale forma sembra essere dovuta all'acidosi lattica e può essere associata con pancreatite, insufficienza epatica, insufficienza renale o paralisi motoria. In questo caso si è fornita informazione su come individuare i sintomi precoci.

Nonacog alfa: è un prodotto da DNA ricombinante utilizzato nell'emofilia di tipo B, cioè in pazienti con deficit del fattore IX della coagulazione. È scaturita la necessità di istituire un registro per la sorveglianza mirata soprattutto alle reazioni allergiche e all'insorgenza di anticorpi inibitori.

Hypericum perforatum: è una pianta il cui estratto è presente in alcuni medicinali con azione antidepressiva. Poiché induce la sintesi degli enzimi epatici può interferire con il metabolismo di diversi farmaci di largo impiego. È stato predisposto un decreto per la modifica degli stampati dei prodotti con registrazione nazionale, indicando le corrette modalità per la somministrazione dei prodotti a base di *Hypericum perforatum*, indicando anche le modalità di sospensione della terapia.

Propofol: è un anestetico generale che se utilizzato per la sedazione prolungata di bambini in unità di terapia intensiva può comportare rhabdomiolisi. Tale indicazione non era autorizzata in Italia, comunque, tale uso è stato considerato come controindicazione.

Contraccettivi orali combinati (COC): a seguito della pubblicazione da parte dell'EMA dei risultati di un processo di rivalutazione beneficio-rischio dei contraccettivi orali combinati, da cui emergeva un aumentato rischio di trombosi venosa profonda durante l'uso dei COC di terza generazione rispetto a quelli di seconda generazione, sono state tradotte e rese pubbliche, tramite pubblicazione sul sito internet del Ministero della salute, invio per posta ordinaria a tutti i medici del territorio nazionale, una Dear Doctor Letter e una Dear Woman Letter. Oltre al telefono verde, sempre attivo, sono state inoltre pubblicate sul sito una serie di FAQ (Frequent Answers/Questions). Sulla base di queste iniziative è stato inoltre predisposto un Decreto di aggiornamento degli stampati di tutte le specialità medicinali di riferimento.

2.7) ALTRI PROVVEDIMENTI ADOTTATI

Soluzione Polisalina Spai della ditta Alfa Intes. Il 29 agosto 2001 è stata predisposta una procedura di sequestro cautelativo su tutto il territorio nazionale di alcuni lotti della Soluzione Polisalina Spai della ditta Alfa Intes. (Categoria ATC B05CB). Tale evento si è reso necessario per la segnalazione di alcuni possibili eventi avversi (edema corneale) osservati a seguito dell'utilizzo di questa Soluzione. A causa del perdurare di segnalazioni avverse con lotti diversi, è stata successivamente disposta una ispezione del sito produttivo che ha portato alla chiusura dello stesso e alla sospensione dal commercio della specialità medicinale.

Ringer Lattato [Lotto n. B2024]. Il Ringer Lattato è una soluzione polisalina infusionale indicata per la reidratazione. A seguito di un cluster di segnalazioni di eventi avversi, provenienti da un ospedale toscano e tutte riferite al medesimo lotto, è stato predisposto il sequestro cautelativo del lotto sospetto.

2.8) LA VALUTAZIONE DELLE RICHIESTE DI RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE AL COMMERCIO (AIC)

L'Autorizzazione all'immissione in commercio delle specialità medicinali è soggetta ad un rinnovo ogni cinque anni dalla data di registrazione.

In tale occasione l'Azienda è tenuta a presentare una rivalutazione completa del rapporto rischio/beneficio sulla base dei dati di farmacovigilanza degli studi clinici e della letteratura scientifica (si veda anche il precedente paragrafo 2.4). L'Azienda presenta, novanta giorni prima della scadenza del termine di rinnovo, un rapporto quinquennale che tenga conto di quanto prima descritto. È evidente che l'analisi del profilo globale di sicurezza rappresenta un passo importante del processo di rinnovo.

A partire da ottobre 2001 sono stati analizzati 19 principi attivi appartenenti soprattutto alle classi cardiovascolari e antibiotici (Tabella 7). Per la maggior parte di tali specialità è stato concesso il rinnovo apportando modifiche agli stampati, mentre per alcuni è stata richiesta la acquisizione di ulteriore documentazione (in sospenso).

Tabella 7

Specialità Medicinale	ATC	Rinnovo senza modifiche	Rinnovo con modifiche	In sospenso
Cedixen	J		X	
Cefrom	J		X	
Metacaf	J		X	
Kiton	C		X	
Leicester	C		X	
Vasorema	B	X		
Diliter	C			
Prepidil gel	G		X	
Sevorane	N			X
Pentaglobin	J		X	
Krenosin	J		X	
Disteril	D			X
Sterosan	D			X
Tioxene	V			
Niven	C		X	
Desocol	A		X	
Sulperazone	J		X	
Sanifer	B	X		
Imigran	N		X	
Sumadol	N		X	
Gemfibrozil Ratiopharm	C		X	
Verelait	A		X	

2.9) INIZIATIVE DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA

Si sta ponendo, con sempre maggiore evidenza, la necessità di attivare delle iniziative mirate ad una più attenta valutazione della effettiva trasferibilità nella pratica clinica delle conoscenze originate attraverso i clinical trial condotti nelle fasi pre-registrative dei farmaci.

Dopo l'immissione in commercio, un farmaco è soggetto ad un uso allargato sia in termini quantitativi sia qualitativi; diventa pertanto imperativo continuare, soprattutto per molecole di elevato interesse clinico, lo studio del loro profilo in una situazione epidemiologica dove i casi sono rappresentati dalla popolazione naturalmente esposta alla terapia e le condizioni di utilizzo sono quelle aderenti alla realtà prescrittiva (studi di post-marketing o di outcome research). Tale impostazione, sempre più evidenziata anche nel dibattito scientifico internazionale, non ha come finalità la ridiscussione dei risultati eventualmente ottenuti nell'ambito degli RCT ma quella di completare il quadro conoscitivo complessivamente disponibile per un farmaco.

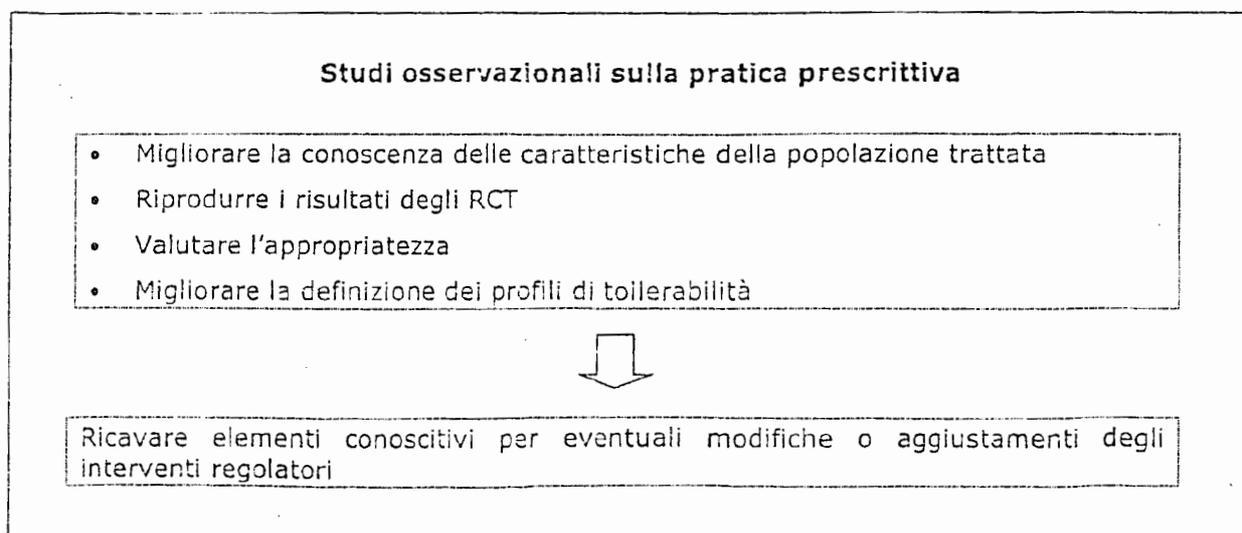
In Italia si è seguita questa strada avviando, in accordo con i diversi attori coinvolti (industrie, associazioni di pazienti, società scientifiche, autorità regolatorie), studi di respiro nazionale su condizioni di particolare interesse sanitario quali quelle riportate in **Tabella 8**.

Gli obiettivi generali di queste iniziative sono illustrati in **Figura 5**.

Tabella 8 - Programmi di sorveglianza attiva

Studio	Patologia	Farmaci	Centri partecipanti	Popolazione	Inizio dello studio	Durata prevista
IMPROVE	Epatite cronica C	Ribavirina+ IFN	469	5.500	Dic. 1999	2 anni
CRONOS	Alzheimer	Donezepil Galantamina Rivastigmina	503	27.000	Set. 2000	2 anni
ANTARES	Artrite reumatoide	Etanercept Infliximab	171	≈ 5.000	Giu. 2001	1 anno
GLITAZONI	Diabete II	Rosiglitazone Pioglitazone	≈ 100	≈ 3.000	Lug. 2001	≈ 18 mesi

Figura 5



Studio IMPROVE

Lo studio è stato promosso con l'obiettivo di acquisire informazioni sull'uso routinario di farmaci a base di Ribavirina nel trattamento dell'epatite cronica C.

L'indagine è stata condotta in collaborazione con tutti i centri ospedalieri che prescrivono la terapia con Ribavirina e Interferone, per il trattamento dell'epatite cronica C, a pazienti mai trattati (naïve) e a pazienti con recidive dopo un primo trattamento con Interferone (relapsers). Al momento dell'avvio dello studio, il trattamento con Ribavirina era indicato esclusivamente in associazione all'Interferone alfa-2b. Successivamente sono state estese le indicazioni all'uso in associazione con Ribavirina anche per l'interferone alfa-2a, alfa naturale-iucocitario e interferone pegilato.

I centri partecipanti sono stati coordinati, all'interno di ogni Regione, da un referente che ha avuto l'incarico di coordinare tutti i flussi informativi necessari al corretto andamento dell'indagine.

Per tutti i pazienti inclusi nello studio sono state compilate una scheda di inizio trattamento (al momento della prima prescrizione di Ribavirina) una serie di schede di monitoraggio (compilate ad ogni visita mensile) e una scheda di valutazione finale (compilata 6 mesi dopo la fine della terapia) necessaria per la valutazione degli effetti terapeutici del trattamento con Ribavirina più Interferone.

Dal dicembre 1999 a luglio 2001, 482 centri, in tutte le Regioni italiane, hanno fatto richiesta all'ISS di schede per il monitoraggio dei pazienti in trattamento con Ribavirina e Interferone. Complessivamente sono state raccolte le schede relative a circa 5000 pazienti.

La popolazione in studio è costituita in maggioranza (74%) da pazienti con un'età compresa tra 35 e 64 anni con un rapporto M/F pari a 2.2.

Il 50% dei pazienti viene trattato con IFN per la prima volta (naïve) e il 39% è costituito da relapser cioè pazienti che, dopo una prima risposta positiva al trattamento, hanno avuto una recidiva. Negli altri casi le informazioni fornite non erano sufficienti per classificare i pazienti come naïve o relapser. È elevata, in entrambe le popolazioni, la percentuale di pazienti con malattie concomitanti e con altre infezioni virali (HBV, HIV). Questo costituisce un'importante differenza rispetto alle popolazioni usualmente studiate nei trial clinici. In questi studi, infatti, rigidi criteri di inclusione determinano una forte selezione con l'esclusione dei pazienti portatori di altre infezioni o affetti da malattie importanti diverse da quella in studio.

Circa 140 pazienti hanno un'infezione da virus con genotipo 4 o 5; nonostante l'esiguo numero, questa popolazione è particolarmente interessante dal momento che raramente è stata studiata nei trial pre-registrazione.

Sono stati segnalati 5.490 eventi avversi relativamente a 2.059 pazienti. Per 1.072 eventi (20%) non è stato indicato il grado di correlazione con la terapia, 197 sono stati giudicati non correlati mentre nel 77% dei casi l'evento è stato giudicato correlato con la terapia con un grado possibile, probabile o certo. Fra questi ultimi, il 9% era costituito da eventi severi o molto gravi. La comparsa di eventi avversi ha portato all'interruzione della terapia per 425 pazienti.

Non sembrano emergere segnali di eventi diversi dall'atteso in base a quanto riportato nelle schede tecniche dei principi attivi in studio.

Nella riunione del 5 dicembre sono stati presentati i dati dello studio alla CUF, in base ai quali è stato deciso di concludere lo studio. Una relazione complessiva sarà predisposta nei primi mesi 2002.

Progetto CRONOS

Il progetto è stato attivato nel momento in cui due farmaci, donepezil e rivastigmina, venivano concessi a carico del SSN per il trattamento della malattia di Alzheimer nella forma lieve e moderata. Il processo registrativo e di rimborso dei farmaci è stato, quindi, integrato con uno studio osservazionale multicentrico per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico. È stato successivamente autorizzato (12/4/01) un nuovo principio attivo, la galantamina, inibitore reversibile e competitivo dell'acetilcolinesterasi. L'uso di questo farmaco, così come per la rivastigmina e il donepezil, viene monitorato secondo le procedure previste dal progetto CRONOS.

Il progetto è inserito in una serie di altre attività, relative alla malattia di Alzheimer, avviate dal Ministero in collaborazione con altri istituti e gruppi di ricerca, e finanziate con appositi fondi. Particolarmente rilevante è l'attività di informazione/comunicazione rivolta ai medici, ai pazienti e ai loro familiari, ai media e ai cittadini che accompagna tutto lo svolgimento del progetto CRONOS (sondaggi conoscitivi, newsletter, sito internet).

Le Uva (Unità di Valutazione Alzheimer) che hanno incluso pazienti sul territorio nazionale risultano essere 483, sulle 503 totali registrate.

Alla data del 30/11/2001 sono stati registrati circa 27.000 pazienti.

È in corso di completamento l'acquisizione di tutte le schede di monitoraggio dei trattamenti secondo uno specifico piano di campionamento delle ASL. La raccolta sistematica dei dati consentirà, nei prossimi mesi, una approfondita valutazione delle caratteristiche della popolazione, della compliance al trattamento e degli eventi avversi rilevati.

Nel piano di campionamento sono state selezionate 50 ASL sulle 180 del territorio nazionale, sulla base della loro distribuzione regionale. Hanno inviato le schede circa il 46% delle ASL campionate, per un totale di 3.995 pazienti sui 7.548 attesi.

L'età mediana del campione risulta essere pari a 77 anni; il rapporto maschi/ femmine è pari a 0,52.

La mediana dell'MMSE (Mini Mental Status Evaluation) corretto all'inizio del trattamento (che secondo il protocollo deve essere compreso tra 14 e 26) risulta pari a 18,2 e appare omogenea tra le diverse regioni (si va infatti da un massimo di 19,7 dell'Abruzzo ad un minimo di 17,2 della Calabria). L'87,2% dei pazienti hanno un valore di MMSE corretto che rispetta i criteri del protocollo, mentre solo il 2% circa presenta valori > 26.

Da una prima valutazione dei dati raccolti sino a novembre 2001 risultano segnalate, su 3.395 pazienti, un totale di 522 ADR, di cui la maggior parte a carico del sistema gastro-intestinale, seguito dal sistema nervoso centrale e periferico. A carico dell'apparato cardiovascolare si sono avute 38 ADR, di cui 26 (68%) gravi.

Il 3,4% dei pazienti (169) ha interrotto la terapia, di cui 117 in seguito ad una ADR.

I risultati del progetto saranno disponibili alla fine del 2002.

Studio ANTARES

L'artrite reumatoide (AR) è una poliartropatia infiammatoria cronica caratterizzata da dolore, impotenza funzionale e distruzione delle strutture articolari. Studi anglosassoni indicano che a 10 anni dalla diagnosi ben il 44% dei pazienti risulta inabile al lavoro e dopo 20 anni di malattia circa il 25% dei casi è stato sottoposto ad almeno un intervento chirurgico di artroprotesi. Inoltre i pazienti con AR hanno una mortalità significativamente più elevata di quella attesa nella popolazione generale. In Italia si stima che la prevalenza dell'AR sia lo 0,5% (circa 300.000 malati). Il 22% è costretto ad abbandonare ogni tipo di lavoro ed il 10% necessita di assistenza continuata.

Tra i farmaci in grado di controllare la malattia, i cosiddetti DMARDs (*disease modifying anti-rheumatic drugs*), quelli più in uso e maggiormente efficaci sono gli antimalarici di sintesi come l'idrossiclorochina, il methotrexate, la sulfasalazina, i sali d'oro iniettabili, la ciclosporina e, introdotta in questi ultimi tempi, la leflunomide che vengono usati singolarmente, in associazione tra loro o con i corticosteroidi. Una rilevante quota di pazienti è, tuttavia, di fatto refrattaria o solo parzialmente responsiva alla terapia, mentre altri pazienti non risultano trattabili a causa di intolleranze farmacologiche. In base ai dati disponibili si stima che in Italia i casi potenziali di AR refrattaria sono circa 7.000; per quanto riguarda l'artrite reumatoide giovanile poliarticolare, si stima che i casi siano 400-500.

Le recenti acquisizioni sul processo reumatoide hanno permesso di mettere a punto farmaci, ottenuti mediante biotecnologie, selettivamente mirati ai meccanismi patogenetici della malattia. Molti farmaci biologici potenzialmente attivi nell'AR sono attualmente in fase di studio. Tra questi, gli agenti in grado di bloccare il TNF α (etanercept e infliximab) sono quelli maggiormente sperimentati e gli unici ad essere attualmente autorizzati all'uso clinico in Europa e negli USA.

Il trattamento anti-TNF α si è dimostrato efficace in studi controllati a breve termine (1 anno) sia in monoterapia (etanercept) che in terapia di combinazione con methotrexate (etanercept e infliximab). L'efficacia di questi trattamenti risulta spesso superiore a quella dei trattamenti convenzionali, ma non tale da giustificarne per ora l'impiego alternativo in pazienti non precedentemente trattati. Appare invece di grande rilevanza clinica l'efficacia dimostrata dai farmaci anti-TNF α nei pazienti con malattia in fase persistentemente attiva nonostante un adeguato trattamento con methotrexate.

Per quanto riguarda la tossicità, il maggior problema si riferisce alla comparsa di infezioni, talora gravi e fatali. Sono stati anche descritti alcuni casi di riattivazione della tubercolosi. Questi effetti indesiderati possono essere in parte legati ai trattamenti concomitanti e a fattori di rischio del paziente come, ad esempio, diabete scompensato, ulcere cutanee croniche, artriti settiche misconosciute.

In considerazione delle conoscenze ancora parziali sugli effetti terapeutici e tossici si è ritenuto opportuno provvedere ad una raccolta di dati clinici omogenei e rigorosi con l'obiettivo principale di valutare l'impiego di questi farmaci sulla popolazione ("outcome post-trial") in termini di efficacia e tollerabilità.

Il protocollo dello studio ANTARES prevede che le Regioni e le Province Autonome individuino, secondo i criteri definiti dal protocollo stesso, i centri specialistici idonei alla diagnosi e al trattamento dell'AR. Per tutti i pazienti trattati verranno compilate schede di monitoraggio che permetteranno di seguire l'evoluzione della malattia e di rilevare eventuali eventi avversi. Tutti i pazienti ammessi al trattamento verranno seguiti per un periodo di 12 mesi.

Benché si tratti di prestazioni terapeutiche da effettuarsi in ambito specialistico su pazienti selezionati, il ruolo del Medico di Medicina Generale e del Pediatra di libera scelta resta fondamentale per un'adeguata assistenza dei pazienti con AR. Nei caso specifico, i punti maggiormente qualificanti sono l'informazione del paziente, per evitare false aspettative e richieste di trattamento non motivate, e l'identificazione di eventuali pazienti refrattari alla terapia di combinazione comprendente methotrexate e passibili di trattamento con anti-TNF α .

Lo studio è stato avviato nella seconda metà del 2001 ed è attualmente nella fase di pieno svolgimento.

GLITAZONI

Le specialità a base di glitazoni sono state approvate in ambito EMEA con le seguenti indicazioni terapeutiche:

"Trattamento orale di combinazione del diabete mellito di tipo 2 in pazienti con insufficiente controllo metabolico dopo terapia orale con metformina o con una sulfonilurea, somministrate alla dose massima tollerata: 1) in combinazione con metformina solo in pazienti obesi; 2) in combinazione con una sulfonilurea solo in pazienti intolleranti alla metformina o nei quali l'uso di metformina è controindicato."

Sulla base della valutazione delle informazioni farmacologiche disponibili, la Commissione Europea ha autorizzato nel settembre 2000 in tutta l'Unione Europea la commercializzazione di questi farmaci.

La Commissione unica del farmaco ha quindi approvato la classificazione e la rimborsabilità delle suddette specialità, indicando che tale rimborsabilità sia limitata ad un determinato periodo di tempo e che la conferma definitiva di tale erogabilità a carico del SSN sia subordinata all'esito favorevole della valutazione dell'appropriatezza d'impiego e della tollerabilità; è stato infatti previsto contestualmente alla commercializzazione, lo svolgimento di specifici progetti di sorveglianza dell'impiego, le cui finalità sono le seguenti:

- raccolta di informazioni relative alla tollerabilità generale ed in particolare alla tollerabilità cardiovascolare
- controllo dei contenuti dell'attività di promozione delle specialità in seguito all'autorizzazione all'immissione in commercio presso la classe medica; tali comunicazioni dovranno essere coerenti rispetto le riflessioni ed i rilievi esposti in merito alla tollerabilità dal CPMP, allo scopo di favorire la massima appropriatezza di impiego da parte della classe medica
- attuazione di un'attività di farmacovigilanza che possa consentire all'Autorità sanitaria italiana la raccolta di informazioni tempestive sulla tollerabilità delle specialità

Le ditte titolari delle AIC delle specialità a base di glitazoni si sono assunte l'impegno di svolgere quanto richiesto dalla CUF, e precisamente:

- fornire a settembre 2003 un dossier con i risultati relativi a tutte le sperimentazioni cliniche concluse al termine del periodo di rimborsabilità, rilevanti per la valutazione della tollerabilità dei farmaci
- subordinare la promozione delle specialità all'attività di informazione sull'uso appropriato, in coerenza con le indicazioni approvate in sede europea dal CPMP
- promuovere l'attività di farmacovigilanza sull'impiego delle specialità in oggetto

I risultati di tali attività forniranno alla CUF tutti gli elementi necessari per la rivalutazione del profilo rischio/beneficio dei farmaci, sui quali si baserà la revisione del regime di dispensazione e utilizzo delle specialità stesse.