

# SENATO DELLA REPUBBLICA

XIV LEGISLATURA

**Doc. CLXXXV**  
**n. 2**

## RELAZIONE

### SULLA FARMACOVIGILANZA

(Anno 2004)

*(Articolo 2, comma 2, lettera g), del decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44)*

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

---

**Comunicata alla Presidenza il 9 marzo 2006**

---



**INDICE**

1. <i>Premessa</i> .....	<i>Pag.</i>	5
2. IL SISTEMA INFORMATIVO PER LA FV .....	»	6
2.1 RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (RNF) .....	»	6
2.1.1 <i>Modifiche già implementate</i> .....	»	6
2.1.2 <i>Modifiche in corso di implementazione</i> .....	»	6
2.1.3 <i>Utenti abilitati alla RNF</i> .....	»	6
2.1.4 <i>Attività di collaborazione con i Responsabili di FV</i> .....	»	7
2.2 Segnazione di Reazioni Avverse ai Farmaci (ADR) .	»	8
2.3 Eudravigilance (EV) .....	»	9
2.4 MedDRA .....	»	9
2.5 Gestione dei Rapporti Periodici di Sicurezza (PSUR)	»	9
2.6 Sistema SIRIO per i dati di vendita dei farmaci ...	»	10
2.7 Segnalazioni di ADR gravi ed inattesi in Paesi Terzi (CIOMS) .....	»	10
3. L'ATTIVITÀ REGOLATORIA .....	»	11
3.1 Elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo .....	»	11
3.2 Il Rinnovo della autorizzazione all'immissione in commercio .....	»	11
4. SOTTOCOMMISSIONE DI FARMACOVIGILANZA ..	»	12
5. L'ATTIVITÀ DI COORDINAMENTO EUROPEO .....	»	17
6. L'ATTIVITÀ DI FORMAZIONE .....	»	18
7. L'ATTIVITÀ DI COMUNICAZIONE A OPERATORI SANITARI E CITTADINI .....	»	19
7.1 Note informative importanti .....	»	19
7.2 Bollettino di informazione sui Farmaci (Bif) .....	»	19
7.3 Farmacovigilanza News .....	»	19
8. FARMACOVIGILANZA ATTIVA .....	»	21
9. CONCLUSIONI .....	»	22



## 1. PREMESSA

L'anno 2004 è stato caratterizzato, soprattutto, dall'istituzione dell'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (Legge 24 Novembre 2003 n.326) alla quale sono stati trasferiti i compiti e le funzioni precedentemente svolte dalla Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute.

L'Agenzia Italiana del Farmaco è stata inaugurata il 29 luglio 2004 e la farmacovigilanza costituisce un'area di intervento dell'Agenzia, i cui obiettivi in tal senso sono

- monitoraggio continuo delle reazioni avverse e del profilo beneficio/rischio dei farmaci attraverso la Rete Nazionale di FV;
- aggiornamento del data-base nazionale delle segnalazioni delle reazioni avverse e dei dati di consumo, che si collega e si integra con la banca dati europea (EudraVigilance);
- promozione di programmi e studi di farmacovigilanza attiva di intesa con le Regioni e le Province autonome;
- programmazione di piani di formazione e ricerca con i medici di medicina generale, i pediatri di libera scelta, le società scientifiche e le strutture universitarie.

Con la legge n. 326 è stato previsto che entro il 30 aprile di ogni anno, le aziende farmaceutiche producano all'Agenzia un'autocertificazione dell'ammontare complessivo della spesa sostenuta nell'anno precedente per le attività di promozione e della sua ripartizione nelle singole voci di costo, sulla base di uno schema approvato con decreto del Ministro della Salute. Entro la stessa data le aziende farmaceutiche verseranno su apposito fondo istituito presso l'agenzia, un contributo pari al 5% delle spese autocertificate al netto delle spese per il personale addetto.

Tali risorse saranno destinate dall'Agenzia:

- a) per il 50% alla costituzione di un fondo nazionale per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie
- b) per il rimanente 50%:
  1. all'istituzione, nell'ambito delle proprie strutture, di un centro di informazione indipendente sul farmaco
  2. alla realizzazione, di concerto con le Regioni, di un programma di farmacovigilanza attiva tramite strutture individuate dalle Regioni, con finalità di consulenza e formazione continua dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di libera scelta, in collaborazione con le organizzazioni di categorie e le Società Scientifiche pertinenti e le Università
  3. alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci ed in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra farmaci, tese a dimostrare il valore terapeutico aggiunto nonché sui farmaci orfani e salvavita, anche attraverso bandi rivolti agli IRCCS, alle Università ed alle Regioni
  4. ad altre attività di informazione sui farmaci, di farmacovigilanza, di ricerca di formazione e di aggiornamento del personale

In questa relazione sono descritte brevemente le attività svolte, nel corso dell'anno 2004, dall'Ufficio VI - Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), al fine di dimostrare come esse rispondano agli obiettivi dell'AIFA.

## 2. IL SISTEMA INFORMATIVO PER LA FV

### 2.1 Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)

Dal punto di vista informatico, nell'anno 2004 sono state elaborate e definite alcune modifiche alla RNF. Esse riguardano sia nuove funzionalità che modifiche evolutive di quelle già esistenti; alcune di queste sono state già implementate, altre sono in corso di implementazione.

#### 2.1.1 Modifiche già implementate:

- adeguamento del sistema al nuovo modello di segnalazione unico per vaccini e farmaci (DM 12/12/2003);
- inserimento di una nuova funzionalità per la gestione informatizzata dei rapporti periodici di sicurezza delle aziende farmaceutiche;
- inserimento di una nuova funzionalità per il monitoraggio delle reazioni avverse derivanti da progetti di FV attiva;
- introduzione di Business Object (BO) quale strumento destinato a migliorare le elaborazioni e la reportistica. Il personale dell'Ufficio VI dopo aver seguito i corsi di formazione in BO, ha partecipato in diverse giornate all'affiancamento della società informatica per il *training on the job* su BO.

L'implementazione di queste modifiche è stata accompagnata dalla predisposizione di un corso di auto-apprendimento per i Responsabili di FV delle Strutture Sanitarie e delle Regioni, realizzato mediante CD e reso disponibile all'interno della Rete.

#### 2.1.2 Modifiche in corso di implementazione:

- Adeguamento alla nuova architettura del SSNSIS (Sistema di Sicurezza del Nuovo Sistema Informativo Sanitario). L'adeguamento al SSNSIS ha infatti richiesto di modificare il modo con cui l'utente viene censito all'interno dell'applicazione di FV. Per accedere alla home page di tale applicazione sarà necessario essere correttamente registrati al Nuovo Sistema di Sicurezza.
- Attivazione di una funzione che permette l'analisi in *default* delle reazioni avverse da farmaci sottoposti a Monitoraggio intensivo

#### 2.1.3 Utenti abilitati alla RNF

Attualmente la rete collega oltre 900 utenze, con diverso profilo di accesso, ripartite tra regioni, strutture sanitarie ed aziende farmaceutiche, così come riportato nella tabella 1:

Tabella 1

TIPO STRUTTURA	Abilitati al 21 Febbraio 2005
ASL	204
Azienda ospedaliera	112
IRCCS	38
Regione	21
Azienda Farmaceutica	551
TOTALE	926

La ripartizione per regione delle strutture sanitarie abilitate è la seguente:

Tabella 2

Strutture abilitate alla Rete di Farmacovigilanza (per Regione – al 23 febbraio 2005)				
Regione e Province Autonome	ASL	Aziende Ospedaliere	IRCCS	Totale Strutture
ABRUZZO	6	0	0	6
BASILICATA	5	1	0	6
CALABRIA	9	4	0	13
CAMPANIA	13	10	2	25
EMILIA ROMAGNA	13	6	1	20
F VGIULIA	6	4	2	12
LAZIO	12	8	7	27
LIGURIA	7	3	2	12
LOMBARDIA	18	29	17	64
MARCHE	13	4	1	18
MOLISE	3	0	0	3
BOLZANO	4	0	0	4
TRENTO	1	0	0	1
PIEMONTE	27	7	3	37
PUGLIA	12	5	3	20
SARDEGNA	8	3	0	11
SICILIA	9	20	1	30
TOSCANA	12	4	0	16
UMBRIA	4	2	0	6
VALLE D'AOSTA	1	0	0	1
VENETO	21	2	0	23
<b>Totali</b>	<b>204</b>	<b>112</b>	<b>38</b>	<b>354</b>

#### 2.1.4 Attività di collaborazione con i Responsabili di FV

Siamo ad oltre due anni dalla pubblicazione del decreto legislativo 95/2003 (aprile 2003), con il quale si proponeva di dare un forte impulso alla farmacovigilanza in Italia, soprattutto stimolando la partecipazione ed il coinvolgimento di tipo culturale di tutti gli operatori sanitari a livello territoriale. Per coordinare e incoraggiare la farmacovigilanza in tutti i suoi aspetti è stata creata la figura di riferimento del Responsabile di farmacovigilanza, a cui sono stati affidati compiti sia regolatori che di aspetto culturale. La rete nazionale di farmacovigilanza permette di poter interagire e dialogare con tutti i Responsabili sul territorio; tale strumento è essenziale anche allo scopo di comprendere come si configura attualmente l'attività di farmacovigilanza in Italia e al fine di individuare le aree prioritarie di investimento in termini di risorse e di collaborazione a tutti i livelli sanitari coinvolti. Infatti, grazie al servizio di posta elettronica interno al sistema, da un lato si possono comunicare in tempo reale tutte le informazioni rilevanti, come le Note Informative Importanti, o aggiornare gli operatori sanitari italiani rispetto a progetti di farmacovigilanza attiva promossi dall'AIFA, e dall'altro ricevere quesiti o proponenti dal territorio diretti centralmente all'Ufficio VI dell'AIFA..

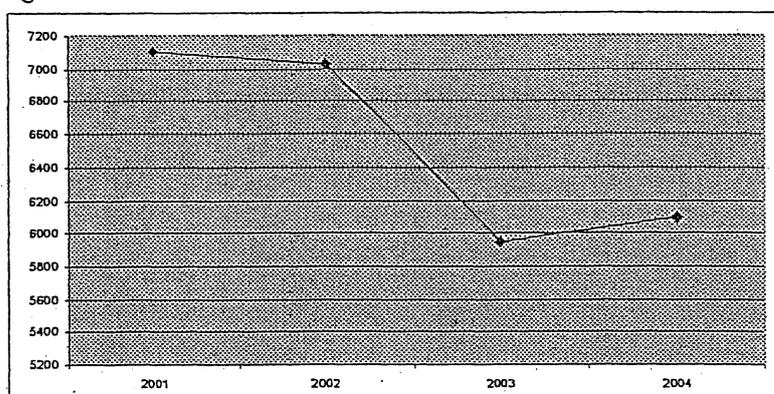
## 2.2 Segnalazioni di Sospette Reazioni Avverse ai Farmaci (Adverse Drug Reaction - ADR)

Particolare attenzione è stata prestata al monitoraggio delle reazioni avverse, ai controlli di qualità dei dati, alle registrazioni/abilitazioni delle utenze e a vari interventi di consulenza agli utenti. Il totale delle segnalazioni di sospette ADR verificatesi nell'anno 2004 è stato pari a 6.097, corrispondente a un tasso di segnalazione di 10,63 per 100.000 abitanti. Pur essendo questo valore ancora lontano da quello di riferimento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (30 segnalazioni per 100.000 abitanti), non mancano tuttavia dei segnali positivi sia di tipo quantitativo sia, soprattutto, qualitativo.

L'introduzione di novità normative e tutte le modifiche adottate sulla rete nazionale di farmacovigilanza, incluso il potenziamento di vincoli in fase di inserimento, hanno complessivamente determinato i seguenti effetti:

Dal 2001 al 2004 il numero delle segnalazioni è diminuito, così come descritto nella figura di seguito riportata:

Figura 1



Il calo delle segnalazioni era comunque un fenomeno atteso considerato che con il D.Lgs. 95/2003 veniva a mancare l'obbligo di segnalare le reazioni non gravi attese le quali non aggiungono nulla al profilo di sicurezza di un farmaco.

Contestualmente è sensibilmente migliorata la qualità del *reporting* sia per quanto riguarda una maggiore completezza delle informazioni, sia per una maggiore aderenza ad alcuni criteri internazionalmente adottati ad esempio il criterio gravità: (nel 2001 in oltre il 48% delle segnalazioni la gravità non era definita contro il 12% rilevato nel 2004).

L'unificazione del modello di scheda e del flusso delle segnalazioni per farmaci e vaccini (e probabilmente la contestuale campagna di vaccinazione straordinaria in attuazione del Piano di eradicazione del morbillo e della rosolia congenita) ha fatto aumentare le segnalazioni di reazioni da vaccino, da 902 nel 2003 a 1813 nel 2004. Complessivamente le segnalazioni da vaccino costituiscono nel 2004 quasi il 30 % di tutte le segnalazioni. Questo dato ha almeno due valenze: da un lato conferma il fatto che la segnalazione spontanea va continuamente stimolata, dall'altro accentua il sospetto di un forte *under-reporting* per i farmaci in generale.

L'*under-reporting* è accentuato anche dall'andamento delle segnalazioni dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo, attività che dopo oltre un anno dalla sua attivazione non sembra essere ancora molto diffusa se si considera che durante il 2004 circa il 10% del totale complessivo delle segnalazioni è relativo ai farmaci inclusi nell'elenco e nel primo aggiornamento, con un numero esiguo di segnalazioni per farmaci ad uso ospedaliero particolarmente critici nel loro profilo di sicurezza.

### 2.3 Eudravigilance (EV)

Eudravigilance è un *Network* europeo per il trattamento dei dati e la gestione di un *data-base* centralizzato delle segnalazioni di reazioni avverse ai medicinali autorizzati nell'UE.

Attraverso il sistema EV le segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci saranno trasmesse, elaborate ed archiviate in un unico *data-base*. Gli obiettivi principali di EV sono lo scambio rapido di informazioni tra le autorità competenti, la condivisione simultanea delle informazioni e l'aumento della possibilità di identificazione precoce dei segnali di allarme.

Nel corso dell'anno 2004 è stato svolto un intenso lavoro per predisporre il collegamento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza al sistema EV in modo da riversare su di esso, in modo automatico e quotidiano (durante la notte), le segnalazioni inserite e/o aggiornate.

L'AIFA avrà la possibilità di visualizzare l'intero *data-base* di EV, incluse quindi anche le segnalazioni di reazioni avverse gravi e inattese verificatesi in Paesi al di fuori della Comunità Europea e inserite direttamente dall'industria nel sistema.

Le segnalazioni spontanee nazionali inserite in rete saranno trasmesse ad EV in lingua inglese prive delle parti di testo non traducibili in modo automatico (es. descrizione della reazione, commento valutatore, *follow-up*).

In questo anno sono state concluse le attività preliminari di connessione e verifica del collegamento a EV, e a dicembre è iniziata la fase di Test programmato dall'ambiente di produzione.

Parte del personale dell'Ufficio ha partecipato all'*Eudravigilance training course* organizzato dall'EMA, svoltosi a Londra nel mese di settembre.

### 2.4 MedDRA

Eudravigilance prevede l'utilizzazione del Dizionario MedDRA. In EV le reazioni avverse e le indicazioni terapeutiche saranno codificate con il dizionario MedDRA versione 6.1.

MedDRA è il nuovo standard per la terminologia medica adottato dalle più importanti autorità regolatorie internazionali, elaborato nell'ambito della Conferenza Internazionale dell'Armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici.

La terminologia di MedDRA è usata per l'inserimento, il recupero, la valutazione e la presentazione dei dati negli studi clinici, nelle segnalazioni spontanee, nei documenti ufficiali presentati alle autorità e nelle informazioni regolamentate sul prodotto.

Include segni, sintomi, patologie, diagnosi, indicazioni terapeutiche, nomi e risultati qualitativi compresa la farmacocinetica, procedure mediche e chirurgiche, storia familiare/sociale/medica.

La messa in esercizio delle modifiche necessarie per l'implementazione di EV ha richiesto inizialmente la traduzione (effettuata da "Il Pensiero Scientifico editore") dei 78.864 termini del dizionario MedDRA dall'inglese all'italiano e successivamente la conversione dei termini delle ADRs e delle indicazioni terapeutiche, codificate in precedenza rispettivamente con il WHO-ART Dictionary e con l'ICD IX, in termini MedDRA.

All'interno della Rete è stata quindi collaudata l'introduzione del dizionario MedDRA che nel mese di gennaio dell'anno 2005 è stato rilasciato a tutta l'utenza abilitata.

Attualmente nella RNF è installata la versione 6.1 di MedDRA, ma sono in corso di definizione le modalità per gli aggiornamenti con le versioni successive.

### 2.5 Gestione dei Rapporti Periodici Di Sicurezza (PSUR - Periodic Safety Up-Date Report):

Gli PSUR sono redatti dalle industrie farmaceutiche secondo la periodicità prevista dalla normativa vigente e per ogni prodotto commercializzato in Italia, e contengono tutte le informazioni relative alla sicurezza disponibili a livello internazionale.

Questa documentazione è inviata all'Ufficio di Farmacovigilanza in formato elettronico (CD) ed è gestita attraverso un sistema dedicato. Nell'anno 2004 all'Ufficio di Farmacovigilanza sono stati inviati 1.350 PSUR.

## 2.6 Sistema SIRIO per i dati di vendita dei farmaci:

SIRIO (Sistema Rapporti Informativi On-line) è un sistema informatico dedicato che collega via internet, dopo una fase di registrazione-accreditamento, tutti i referenti delle aziende farmaceutiche operanti in Italia e permette la raccolta di tutti i dati di vendita dei medicinali disponibili sul mercato, sia a livello territoriale che ospedaliero.

Nel D.lgs n. 95/2003 è specificato l'obbligo da parte delle aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di trasmettere trimestralmente tramite SIRIO i dati di vendita delle specialità medicinali.

Questo tipo di informazione è fondamentale per l'attività di farmacovigilanza in quanto consente di quantificare i livelli di esposizione ai diversi farmaci nella popolazione generale.

Nella tabella n.3 è riportata la situazione relativa alla raccolta dati e agli utenti registrati a gennaio 2005.

Tabella 3: SITUAZIONE SIRIO (dati aggiornati ad gennaio 2005)

AZIENDE CHE HANNO ACCESSO AL SISTEMA SIRIO	556
AZIENDE CHE HANNO TRASMESSO I DATI NELL'ANNO 2003	497
PRODOTTI PER I QUALI SONO STATI TRASMESSI I DATI	29.985
Confezioni in commercio:	16.427
Confezioni non in commercio:	13.558

## 2.7 Segnalazioni di ADR gravi ed inattesi in Paesi Terzi (CIOMS):

All'interno della Rete nazionale la funzione CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) consente alle aziende farmaceutiche di inviare all'AIFA, attraverso Internet, i file relativi alle segnalazioni di eventi avversi gravi ed inattesi osservati nei Paesi al di fuori della Comunità Europea.

Questi file sono organizzati in uno specifico *data-base* le cui informazioni integrano quelle contenute nel *data-base* delle segnalazioni italiane consentendo di conseguenza una valutazione più adeguata dei profili di tollerabilità dei prodotti farmaceutici prescrivibili in Italia.

Al 31 dicembre 2004 risultano trasmesse nel *data-base* 182.194 schede CIOMS, di cui 79.029 sono relative all'anno 2004.

### 3. L'ATTIVITA' REGOLATORIA

#### 3.1 Elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Nel 2003 con l'emanazione del D.lgs. 95/2003 è stato stabilito che per i farmaci inclusi nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo è necessario continuare a raccogliere e valutare anche le sospette reazioni avverse non gravi e/o conosciute in modo da approfondire il livello di conoscenza del profilo di sicurezza di questi farmaci. L'elenco comprende tutti i principi attivi e le corrispondenti specialità medicinali di recente commercializzazione per i quali è estremamente importante la raccolta e la valutazione di tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi e non gravi, attese e inattese. Nell'elenco non sono inclusi i vaccini ma anche per questi farmaci è sempre richiesta la segnalazione di tutte le reazioni avverse, a prescindere dalla data di inizio della loro commercializzazione.

Nell'anno 2004 l'elenco è stato aggiornato semestralmente, ma a partire dal 2005 l'aggiornamento sarà continuo, in modo da essere al passo con i decreti autorizzativi dei nuovi farmaci. L'elenco e i relativi aggiornamenti sono pubblicati sul sito dell'AIFA e del Ministero della salute e ogni aggiornamento è tempestivamente comunicato a tutti gli operatori sanitari anche tramite la collaborazione delle associazioni delle categorie professionali e la Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

A maggio 2004 è stato pubblicato il primo aggiornamento per un totale di 86 principi attivi. All'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza i farmaci inclusi in questo elenco sono evidenziati come sottoposti a monitoraggio intensivo e periodicamente viene effettuata una approfondita analisi dei dati relativi alle ADR inserite.

Complessivamente per questi farmaci sono pervenute nel 2004 n° 582 segnalazioni corrispondenti al 9,7% del totale dei casi segnalati nello stesso periodo di tempo. In relazione alla gravità il 64% delle 582 segnalazioni non sono state gravi, il 22,50% erano gravi e solo nel 13,40% dei casi la gravità non è stata definita.

#### 3.2 Il Rinnovo della autorizzazione all'immissione in commercio

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 beneficio/rischio sulla base dei dati di farmacovigilanza, degli studi clinici e della letteratura scientifica. L'azienda presenta, novanta giorni prima della scadenza del termine di rinnovo, un rapporto quinquennale che tiene conto di quanto sopra descritto.

E' evidente che l'analisi del profilo globale di sicurezza rappresenta un passo importante del processo di rinnovo.

Nell'anno 2004 sono state valutate diverse specialità medicinali. Per la maggior parte di queste specialità è stato concesso il rinnovo apportando modifiche agli stampati, per altre è stata richiesta l'acquisizione di ulteriore documentazione.

L'ufficio ha partecipato alle attività congiunte di valutazione di alcuni rapporti periodici di sicurezza nell'ambito del *Pilot Work - Sharing Group* istituito presso l'EMA. Tale attività è stata svolta, sia tramite la valutazione delle relazioni effettuate dagli altri Stati membri, che tramite un'accurata analisi del profilo di sicurezza di un principio attivo (terbinafina), con relativa predisposizione e diffusione a livello comunitario degli appropriati provvedimenti regolatori.

## 4. SOTTOCOMMISSIONE DI FARMACOVIGILANZA

La Sottocommissione è stata istituita come gruppo di lavoro consultivo della CUF nella quale hanno operato costantemente 2 membri della stessa, 12 esperti nazionali e l'ufficio di FV del Ministero della Salute fino a termine del mandato con l'ultima riunione effettuata in data 10 maggio 2004.

In seguito all'istituzione dell'Agenzia Italiana del Farmaco e della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) che ha acquisito le competenze della CUF, la Sottocommissione di FV è stata modificata nella sua composizione di esperti ed ha iniziato la propria attività in data 13 Settembre 2004.

La Sottocommissione permanente di Farmacovigilanza, attualmente composta da 11 esperti dei quali 3 sono componenti della CTS, svolge la propria attività esaminando argomenti tecnico scientifici correlati alla sicurezza d'uso dei farmaci.

Il coordinatore della Sottocommissione riferisce alla CTS i risultati dell'attività istruttoria svolta al fine di acquisire il parere nei casi che richiedono l'intervento regolatorio oppure riferisce solo per informazione nei casi che non richiedono l'adozione di misure particolari.

La Sottocommissione di Farmacovigilanza nell'anno 2004 si è riunita con cadenza mensile, ad eccezione di alcune riunioni (bimensili) per un totale di 13 riunioni di cui 5 sono state effettuate dopo l'istituzione dell'Agenzia del Farmaco.

Nelle tabelle n. 4 e 5 sotto riportate è descritta in sintesi l'attività svolta a seconda che gli argomenti siano già stati

- conclusi con approvazione della CTS (tab. n. 4),
- in corso di valutazione cioè ancora in discussione all'interno della sottocommissione (tab. n. 5),

## ARGOMENTI CONCLUSI:

Tabella 4

ARGOMENTI TRATTATI	ATTIVITÀ SVOLTA E DECISIONI	DETTAGLI
Ac. Niflumico/morniflumato	Rivalutazione del profilo B/R nell'età pediatrica Modifica stampati: restrizioni indicazioni pediatriche; inserimento di warning avvertenze speciali; revisione posologia; inserimento controindicazioni in gravidanza;	Rischio di maggiore incidenza di reazioni avverse mucocutanee in bambini di età inferiore a 12 mesi. Restrizione delle indicazioni pediatriche al trattamento sintomatico del dolore acuto in corso di manifestazioni infiammatorie a carico dell'apparato ORL e stomatologiche. Mancanza di dati di sicurezza in gravidanza.
Calcipotriolo	Revisione dell'avvertenza sull'uso negli adolescenti	Approvata la modifica alla frase in avvertenze: "sconsigliato nei bambini e negli adolescenti..." in "sconsigliato nei bambini..."
Chinolonic ad uso oftalmico	Valutazione profilo B/R Proposta di controindicazione in soggetti con deficit di G6PD	Rischio di anemia emolitica in deficit di G-6PD: dati di safety rassicuranti. Decisione di non procedere alla controindicazione.
Elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo	Maggio 1° aggiornamento	86 Principi attivi: oltre alle nuove specialità sono stati inseriti atorvastatina 40 mg (nuovo dosaggio in classe A) e tossina botulinica con nuova indicazione "trattamenti estetici".
FANS: programmazione di un piano di rivalutazione della safety	Attività di valutazione a livello di PhVWP.	ADR relative a gastrolesività e ADR a carico dell'apparato cardiovascolare.
HRT.	Problematica sollevata al PhVWP Modifica stampati: restrizione delle indicazioni, inserimento effetti indesiderati	Indicazione di seconda scelta nella prevenzione dell'osteoporosi; limitazione a brevi periodi nel trattamento sintomatico della menopausa. Effetti indesiderati: possibile aumento di incidenza di demenza di Alzheimer.

## XIV LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Ketotifene	Valutazione B/R: correzione stampati ai paragrafi: indicazioni terapeutiche posologia e modalità di somministrazione	Restrizione delle indicazioni terapeutiche al "trattamento sintomatico delle riniti allergiche (ad esempio febbre da fieno), eliminando il trattamento sintomatico dell'asma. Introduzione al paragrafo 4.2 della posologia della formulazione in gocce per somministrazione orale. In fase di valutazione le contro-deduzioni della ditta in merito alle indicazioni terapeutiche.
Infanrix (difterite, tetano, pertosse)	Modifica stampati	Inserimento ADR: convulsioni, reazioni anafilattiche e ipotonia/iporesponsività. Controindicazioni: neuropatia progressiva Avvertenze speciali: eseguire accurata anamnesi ed es. obiettivo prima della somministrazione del vaccino.
Minoxidil e presenza di sostanze potenzialmente cancerogene	Proposta di eliminare la diisopropanolamina dagli eccipienti dalle formulazioni in gel di tutte le specialità medicinali che li contengono. Eventuale comunicazione interna.	Diisopropanolamina contenuta nel gel di minoxidil ed azione cancerogena negli animali.
Monitoraggio intensivo dei farmaci: Analisi delle segnalazioni dei farmaci inclusi nella lista.	Analisi del numero e tipologia delle segnalazioni di ADR da farmaci inclusi nell'elenco.	La sottosegnalazione interessa anche i farmaci inclusi nell'elenco. Sono pertanto necessari interventi di formazione e sensibilizzazione degli operatori alla cultura della segnalazione spontanea.
Olanzapina	Problematica sollevata al CHMP Valutazione R/B Implementazione dell'azione regolatoria urgente intrapresa dall'EMA per modifica stampati: warning al paragrafo avvertenze speciali, effetti indesiderati. DDL e nota informativa importante	Rischio di accidenti cerebro-vascolari in pazienti con demenza. Uso off label. Predisposizione di linee guida terapeutiche da parte di un gruppo di esperti con la collaborazione dell'ISS
Paracetamolo e codeina	Rivalutazione profilo B/R nell'età pediatrica. Proposta di Modifica stampati: <ul style="list-style-type: none"> <li>o armonizzare gli stampati delle specialità medicinali</li> <li>o Warning nelle specialità pediatriche e nipiologiche.</li> </ul>	Armonizzazione stampati di tutte le specialità medicinali in relazione a dosi terapeutiche, tempi di somministrazione nella popolazione pediatrica, effetti indesiderati in caso di sovradosaggio, uso in gravidanza. Warning nelle specialità pediatriche e nipiologiche sul rischio di depressione respiratoria in caso di superamento delle dosi raccomandate.
Paroxetina: conclusioni referral CHMP	Aggiornamenti e commenti su esito del referral in sede di CHMP: <i>warning</i> nelle avvertenze su rischio di suicidio nei bambini.	Il referral al CHMP si è concluso con l'approvazione dell'avvertenza di non usare p nei bambini e negli adolescenti poiché trial clinici controllati hanno evidenziato che l'uso può essere associato ad un incremento di rischio di suicidio e di comportamenti aggressivi. Inoltre l'efficacia di questa classe non può essere dimostrata.
Pergolide ed ergoderivati e fibrosi valvolare	In discussione al PhVWP: rivalutazione B/R, richiesta di modifica stampati da parte della Ditta per indicazione in seconda linea per il trattamento del M. di Parkinson. Pubblicazione di DDL	Rischio di fibrosi valvolare. Commenti alle risposte della Lilly alla list of questions dell'assessment report finale al PhV.
Pseudoefedrina	Valutazione del profilo di sicurezza al fine della riclassificazione in OTC	Vicks flu-action, specialità medicinale a base di pseudoefedrina: per mancanza di segnali di sicurezza, la specialità a base di pseudo-efedrina può essere riclassificata in OTC
Risperidone	Problematica sollevata al PhVWP Valutazione B/R Azione regolatoria urgente per modifica stampati: warning al paragrafo avvertenze speciali, effetti indesiderati. DDL e nota informativa importante.	Rischio di accidenti cerebro-vascolari in pazienti con demenza. Uso off label. Predisposizione di linee guida terapeutiche da parte di un gruppo di esperti con la collaborazione dell'ISS.

## XIV LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Rofecoxib ed inibitori della Cox 2	Aggiornamento dal CHMP sulla procedura di referral: rischio di eventi cardiovascolari	Nota informativa di aggiornamento riguardo aspetti di sicurezza. Inserimento di tutti gli inibitori di Cox 2 nell'elenco di farmaci da sottoporre a MI.
Soluzione fisiologica	Modifica stampati	Effetti indesiderati: accumulo di sodio ed edema a causa di quantitativi elevati Avvertenze speciali: in caso di insorgenza di reazioni febbrili, infez. nella sede di iniezione, trombosi venose e /o flebiti, interrompere il trattamento..
Sterilità sospensioni acquose uso inalatorio	Rivalutazione procedure di sterilizzazione in fase di produzione.	Richiesta da parte delle aziende di riesame decisione CUF di ott.02 (produzione in sterilità senza aggiunta di conservante di tutte le sol/sosp. acquose per inalazione) e di proroga dei termini previsti dal decreto. Approvata parzialmente la richiesta di proroga del provvedimento di fabbricazione in sterilità, senza sterilizzante delle sospensioni e soluzioni acquose per uso inalatorio.
Tioridazina	Richiesta di revoca da parte dell'Azienda dopo rivalutazione B/R. Pubblicazione di DDL	Rischio di prolungamento dell'intervallo QT e morte improvvisa DDL indicante il ritiro dal mercato entro il 30 giugno 2004 per permettere la sospensione graduale del farmaco.
Tolcapone	Riammissione in commercio decisa da CHMP	Il farmaco sospeso nel 1998 per reazioni avverse gravi epatiche è stato riammesso in commercio per decisione del CHMP con l'avvertenza di sospendere la terapia in caso di danno epatico.
Topiramato	Modifica degli stampati. Pubblicazione di una Dear Doctor Letter e Nota Informativa sul sito del Ministero	Rischio di ipoanidrosi e ipertermia. Inserimento di acidosi metabolica agli effetti indesiderati e avvertenze.
Valproato	Armonizzazione stampati	Rischio di malformazioni congenite ed uso durante la gravidanza. Armonizzazione del paragrafo 4.6 degli antiepilettici e valproato ai testii approvati dall'EMA.

## Argomenti in corso di valutazione

Tabella 5

Amisulpiride e prolungamento del QT	DDL autorità sanitarie canadesi Proposta in Italia di rivalutazione B/R	Rischio di anomalie nella ripolarizzazione cardiaca e conseguenze cliniche legate al prolungamento dell'intervallo QT (eventi fatali, torsione di punta, disordini del ritmo ventricolare e di morte improvvisa) ai dosaggi raccomandati.
Bifosfonati	Rivalutazione B/R. Armonizzazione stampati: <i>warning</i> relativo al rischio oculare da proporre al PhVWP	Segnalazioni di ADR a carico della vista: uveiti, iriti, scleriti.
Erbe Medicinali.	Aggiornamento sulla nuova direttiva europea.	Approvato il coinvolgimento della SCFV ai lavori di recepimento della Direttiva Europea. Proposta dell'istituzione di un gruppo di lavoro ad hoc con la collaborazione di ISS, AIFA e Ministero della Salute.
Erbe medicinali (legge sull'erboristeria)	Proposta di emendamento alla bozza di legge che regolamenterà i prodotti erboristici. (potranno essere commercializzati soltanto i prodotti contenuti in una tabella approvata con decreto del Ministero della Salute ed aggiornata annualmente).	Proposta di inserimento di un articolo che preveda la notifica a Ministero della Salute, ISS, AIFA delle possibili reazioni avverse osservate dai sanitari a seguito dell'uso di prodotti erboristici da parte di pazienti.

## XIV LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

EudraGene	In esame a PhVWP Aggiornamento sullo stato dell'arte del progetto EudraGene.	Discussione su una richiesta, da parte della Svezia, di aggiornamento sullo stato dell'arte del progetto EudraGene in Italia (basi genetiche delle reazioni avverse). In Italia è coordinato dal Prof. Velo (Università di Verona). Proposta di coinvolgimento di un comitato etico unitario nell'ambito di un progetto nazionale con approvazione ministeriale.
Evra: sistemi transdermici di contraccezione	Analisi di farmaco utilizzazione.	Importanza di sorvegliare lo smaltimento dei cerotti a base di farmaci contraccettivi che mantengono ancora farmaco residuo al momento della rimozione
Farmaci antipsicotici e sindrome del QT lungo	In discussione al PhVWP: rivalutazione B/R dei farmaci antipsicotici (documento CSM-UK)	Rischio di cardi tossicità per allungamento dell'intervallo QT. In fase di valutazione complessiva riguardante tutta la classe terapeutica degli antidepressivi.
Formazione obbligatoria nell'ambito di ECM per la FV	Metodologie di sensibilizzazione e di formazione nell'ambito della FV Italiana	Proposte di ECM obbligatori da acquisire nell'ambito di eventi formativi riguardanti la FV; Campagne informative su appropriatezza d'uso e sicurezza dei farmaci e sull'importanza della segnalazione di ADR.
Galantamina	Rivalutazione B/R su richiesta del Reference Member State In discussione a livello europeo e nazionale.	2 RCT in cui la galantamina era utilizzata in paz. con MCI (indicazione non approvata) hanno evidenziato più alta incidenza di decessi nel braccio con trattamento attivo rispetto al braccio con placebo.
Ketoprofene	In discussione al PhVWP: rivalutazione B/R, NUI su modifica stampati e armonizzazione dei prodotti con AIC nazionali e di MR a base di Ketoprofene.	B/R considerato sovrapponibile agli altri FANS. Proposta di restrizione della durata del trattamento (non > 15 gg) in tutte le indicazioni oltre che nell'osteoartrite.
Metilfenidato	Aggiornamento da parte dell'ISS su studio di FV attiva sull'uso nei bambini con disturbi dell'attenzione ed iperattività (ADHD)	Approvata la richiesta della SCFV di poter interagire con gli esperti nella gestione dei dati relativi alla FV.
Monitoraggio intensivo: piano di comunicazione	Proposta di decreto; proposta di un piano di comunicazione.	Istituzione di un contrassegno da inserire negli stampati dei farmaci da sottoporre a MI; approvazione di un testo per informare e rassicurare sul corretto significato del messaggio simbolico inerente la sorveglianza dei nuovi farmaci.
Nesso di causalità delle sospette ADR	In discussione al PhVWP: NUI su valutazione del nesso di causalità delle ADR	Proposta di stesura di SOP condivise e validate con il coinvolgimento dei responsabili di FV delle Regioni, e della commissione Regioni-AIFA, pianificazione di corsi di formazione avanzati ECM.
Preparazioni magistrali	Decreto che regola le modalità di prescrizione e di dispensazione delle preparazioni magistrali.	Segnalazioni di ADR da preparati galenici prevalentemente a scopo dimagrante. Pericolosità delle preparazioni magistrali e necessità di regolamentare le modalità di prescrizione e di preparazione. comunicazione agli Ordini ed associazioni di categoria per sensibilizzare gli operatori sanitari al problema.
Programmazione studi di sicurezza	Individuazione di farmaci o classi di farmaci da includere in studi di sicurezza	Farmaci o classi di farmaci, per taluni problemi di sicurezza già sollevati o per alto indice di utilizzazione, potrebbero diventare oggetto di studi di sicurezza ad hoc indipendenti, per il finanziamento dei quali l'AIFA potrebbe attingere a fondi propri destinati alla ricerca.
Propofol generico: presunta inefficacia terapeutica	In discussione al PhVWP Valutazione di presunta inefficacia terapeutica	A seguito di 8 segnalazioni di sospette reazioni avverse riferibili ad intenso dolore nella sede di iniezione ed inefficacia terapeutica, è stata predisposta un'analisi quali-quantitativa del lotto c/o ISS. Ipotizzato problema di errata modalità di somministrazione. Rapid alert al PhVWP per segnalazioni di inefficacia terapeutica in Portogallo.

## XIV LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Reazioni avverse a prodotti omeopatici, erbe e dietetici	Stato di avanzamento del progetto per il monitoraggio della sicurezza dei prodotti erboristici.	L'Ufficio di FV riceve segnalazioni di ADR a prodotti omeopatici, erbe, dietetici. Proposta di sensibilizzare gli operatori sanitari alla comunicazione con il paziente in tema di utilizzo di erbe, omeopatici e dietetici e ADR correlate. Necessità di interscambio di informazioni con l'ISS sul progetto Epicentro. Necessità di divulgare il rischio di possibili interazioni tra farmaci ed erbe medicinali.
Segnalazioni ADR a vaccini esavalenti in Italia	Valutazione B/R e incidenza ADR dei vaccini esavalenti rispetto ai soggetti trattati	Analisi dei dati disponibili in Italia. Anticipazioni su protocollo di studio epidemiologico retrospettivo (HERA) che condurrà l'ISS per la verifica dell'incidenza di morte ad una settimana dalla vaccinazione <i>Assessment report</i> in attesa di commenti dal CHMP.
SSRI	In discussione al CHMP e PhVWP Valutazione profilo R/B Valutazione e disposizioni per l'appropriatezza d'uso in Italia	Rischio di atteggiamento suicida nei bambini. Uso off label.
Statine	Valutazione B/R In discussione al PhVWP	Dall'analisi di studi disponibili ed in relazione al rischio di neoplasie, il B/R resta invariato per le statine e pravastatina negli anziani.
Tacrolimus unguendo	Aggiornamento dal PhVWP su studio osservazionale proposto dall'azienda titolare di AIC	Rischio di linfopatie nei bambini Riserve della SCFV su reale fattibilità dello studio nella popolazione italiana per possibili implicazioni di natura etica; scarse evidenze sull'efficacia del farmaco; follow-up di 10 anni troppo lungo per fornire dati di sicurezza e per intraprendere progetti efficaci di valutazione del rischio. In attesa di decisioni dall'EMA.
Talidomide	Proposta di regolamentazione delle modalità di gestione dell'uso di talidomide	Rischio teratogeno. Predisposizione linee guida per l'elaborazione di un programma di Risk Management che dovrà essere presentato dall'Azienda al fine di ottenere l'autorizzazione alla dispensazione.
Venlafaxina	In discussione al PhVWP Controindicazione nei pazienti cardiopatici Indicazione di II linea	Rischio di cardiotoxicità e tossicità in situazioni di sovradosaggio.
Yasmin: studio Euras	Valutazione di uno studio osservazionale già in atto in UE dall'azienda e possibile coinvolgimento nell'AIFA nella sua realizzazione in Italia.	Lo studio (osservazionale di confronto) dovrebbe indagare sugli eventi cardiovascolari associati al trattamento con contraccettivi orali (tra cui Yasmin). Il progetto non è stato approvato dall'AIFA.
Zuclopentixolo	Rivalutazione profili B/R. Aggiornamento stampati delle specialità medicinali ad AIC nazionali	Rischio di cardiotoxicità ed effetti extrapiramidali. In fase di valutazione complessiva riguardante tutta la classe terapeutica degli antidepressivi.

Il lavoro della Sottocommissione ha portato inoltre alla stesura di 8 Decreti, predisposti dall'Ufficio, per la modifica degli stampati e di 5 Note informative importanti sulla sicurezza riguardanti i principi attivi di seguito riportati:

Tabella 6

Decreti:	10. Note informative:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- frazione fosfolipidica da polmone suino</li> <li>- Poractan alfa</li> <li>- calcipotriolo</li> <li>- buprenorfina (Subutex)</li> <li>- risperidone</li> <li>- metoclopramide</li> <li>- vaccini Trivalenti contro difterite, tetano, pertosse (acellulari)</li> <li>- nimesulide</li> <li>- acido acetilsalicilico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- risperidone</li> <li>- olanzapina</li> <li>- metoclopramide</li> <li>- nafazolina</li> <li>- paroxetina</li> </ul>

## 5. L'ATTIVITÀ DI COORDINAMENTO EUROPEO

L'agenzia per la valutazione dei medicinali (EMA) si avvale di vari gruppi di lavoro ad hoc, tra i quali il *Pharmacovigilance Working Party* (PhWP), istituito dal CHMP (Comitato per i medicinali ad uso umano), con il mandato di coordinare le attività di FV 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 di questo gruppo di lavoro e se necessario, ciascuno Stato può affiancare al delegato esperti di uno determinato campo.

L'ufficio di FV dell'AIFA in collaborazione anche con i ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità partecipa regolarmente alle riunioni del PhVWP. Questa attività consente un coordinamento ed uno scambio informativo regolare sulle principali questioni di FV tra tutte le Agenzie Europee. Il PhVWP si riunisce mensilmente per tre giorni consecutivi; l'ordine del giorno di queste riunioni prevede la disamina di problematiche emergenti di FV relativamente a farmaci autorizzati con procedura centralizzata, su proposta del CHMP, e con procedura nazionale, compreso il mutuo riconoscimento, su proposta dei singoli Stati Membri o dei *Reference Member States*. A livello del gruppo di lavoro vengono dedicate sezioni specifiche alla predisposizione di *concept paper*, linee guida e revisioni normative. E' inoltre prevista una sessione specifica per lo scambio delle informazioni di sicurezza con la *Food and Drug Administration* mediante video conferenze.

Il collegamento con le altre Agenzie Nazionali è garantito inoltre dallo scambio informativo praticamente giornaliero (prevalentemente per posta elettronica) per specifici argomenti.

Nell'ambito della collaborazione europea sono stati affrontati alcuni temi di carattere generale e procedurale, quali la sincronizzazione degli PSURs, l'*International Birth date*, la revisione di linee guida e l'elaborazione di altre come ad esempio quelle relative alla procedura per la comunicazione delle informazioni agli operatori sanitari.

## 6. L'ATTIVITÀ DI FORMAZIONE

L'attività di formazione nel settore di FV per gli utenti coinvolti è continuata nel corso dell'anno 2004. Essa è stata realizzata in una serie di iniziative intraprese a cura del Ministero della Salute/AIFA e che ha visto come utenti coinvolti sia i rappresentanti di Farmindustria che i Responsabili di Farmacovigilanza.

Nel dettaglio sono stati organizzati:

- Due incontri con Farmindustria in data 27 aprile e 3 dicembre.  
In questi incontri sono state esaminate problematiche relative alla gestione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (inserimento delle schede, congruità dei dati, *follow-up*, filtri, messaggi di posta elettronica, gestione PSUR e schede CIOMS, e vari interventi di carattere tecnico), alle modifiche implementate e da implementare alla Rete, al collegamento di *Eudravigilance* e all'introduzione del dizionario MedDRA.
- Un corso con accreditamento ECM (educazione continua in medicina) dedicato ai Responsabili di farmacovigilanza delle strutture periferiche (ASL, AO, IRCCS) tenutosi a Roma il 24 settembre.  
A questo corso hanno partecipato 170 Responsabili; dai questionari di gradimento è emerso l'esigenza di effettuare con maggiore frequenza questi incontri, poiché essi servono sia come stimolo ad approfondire determinati aspetti dell'attività di farmacovigilanza, ma offrono anche la possibilità di un confronto tra operatori che operano in realtà diverse.
- Un incontro con i Responsabili di Farmacovigilanza delle Regioni e delle Province Autonome, tenutosi a Roma il 20 dicembre. A questo incontro hanno partecipato 16 responsabili Regionali e si è discusso dei seguenti argomenti:
  - Modifiche di rete
  - Monitoraggio intensivo
  - Confronto delle esperienze condotte a livello regionale per la farmacovigilanza con particolare riferimento alla realizzazione di Centri Regionali di Farmacovigilanza.
 Da questo incontro è emersa l'esigenza di estendere la partecipazione alle riunioni di coordinamento AIFA, Regioni ed ISS, anche agli operatori rappresentanti dei vari centri di riferimento, affinché ognuno contribuisca ai lavori con la propria esperienza e competenza. L'attività di formazione per gli operatori addetti è stata svolta anche mediante la partecipazione del personale dell'ufficio, in qualità di relatori tecnici, a corsi di formazione, seminari, convegni, così come descritto nella tabella di seguito riportata:

Tabella 7

Titolo	Luogo	Data
La Farmacovigilanza tra etica e scienza	Catania	27/05/2004
Corso Regionale Veneto per i Responsabili di Farmacovigilanza	Verona	08/06/2004
Workshop sullo stato di avanzamento del piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita	Roma -ISS	18/06/2004
Giornata lombarda sulla Farmacovigilanza	Milano	28/09/2004
Farmacovigilanza sulle reazioni avverse: ruolo degli operatori sanitari	Massa Carrara	10/11/2004
Strumenti e metodi per la Farmacovigilanza	Firenze	26/11/2004
Il Risk Management: early post-marketing pharmacovigilance plan	Firenze	26/11/2004

I funzionari dell'ufficio VI hanno inoltre partecipato, in qualità di relatori, ai MASTER in discipline regolatorie dell'Università degli Studi di Catania e scienze regolatorie del farmaco dell'Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara.

Altro aspetto da tenere in considerazione è la consulenza, in materia di farmacovigilanza, che viene fornita quotidianamente a diverse tipologie di utenti come per es. a responsabili di farmacovigilanza, medici, cittadini, Procura della Repubblica, etc.

## 7. L'ATTIVITÀ DI COMUNICAZIONE A OPERATORI SANITARI E CITTADINI

La comunicazione è una attività da collegare strettamente alle altre attività (tecniche, scientifiche, regolatorie) della farmacovigilanza. Questo aspetto è stato particolarmente curato attraverso:

### 7.1 Note Informative Importanti

Nel sito internet dell'AIFA e del Ministero della Salute vengono regolarmente pubblicate le Note Informative Importanti riguardanti il profilo di tollerabilità dei farmaci. Questi siti sono un prezioso strumento di aggiornamento sul corretto atteggiamento prescrittivo e sul profilo di rischio dei medicinali. Nel caso di argomenti di particolare rilevanza e/o specificità le note sono state anche inviate per posta direttamente agli operatori sanitari sotto forma di *Dear Doctor Letter* (DDL). Per la diffusione di tali informazioni è costantemente utilizzato anche il sistema di posta elettronica della Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Le Note Informative realizzate nell'anno 2004 sono le seguenti:

- 17/02/2004 – Nafazolina
- 17/02/2004 – Bicalutamide (Casodex)
- 20/02/2004 – Nevirapina (Viramene)
- 05/03/2004 – Metoclopramide
- 09/03/2004 – Risperidone (Risperdal e Belivon)
- 09/03/2004 – Olanzapina (Zyprexa)
- 22/03/2004 – Prevenar
- 20/05/2004 – Esafluoruro di Zolfo (SonoVue)
- 08/06/2004 – Rosuvastatina (Crestor, Provisacor, Simestat)
- 23/06/2004 – Nimesulide
- 25/08/2004 – Prevenar
- 08/09/2004 – Diboterminalfa (Inductos)
- 30/09/2004 – Rofecoxib (Vioxx, Arofexx, Coxixil, Dolcoxx, Dolostop e Miraxx)
- 28/12/2004 – Pergolide (Nopar)
- 28/12/2004 – Parecoxib (Dynastat)
- 28/12/2004 – Valdecoxib (Bextra)
- 28/12/2004 – Celecoxib – Interruzione studio clinico – autorità europee

La maggior parte di queste sono state realizzate per comunicare la modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto in seguito a problemi di sicurezza.

### 7.2 Bollettino di Informazione sui Farmaci (Bif)

Gli argomenti di Farmacovigilanza trovano inoltre spazio nel BIF che periodicamente viene inviato a tutti gli operatori sanitari (circa 300.000).

### 7.3 Farmacovigilanza News

Nell'anno 2004 è continuata l'attività editoriale di *Farmacovigilanza News*, il bimestrale dell'AIFA esclusivamente dedicato alla Farmacovigilanza.

La Newsletter di Farmacovigilanza è un utile strumento di disseminazione di importanti informazioni sulla sicurezza dei medicinali con lo scopo principale di dare una corretta ed obiettiva informazione scientifica.

La realizzazione di *Farmacovigilanza News* vede coinvolti tre uffici dell'AIFA: quello di Farmacovigilanza, della Sperimentazione Clinica e dell'Informazione. Ciascuna tematica è dunque trattata da un triplice punto di vista, ed il tentativo è quello di offrire una panoramica che possa davvero aiutare chi opera sul territorio e sui pazienti ad adottare il comportamento più adatto per un corretto approccio terapeutico.

I numeri di *Farmacovigilanza News* sono inviati ai Referenti di Farmacovigilanza delle Strutture pubbliche sanitarie (circa 350) registrati alla Rete Nazionale che provvedono successivamente alla diffusione agli operatori sanitari della propria struttura. Se nel primo anno il numero di copie inviate

ad ogni referente erano circa 300 per ciascun numero, nel secondo anno per esigenze economiche il numero di copie è stato ridotto a 50.

A Farmacovianza News è stata dedicata una pagina sia sul sito web dell'AIFA sia su quello del Ministero della Salute all'interno della sezione dedicata all'informazione sui farmaci, pertanto tutti i numeri pubblicati sono facilmente accessibili a tutti gli utenti interessati.

I principali argomenti trattati nel corso dell'anno 2004 sono stati i seguenti: i farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo, la nuova scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa, la terapia ormonale sostitutiva, i vaccini esavalenti, gli antipsicotici, gli antinfiammatori della classe dei Coxib con particolare riguardo al ritiro dal mercato mondiale del rofecoxib.

## 8. FARMACOVIGILANZA ATTIVA

Il monitoraggio delle segnalazioni di sospette reazioni avverse non è l'unico strumento utilizzato nel post-marketing per valutare la sicurezza dei prodotti.

A completamento dell'attività di farmacovigilanza passiva sono stati avviati diversi studi che hanno coinvolto soprattutto farmaci di particolare importanza clinico-sociale; tali studi erano finalizzati a:

- migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione trattata
- valutare la appropriatezza
- migliorare la definizione dei profili di tollerabilità
- identificare variabili predittive per la ottimizzazione del profilo di efficacia

Nelle tabelle seguenti vengono riportati gli studi conclusi, in corso e in fase di progettazione:

Tabella 8

Studio	Farmaci	N. pazienti	Problema	REFERENTE	Durata	Tipo di studio	Stato
IMPROVE	Interferone + Ribavirina	7.669	Epatite C	Centri specialistici ospedalieri	2 anni	osservazionale prospettico	concluso
CRONOS	Anticolinesterasici	>90.000	Morbo di Alzheimer	UVA	2 anni ½	osservazionale prospettico	concluso
ANTARES	Anti-TNFα: Etanercept e Infliximab Anti-R IL-1: Anakinra	4.288	Artrite reumatoide	Centri specialistici ospedalieri	2 anni	osservazionale prospettico	concluso
GLITAZONI	Rosiglitazone Pioglitazone	2.000	Diabete	Centri antidiabetici	1,5 anni	2 protocolli valutazione appropriatezza	concluso
PSICOFARMACI 1	Tutti gli psicofarmaci	10.000 1.500 1.000	Psicosi/Depressione	MMG	2 anni	analisi retrospettiva/ prospettica prescrizioni	concluso
NIMESULIDE	Nimesulide		Farmacovigilanza	JSS		retrospettivo (check)	concluso
INFEZIONI	Quinupristin-Dalfopristin	150-200	Infezioni nosocomiali gravi- non responders	Terapie intensive	> 1 anno	osservazionale prospettico	in corso
PSICOFARMACI -2	Antipsicotici Antidepressivi	473	Psicosi/Depressione	MMG	2 anni	registro prospettico	in corso
PSOCARE	Etanercept, Infliximab, Efalizumab	-	Psoriasi grave	Centri specialistici ospedalieri	2 anni	osservazionale prospettico	in corso
XIGRIS	Drotrecogin α	-	Sepsi in pz con insufficienza d'organo	Terapie intensive	2 anni	osservazionale prospettico	in corso
HERA	Vaccino esavalente		Morti improvvise e vaccini	ISS - ISTAT	> 1 anno	osservazionale retrospettivo	in corso
ADHD	Metilfenidato	-	L'ADHD	Centri specialistici ISS	> anno	registro prospettico	progettaz
RIACE	Statine		Carte del rischio e misure di esito	MMG, AIFA-ISS	2 anni	modulare prospettico/ retrospettivo	progettaz
OSTEOCARE	Bifosfonati, Raloxifene, Teriparatide		Osteoporosi Carte del rischio e misure di esito	Centri specialistici	2 anni	modulare prospettico/ retrospettivo	progettaz
Fuzeon	Enfuviride		HIV	ISS	2 anni	registro prospettico	In corso
Hepsera	Adefovir		Epatite cronica B resistente a interferone	ISS	2 anni	registro prospettico	In corso

Infine alcune proposte di studi sono state già presentate alle Commissioni consultive come ad esempio la proposta di un progetto di sorveglianza intensiva delle epatopatie acute da farmaci da realizzare presso centri specialistici in epatologia.

In fase più avanzata è il progetto di un sistema di monitoraggio delle reazioni avverse alle erbe medicinali per le quali l'Istituto Superiore di Sanità aveva precedentemente condotto uno studio pilota nell'ambito del progetto "Terapie Non Convenzionali".

## 9. CONCLUSIONI

In questi ultimi anni sono stati realizzati grandi passi in avanti nel settore della farmacovigilanza. L'impegno e il lavoro svolti dal Ministero della Salute e dall'AIFA nel potenziamento della Farmacovigilanza sono incontestabili.

Importanti cambiamenti legislativi a livello nazionale e comunitario hanno rappresentato un passaggio fondamentale per il rilancio della farmacovigilanza come attività fondamentale nell'ambito della tutela della salute pubblica. Grandi sforzi sono stati fatti anche dal punto di vista culturale, investendo sia nel processo di comunicazione delle informazioni che nella formazione di tutti gli utenti coinvolti.

Se dall'analisi dei dati degli ultimi anni emerge un basso numero di segnalazioni e di medici che inviano segnalazioni (problema comunque non solo italiano perché ciò si verifica anche in altri paesi dove tradizionalmente esiste una maggiore sensibilità verso la segnalazione stessa), un aspetto positivo è il miglioramento della qualità delle segnalazioni sia per quanto riguarda una maggiore completezza delle informazioni, sia per una maggiore aderenza ad alcuni criteri internazionalmente adottati come per esempio quello della gravità: nel 2001 in oltre il 48% delle segnalazioni la gravità non era definita contro il 12% rilevato nel 2004. L'aspetto qualitativo riveste grande importanza nel processo della generazione di un segnale di allarme poiché maggiori sono le informazioni contenute in una segnalazione tanto più accurata sarà la sua valutazione e le eventuali azioni che ne derivano.

I diversi studi di Farmacovigilanza attiva messi in campo testimoniano l'impegno del Ministero della Salute/AIFA ad incentivare la raccolta di dati relativi a nuove terapie disponibili. I progetti Cronos, Antares e Improve hanno segnato il nuovo approccio del Ministero della Salute/AIFA alla Farmacovigilanza. Tali studi oltre ad approfondire l'aspetto della sicurezza ed appropriatezza d'uso dei farmaci, sono essenziali all'aggiornamento scientifico ed al coinvolgimento in attività di farmacovigilanza di tutti gli operatori sanitari operanti sul territorio, e possono diventare di estrema utilità anche nelle fasi valutative di eventuali decisioni regolatorie.

L'attivazione dello strumento informatico della Rete Nazionale di Farmacovigilanza ha permesso di creare una rete collaborativa tra l'AIFA ed i Responsabili territoriali; tale collaborazione dovrebbe permettere una ottimizzazione delle attività di Farmacovigilanza, dalla raccolta delle segnalazioni spontanee di ADR alla comunicazione delle nuove evidenze inerenti la sicurezza dei farmaci.

Un'altra importante riflessione da fare è la poca rilevanza culturale che la classe medica riserva all'attività farmacovigilanza. Numerose sono le attività intraprese per renderla più partecipe e più attiva nei confronti del processo di sorveglianza delle reazioni avverse da farmaci. Occorre però compiere ulteriori sforzi ed investire maggiori risorse per fare della Farmacovigilanza una delle componenti importanti della cultura della nostra classe medica. È auspicabile che la Farmacovigilanza trovi spazio negli insegnamenti dei corsi di laurea per medici e farmacisti e abbia maggiore peso nei corsi di aggiornamento post-laurea, in quanto la corretta impostazione culturale di attenzione alla farmacovigilanza può essere più proficua se avviata nella fase precoce della formazione accademica.

MODULARIO  
Salute - 3

Mod. 18 U. G.



# Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'  
SEGRETARIA GENERALE  
SESSIONE XLV  
Seduta del 23 Settembre 2005

## IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA' SEZIONE V

VISTA l'allegata Relazione della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), avente per oggetto: "Relazione annuale sulla Farmacovigilanza per l'anno 2004", pervenuta al Consiglio Superiore di Sanità il 14 luglio 2005;

VISTO il Decreto Legislativo n. 95/2003, ed in particolare l'art. 2, comma 2;

VISTA la legge 24 Novembre 2003, n.326, con la quale sono stati trasferiti i compiti e le funzioni precedentemente svolti dalla Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi Medici, fra cui in particolare le competenze e le attribuzioni relative alla Farmacovigilanza, all'Agenzia Italiana del Farmaco;

### PREMESSO

- che l'attività della Farmacovigilanza è regolata dal D.L.vo 95/2003, nel quale è previsto che la Agenzia Italiana del Farmaco competente in materia, in collaborazione con la Commissione Tecnico Scientifica ed il Consiglio Superiore di Sanità provvede alla predisposizione della Relazione Annuale al Parlamento sulla Farmacovigilanza;

### RILEVATO

che le attività della Farmacovigilanza comportano:

- Il monitoraggio continuo degli eventi avversi osservati nella pratica clinica e del profilo beneficio/rischio dei farmaci attraverso la Rete Nazionale di FV;
- L'aggiornamento del data base nazionale delle segnalazioni delle reazioni avverse e dei dati di consumo, che si collega e si integra con la banca dati europea (Eudravigilance),
- Promozione di programmi e studi di farmacovigilanza attiva di intesa con le Regioni e le Province Autonome;
- Programmazione di piani di formazione e ricerca con i medici di medicina generale, i pediatri di libera scelta, le società scientifiche e le strutture universitarie.

VISTO il parere favorevole del Relatore, prof. Luciano Caprino (allegata relazione);

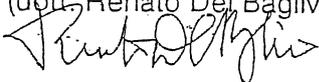
TENUTO CONTO che

- la rete nazionale di Farmacovigilanza ha permesso, nell'anno considerato, l'interazione ed il dialogo tra tutti i responsabili presenti sul territorio;
- Sono stati ottenuti interessanti risultati per quanto attiene all'ottimizzazione della qualità delle segnalazioni, sia per quanto riguarda una maggiore completezza delle informazioni, sia per una maggiore aderenza ad alcuni criteri internazionalmente adottati, come, ad esempio, il criterio della gravità delle ADR (Adverse Drug Reaction);
- Il totale delle segnalazioni di sospette ADR nel 2004 è stato pari a 6097, corrispondente ad un tasso di segnalazione di 10,63 per centomila abitanti;
- La Relazione dell'Ufficio per la Farmacovigilanza segnala una diminuzione del numero delle segnalazioni di ADR nel 2003 e nel 2004 rispetto al 2001 e al 2002. Tale decremento viene attribuito alla non obbligatorietà di segnalazioni delle ADR attese non gravi;
- L'under reporting è risultato, secondo la relazione, accentuato per quanto attiene ai farmaci di cui è richiesto un monitoraggio intensivo ed i farmaci ad uso ospedaliero; questo è indicativo di un non corretto recepimento dell'importanza di disporre di informazioni sul profilo di sicurezza di questi specifici farmaci;
- E' stato predisposto il collegamento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza al Sistema Eudravigilance, un network europeo in cui le segnalazioni di reazioni avverse sono trasmesse, elaborate ed archiviate in un unico database. In tale database sono presenti anche le segnalazioni di ADR verificatesi in Paesi al di fuori della Comunità Europea;
- L'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA si avvale inoltre, per la sua attività, degli PSUR (Periodic- Safety Up-Date-Report) elaborati dalle industrie farmaceutiche e dei dati relativi al consumo dei farmaci sul territorio nazionale, trasmessi attraverso il sistema informatico SIRIO (Sistema Rapporti Informativi on line);
- I dati relativi all'attività di farmacovigilanza sono stati resi disponibili sul sito internet dell'AIFA e del Ministero della Salute e vengono diffusi sia attraverso il BIF (bollettino Informazioni sui Farmaci) sia attraverso il Pharmacovigilanza News.

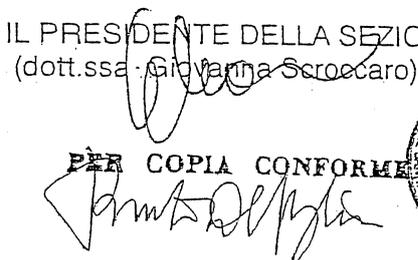
ESPRIME PARERE FAVOREVOLE

alla Relazione annuale sulla Farmacovigilanza per l'anno 2004, presentata dall'AIFA, evidenziando che in questi ultimi anni sono stati realizzati grandi passi in avanti nel settore della farmacovigilanza e che l'impegno ed il lavoro svolti dal Ministero della Salute e dall'AIFA nel potenziamento della farmacovigilanza sono incontestabili.

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE  
(dott. Renato Del Baglivo)



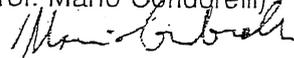
IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE  
(dott.ssa Giovanna Scroccaro)



PER COPIA CONFORME



p.p.v.  
IL PRESIDENTE DEL CSS  
(prof. Mario Condorelli)



Relatore: Luciano Caprino

OGGETTO : RELAZIONE ANNUALE SULLA FARMACOVIGILANZA ANNO 2004  
PRESENTATO DALL'AIFA

All'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) costituitasi nel luglio 2004 è stata affidata l'area della Farmacovigilanza.

In questo ambito viene presentata al CSS, per il prescritto parere, la relazione allegata in cui sono riferite le iniziative attuate e gli obiettivi raggiunti.

Al riguardo sono state elaborate e definite alcune modifiche alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza per realizzare una collaborazione tra l'AIFA ed i Responsabili territoriali e sono stati attuati corsi di formazione per i responsabili della Farmacovigilanza nell'ambito delle Strutture Sanitarie Regionali. La rete nazionale di Farmacovigilanza permette l'interazione e il dialogo tra tutti i responsabili presenti sul territorio.

E' da segnalare che sono stati ottenuti interessanti risultati per quanto attiene l'ottimizzazione della qualità delle segnalazioni, sia per quanto riguarda una maggiore completezza delle informazioni, sia per una maggiore aderenza ad alcuni criteri internazionalmente adottati come, ad esempio, il criterio della gravità delle ADR (Adverse Drug Reaction)

Il totale delle segnalazioni di sospette ADR nel 2004 è stato pari a 6097, corrispondente ad un tasso di segnalazione di 10,63 per centomila abitanti.

La relazione segnala una diminuzione del numero delle segnalazioni di ADR nel 2003 e nel 2004 rispetto al 2001 e 2002. Tale decremento viene attribuito alla non obbligatorietà di segnalazioni delle ADR attese non gravi.

L' *under-reporting* è risultato, secondo la relazione, accentuato per quanto attiene i farmaci di cui è richiesto un monitoraggio intensivo e i farmaci ad uso ospedaliero, questo è indicativo di un non corretto recepimento dell'importanza di disporre informazioni sul profilo di sicurezza di questi specifici farmaci.

E' stato predisposto il collegamento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza al sistema Eudravigilance, un network europeo in cui le segnalazioni di reazioni avverse sono trasmesse, elaborate ed archiviate in un unico *database*. In tale *database* sono presenti anche le segnalazioni di ADR verificatesi in paesi al di fuori della Comunità Europea. Il collegamento permetterà di inserire all'AIFA le segnalazioni più recenti e di visualizzare "in tempo reale" l'intero *database*.

L' ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA si avvale inoltre per la sua attività degli PSUR (Periodic Safety Up-Date Report) elaborati dalle industrie farmaceutiche e dei dati relativi al consumo dei farmaci sul territorio nazionale, trasmessi attraverso il sistema informatico SIRIO (Sistema Rapporti Informativi on Line)

I dati relativi all'attività di Farmacovigilanza sono stati resi disponibili sul sito internet dell'AIFA e del Ministero della Salute e vengono diffusi sia attraverso il BIF (Bollettino Informazione sui Farmaci) sia attraverso il Pharmacovigilanza NEWS.

In conclusione l'attività di Farmacovigilanza svolta risulta esauriente e completa nei suoi vari aspetti, ivi comprese le diverse attività attuate dalla CTS (Commissione Tecnico Scientifica) dell'AIFA e le attività formative e didattiche svoltesi in diversi ambiti e in diverse regioni italiane.

  
*Agenzia Italiana del Farmaco*  
**AIFA**  
Area Coordinamento Affari amministrativi  
AIFA.I/C.1.a.a./P/15624

Roma 17 FEB. 2006

Al Ministero della salute  
Direzione Generale dei Farmaci e  
Dispositivi Medici  
Viale della Civiltà romana, 7  
00144 Roma

E p.c. Ufficio di Gabinetto  
Lungotevere Ripa, 1  
00153 Roma

**OGGETTO:** Relazione annuale sulla Farmacovigilanza anno 2004.

Ai sensi dell'art. 2, comma 2, lettera f) del D.Lgs. n. 44/1997, come sostituito dall'art.1, comma 1, lettera a) del D.Lgs. n. 95/2003, la scrivente Agenzia, cui, per effetto del trasferimento delle funzioni e dei compiti effettuato dall'art. 48, comma 5, del D.l. n. 269/2003, convertito in L. n. 3267/2003, fa capo il Sistema nazionale di farmacovigilanza, trasmette la Relazione annuale sulla farmacovigilanza indicata in oggetto (all.1) affinché codesto Ministero ne curi la successiva trasmissione al Parlamento.

Si precisa che sulla suddetta Relazione il Consiglio Superiore di Sanità – Sez. XLV ha espresso parere favorevole nella seduta del 23/9/2005 (all.2).

Si precisa, altresì, che non rientra tra le attribuzioni della Commissione consultiva Tecnico – Scientifica dell'Aifa l'espressione di un parere sulla Relazione stessa.

IL DIRETTORE GENERALE  
Dott. Nello MARTINI

*Nello Martini*



MINISTERO DELLA SALUTE	
DIREZIONE GENERALE DEI FARMACI E	
DISPOSITIVI MEDICI	
SEGRETERIA	
LI	24 FEB 2006 F.S.S.e
CLASS.....	<i>F.4.d.a.1</i>
PROT. D.G.F.D.M.....	<i>7690</i>

