



Farmacovigilanza attiva e Fondi FV nel contesto nazionale

Marcello Frigerio

15/11/2022

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

| Interessi nell'industria farmaceutica | NO | Attualmente | Da 0 a 3 anni precedenti | oltre 3 anni precedenti |
|---|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| <i>INTERESSI DIRETTI:</i> | | | | |
| 1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> obbligatorio |
| 1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> obbligatorio |
| 1.3 Impiego per una società: altre attività | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo |
| 2. Consulenza per una società | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo |
| 3. Consulente strategico per una società | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo |
| 4. Interessi finanziari | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo |
| 5. Titolarità di un brevetto | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo |
| <i>INTERESSI INDIRETTI:</i> | | | | |
| 6. Sperimentatore principale | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo |
| 7. Sperimentatore | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo |
| 8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo |
| 9. Interessi Familiari | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> facoltativo |

* **Marcello Frigerio**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Cos'è la Farmacovigilanza (FV)?



Insieme di attività intraprese per **raccogliere, archiviare, identificare, analizzare, valutare e informare sui rischi e benefici dei medicinali**, al fine di mantenere, modificare, sospendere o revocare la loro autorizzazione all'immissione in commercio, o qualsiasi altra azione regolatoria

(definizione WHO)



Le norme relative alla FV sono necessarie per la salvaguardia della salute pubblica al fine di **prevenire, rilevare e valutare** gli effetti collaterali negativi dei medicinali per uso umano immessi in commercio nell'Unione,

dato che *il profilo di sicurezza completo dei medicinali per uso umano può essere noto solo dopo la loro immissione in commercio*

(Preambolo, Paragrafo 2, Regolamento 1235/2010)

Attività dei Sistemi Nazionali di FV

Le attività principali a cui sono orientati i Sistemi di FV sono:

Monitorare costantemente l'uso dei medicinali



identificare reazioni avverse (ADR) non note; identificare fattori di rischio per la comparsa di ADR; stimare frequenza e incidenza ADR; monitorare il rapporto rischio-beneficio

Adottare opportune decisioni normative



ai fini della tutela della salute pubblica (es: sospensioni, restrizioni uso, indicazioni, ecc.)

Comunicare le informazioni



a tutti gli operatori/utenti coinvolti in modo da migliorare la pratica terapeutica

Funzionalità dei Sistemi Nazionali di FV

I sistemi di farmacovigilanza si fondano sulla **raccolta di informazioni sui rischi dei medicinali** in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica.

Le informazioni base di FV sono rappresentate dalle **reazioni avverse** nell'uomo, derivanti sia dall'utilizzo del medicinale conformemente alle condizioni contenute nell'AIC sia dall'uso al di fuori delle condizioni di autorizzazione in questione, nonché alle reazioni avverse associate all'esposizione per motivi professionali.



In base alla modalità di raccolta delle informazioni è possibile distinguere tra:

Farmacovigilanza Passiva

Farmacovigilanza Attiva

FV Passiva

Le informazioni (principalmente segnalazioni di ADR) vengono spontaneamente trasmesse dagli utenti/operatori/cittadini



FV Attiva

Le informazioni di sicurezza vengono raccolte in modo pro-attivo tramite specifiche azioni/interventi/progetti (es: sorveglianze attive, surveys, analisi su banche dati, ecc.)



Diverse attività di FV attiva sono finanziate attraverso appositi Fondi di Farmacovigilanza (Fondi FV)

Evoluzione normativa dei Fondi FV

**Legge n.
449/97**

Istituzione Fondi FV: a partire dal 1999, stanziati 100 miliardi di lire (circa € 51,6 mln) per iniziative di farmacovigilanza, equamente distribuiti tra le Regioni ed il Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della Sanità (cui subentrerà l'AIFA partire dal 2004)

**Legge n.
326/03**

Legge istitutiva AIFA: (art. 48) gli stanziamenti confluiscono nelle fonti di finanziamento AIFA per provvedere agli oneri del personale, alle spese di funzionamento e dell'OSMED, nonché per l'attuazione del programma di farmacovigilanza attiva (di cui al comma 19, lettera b dello stesso articolo)

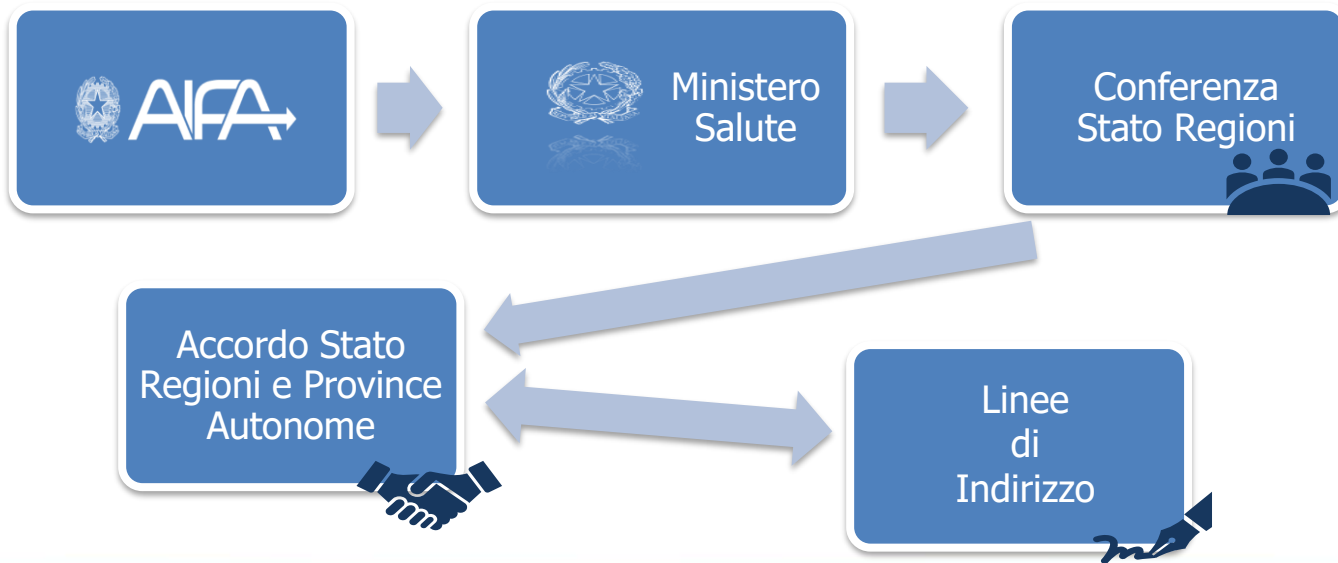
**Legge
n.296/06**

Legge Finanziaria 2007: con Accordi Stato-Regioni sono definiti gli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole Regioni per l'utilizzazione delle risorse di cui alla legge 27 dicembre 1997, n. 449

L'iter di stipula degli Accordi Stato-Regioni

La gestione dei Fondi FV è regolamentata attraverso la stipula di **Accordi** tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano.

Tali Accordi sanciscono le **Linee di indirizzo** per la realizzazione dei programmi di FV attiva da condurre a livello nazionale.



I nr. 5 Accordi Stato-Regioni finora stipulati

A partire dalla prima applicazione della norma (2007) fino ad oggi (2022), i Fondi FV sono stati oggetto di 5 differenti Accordi Stato-Regioni



Contenuti delle Linee di Indirizzo

Le Linee di Indirizzo contengono:

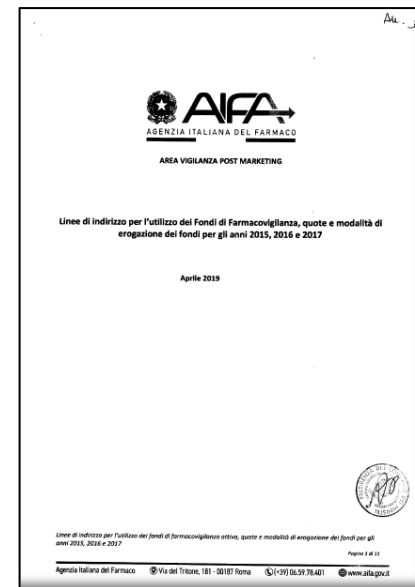
Le esperienze pregresse e le necessità cogenti del sistema nazionale di farmacovigilanza

Le tipologie di attività oggetto di finanziamento

La ripartizione delle quote dei Fondi FV per ogni attività

Le modalità accesso ai Fondi FV e di stipula delle Convenzioni AIFA-Regioni per ogni attività

Gli strumenti AIFA per il monitoraggio delle attività finanziate



Attività oggetto di finanziamento

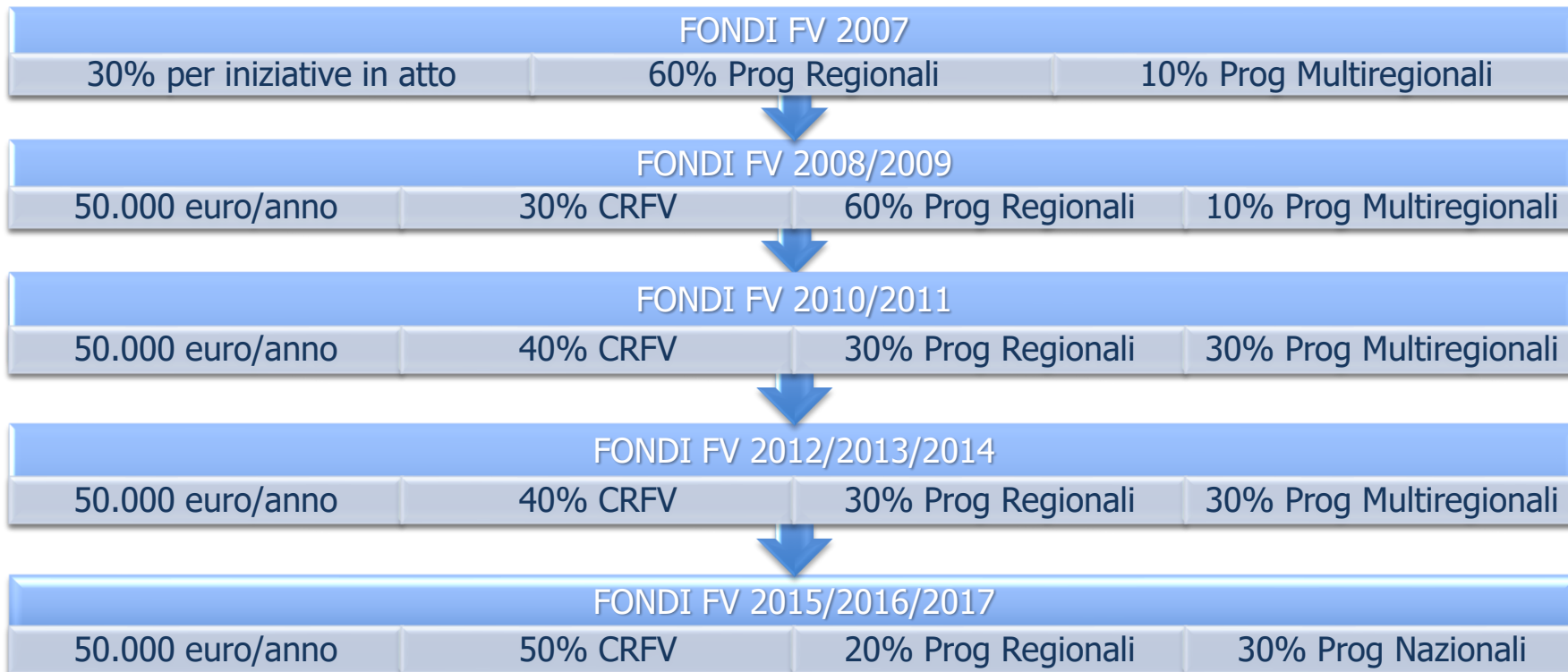
Funzionalità dei **Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV)**, parti integranti del sistema di farmacovigilanza che fa capo all'AIFA



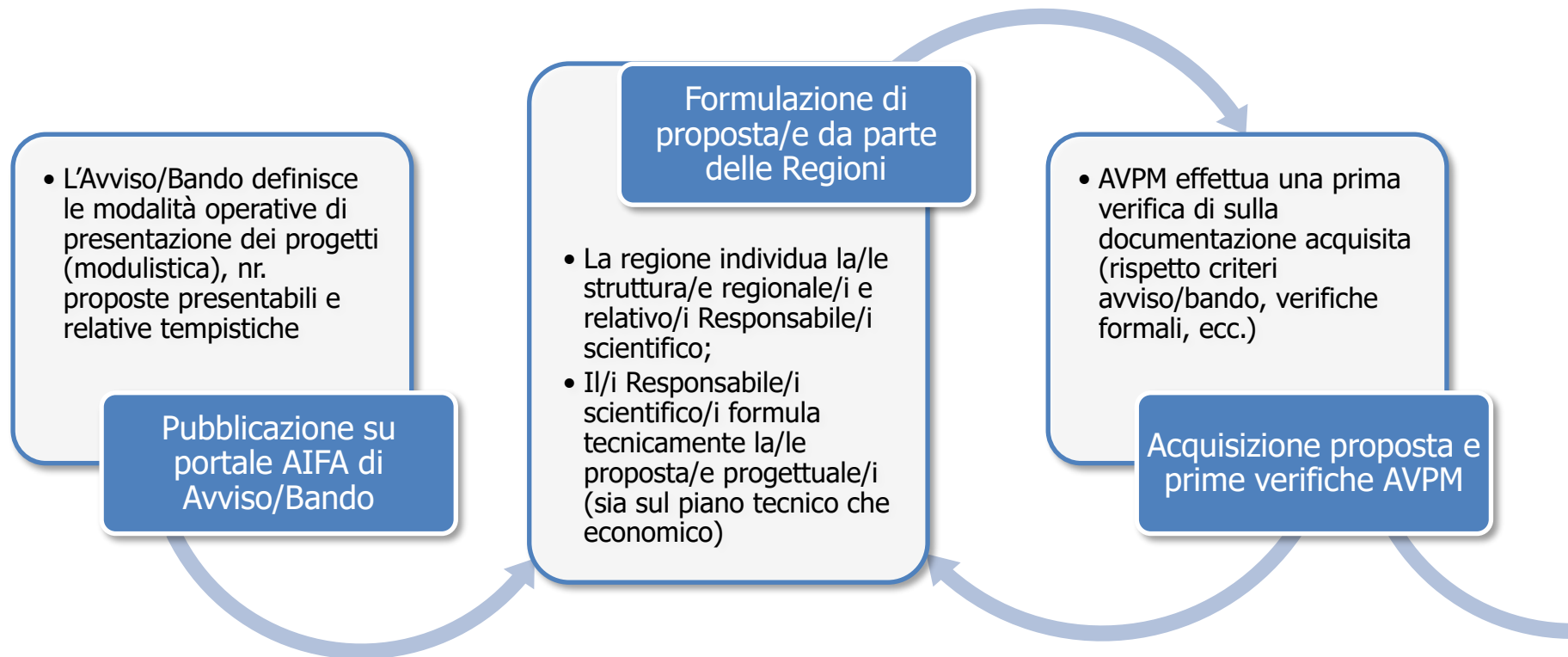
Progettualità di Farmacovigilanza Attiva di carattere:
regionale, multiregionale, nazionale



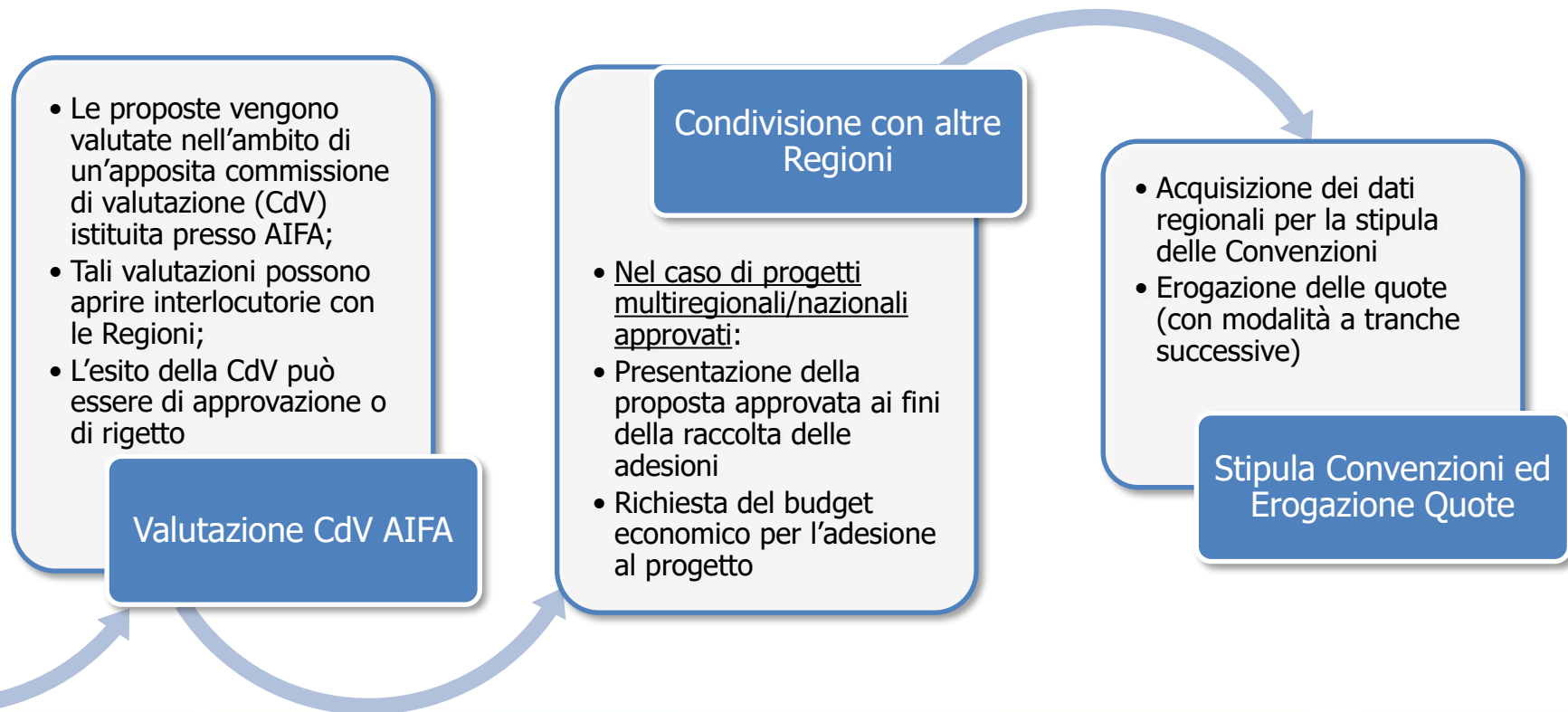
Ripartizione dei Fondi per tipologia di attività



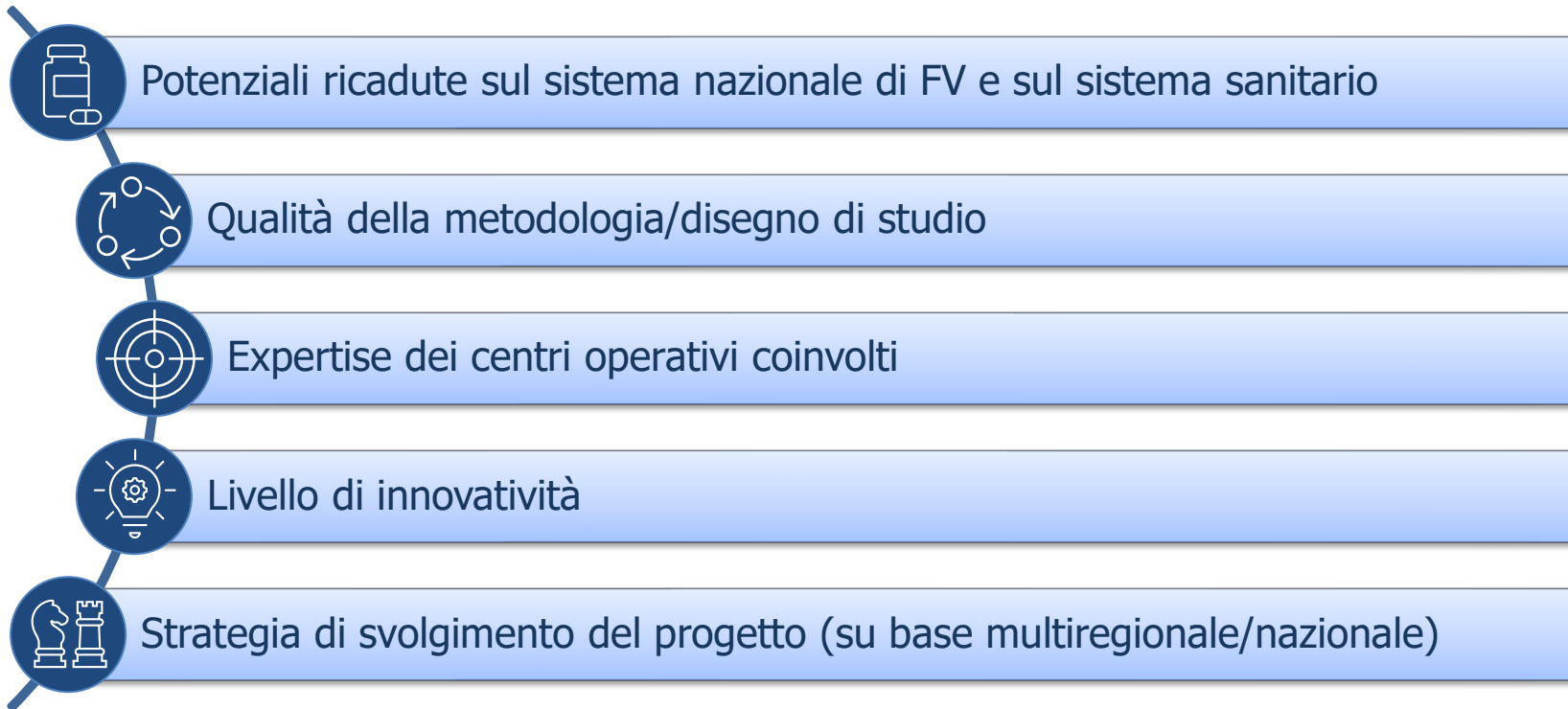
Le modalità di accesso ai Fondi FV per i progetti (1/2)



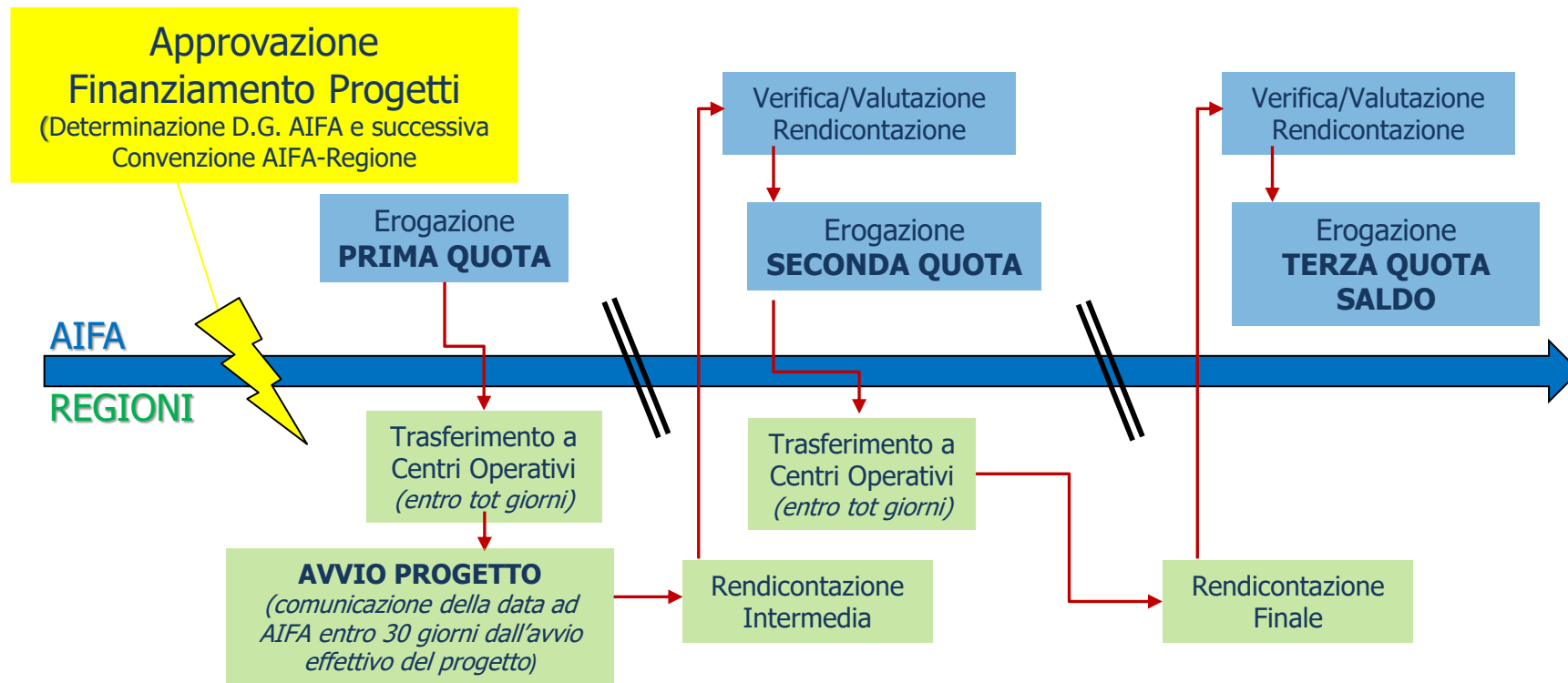
Le modalità di accesso ai Fondi FV per i progetti (2/2)



I principali criteri per la valutazione dei progetti



Flusso esemplificativo di erogazione quote progettuali



Il monitoraggio dei progetti

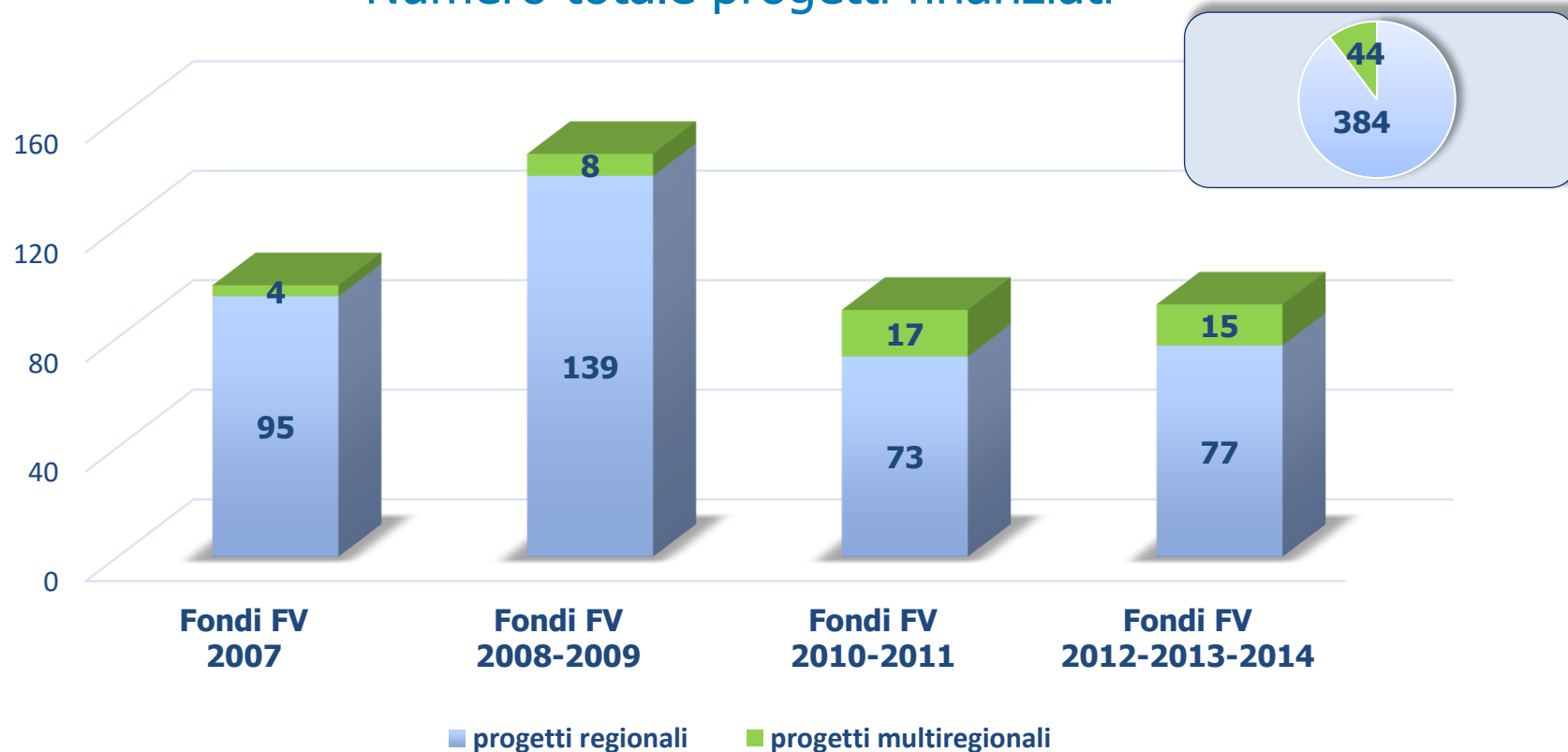
1. La Convenzione richiede alla regione di individuare due figure di Referenti Scientifico e Amministrativo-contabile quali **referenti regionali per il monitoraggio** dei progetti e interlocutori tra AIFA e centri operativi a garanzia dell'espletamento degli obblighi derivanti dalla Convenzione



2. La modalità standard di monitoraggio consiste nella produzione di **rendicontazioni periodiche (intermedie/finali)** da prodursi attraverso apposita modulistica all'uso predisposta (rendicontazioni di carattere tecnico sulle attività svolte e rendicontazioni di carattere economico sulle spese sostenute)

3. Ulteriori modalità di monitoraggio (non di routine) consistono in visite in situ presso i centri operativi, partecipazioni a riunioni/congressi

Numero totale progetti finanziati



Ambiti tematici progetti finanziati



1

Istituzione e rafforzamento dei CRFV



2

Studio delle ADR



3

Informazione e formazione



4

Valutazione dell'uso dei farmaci e degli effetti delle terapie farmacologiche nella pratica clinica usuale, sia in ambito territoriale che ospedaliero

I principali risultati ottenuti dai progetti

- Rafforzamento del sistema di farmacovigilanza nazionale;
- Aumento quantitativo e qualitativo delle segnalazioni ADR in RNF;
- Formazione, sensibilizzazione e promozione della FV verso operatori sanitari e cittadini;
- Focus specifici sull'uso appropriato e sicurezza dei farmaci in particolari popolazioni;
- Potenziamento interazione tra Regioni (prog. multiregionali) e tra AIFA e Regioni;

Progetto multiregionale «VALORE» (Fondi FV 2012-14)

- *Titolo:* **VAL**utazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici **O**riginator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed onco-ematologica tramite la costituzione di un network unico multiregionale per l'analisi integrata di dati provenienti da banche dati sanitarie, sorveglianze attive e **RE**gistri clinici

- *Centri coinvolti:* 16 (15 Regioni + 1 P.A.)

- *Obiettivi:* **costituire un network multiregionale** tramite integrazione di dati provenienti da varie banche dati amministrative regionali, registri clinici e raccolti nel corso di sorveglianze attive con il fine ultimo di:

Valutare in setting real world *effectiveness* e *safety* a breve e lungo termine ed appropriatezza d'uso dei farmaci biologici inclusi i biosimilari;

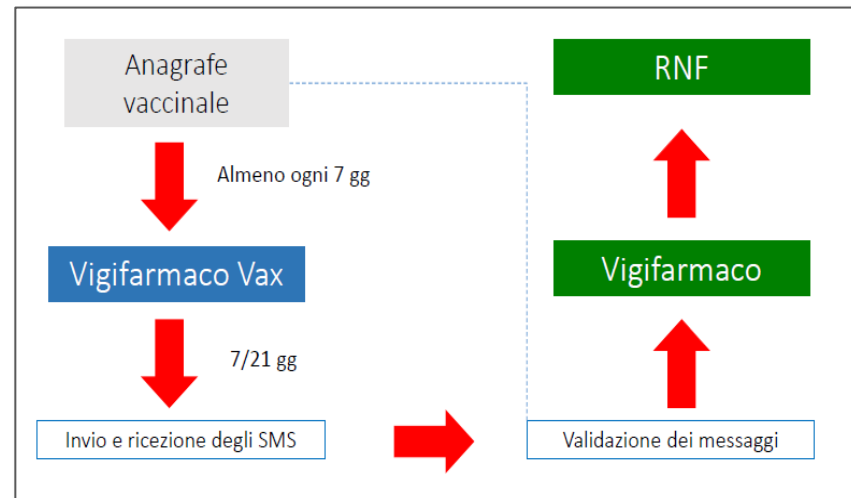
Costituire un punto di riferimento nazionale per la generazione di RWE su biologici inclusi i biosimilari

- *Metodologia:* articolazione delle attività in multipli WorkPackage (WP)
CORE: realizzazione network integrato (banche dati e registri clinici)
WP1: sicurezza uso di Rituximab in ematologia
WP2: FV attiva in reumatologia, dermatologia e gastroenterologia
WP3: formazione su suo appropriato biologici-biosimilari



Progetto multiregionale «VigifarmacoVax» (Fondi FV 2012-14)

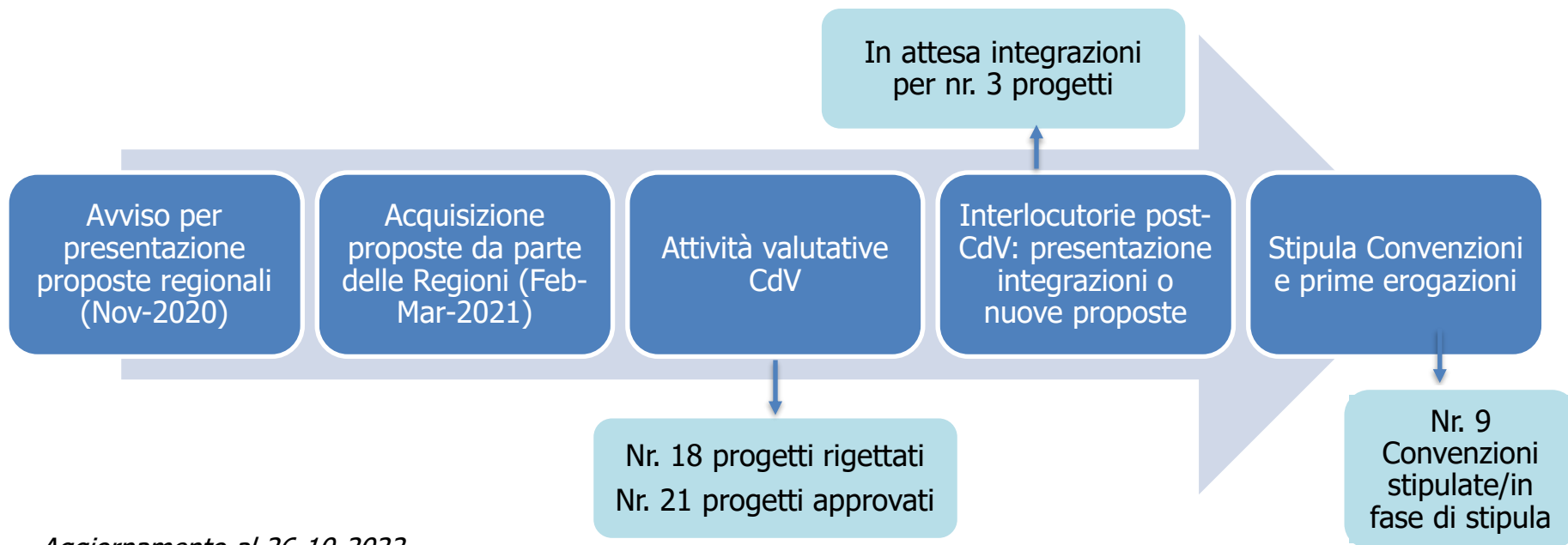
- *Titolo:* VigifarmacoVax: sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino
- *Centri coinvolti:* 11 Regioni
- *Obiettivi:* aumentare il coinvolgimento dei genitori nella vaccinovigilanza
- *Metodologia:* sorveglianza attiva dei bambini soggetti a vaccinazione nei primi due anni di vita; ai genitori viene richiesto tramite SMS di fornire indicazioni su eventuali eventi avversi insorti dopo immunizzazione; viene utilizzata una piattaforma informatica che consente la gestione semi-automatizzata sia degli SMS inviati ai genitori sia delle successive risposte e relative informazioni raccolte con inserimento delle segnalazioni in RNF.



Progetti Regionali (Fondi FV 2015-17)

Area tematica: Valutazione dell'uso dei farmaci e degli effetti delle terapie farmacologiche nella pratica clinica usuale

Limite numerico proposte: max 3 progetti per regione



Aggiornamento al 26-10-2022

Progetti Nazionali (Fondi FV 2015-17)

Aree tematiche:

- Informazione e comunicazione
- *Effectiveness* e *Safety* nel real-world

Bando AIFA su Informazione Scientifica Indipendente sui Medicinali

Scopo del bando:

Selezione di una proposta per creare un «network» di centri di informazione scientifica indipendente sui medicinali

Attività previste:

- Coinvolgimento di tutte le regioni, da coordinarsi attraverso un Centro di Riferimento Regionale e in collaborazione con AIFA
- Produzione di contenuti di informazione scientifica (con particolare riferimento alla Pediatria, Oncologia, Cronicità e Anitiotibotico-Resistenza)
- Redazione/Distribuzione di: newsletter settimanali; report editoriali; revisioni narrative/sistematiche



Le Prospettive Future



Fondi FV 2015-2016-2017

Bando per Progetti Nazionali su effectiveness e safety nel real world



Fondi FV 2018 e successivi

Nuovo Accordo Stato-Regioni

I Centri Regionali di Farmacovigilanza

- I CRFV sono parte integrante del Sistema Nazionale di FV
- Sono il principale nodo di collegamento tra AIFA e le strutture locali e i Responsabili Locali di FV (RLFV)



- Coordinano, a livello regionale, una molteplicità di attività ricadenti nell'ambito della farmacovigilanza sia attiva che passiva
- Tra le principali funzioni si annoverano:
 - coordinamento dei RLFV (riunioni e attività formative);
 - gestione, controllo e verifica delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), in riferimento alla regione di propria competenza
 - collaborazione con AIFA per analisi dei segnali e valutazione di cambiamenti nel profilo beneficio/rischio dei farmaci



CRFV – Cenni Normativi

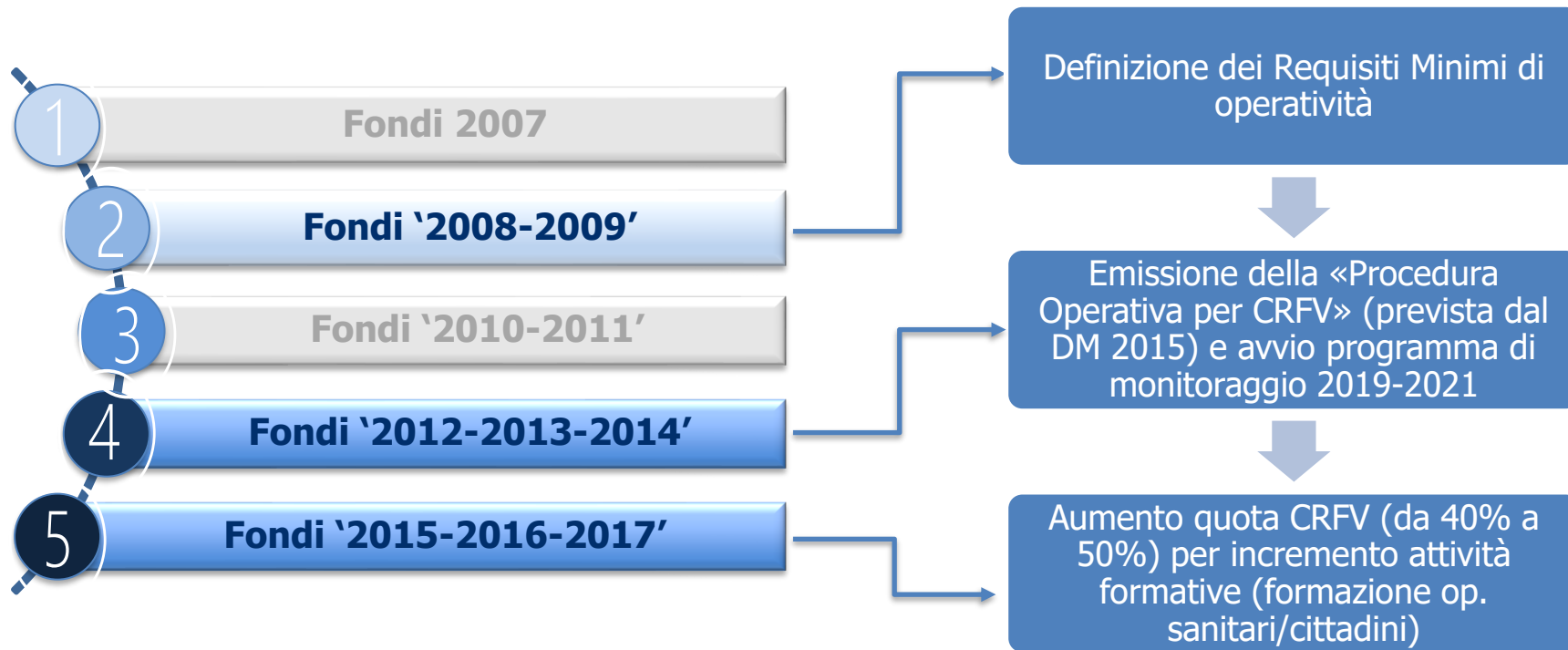


- Introdotti con il Decreto Legislativo 8 aprile 2003, n. 95;
- Richiamati dall'art. 129 comma 3 del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219;
- Fanno parte del Sistema Nazionale di FV: art. 14 D.M. 30 aprile 2015.
La normativa individua i CRFV come parte del sistema nazionale di FV incardinato a livello di singola regione.

Alle singole regioni è affidata:

- la costituzione di un centro ben definito o l'individuazione di un'altra tipologia di struttura per le attività di gestione delle segnalazioni inserite in RNF;
- la facoltà di stabilire l'ubicazione fisica ove allocare il CRFV, la numerosità e la tipologia di personale operante e il ventaglio di competenze di cui dotare il CRFV.

CRFV e Fondi FV



La Procedura Operativa CRFV



Personale (Ob. 1.1)

Requisiti minimi in termini di personale del CRFV e figura del Responsabile per l'adempimento delle attività del CRFV.



Struttura (Ob. 2.1)

Requisiti minimi relativamente alla struttura e alla dotazione strumentale del CRFV.

Compiti Essenziali (Ob. 3-4-5)

- Attività di coordinamento e supporto dei RLFV
 - Formazione personale CRFV e RLFV
 - Andamento ADR regionali
 - Gestione Segnalazioni ADR nella RNF
- Supporto ai RLFV per inserimento, attività di follow-up e feedback al segnalatore
 - Valutazione e inserimento del *causality assessment*
 - Attività di controllo duplicati
 - Analisi dei Segnali



Monitoraggio CRFV (triennio 2019-2021)

Le attività dei **CRFV** sono stati oggetto di **monitoraggio** tramite:

Rendicontazioni periodiche/annuali su attività sostenute e spese effettuate

Questionari per acquisizione informazioni standardizzate tra i vari CRFV

Audit per la valutazione della conformità alla Procedura Operativa CRFV e valutazione della performance





THE
TAKE-HOME MESSAGE

Fondi FV



- Importanti risorse per il funzionamento del sistema di FV attiva nazionale
- Per un loro utilizzo efficiente ed efficace è atteso un elevato e costante livello di cooperazione/collaborazione tra AIFA e Regioni

Progetti



- Consentono l'approfondimento della sicurezza dei farmaci in ambito real-world (post-autorizzativo); sono quindi da finanziarsi secondo le esigenze cogenti del sistema FV
- In chiave regionale devono essere mirati a specifiche esigenze della regione
- Devono mirare (oltre che all'ottemperanza alla normativa FV) a elevati livelli qualitativi, in modo da produrre evidenze di impatto sul sistema FV/SSN

CRFV



- Nodi fondamentali di coordinamento tra ente centrale AIFA e strutture territoriali (AO, IRCCS, RLFV)
- Necessitano di lavorare in qualità e secondo processi ben definiti, al fine di garantire un elevato standard delle attività di FV su tutto il territorio nazionale

Grazie dell'attenzione

Contatti:

Marcello Frigerio

Mail: m.frigerio@aifa.gov.it

Tel: 06-59784340

aifa.gov.it

