



«ETTORE MAJORANA» FOUNDATION AND CENTRE FOR SCIENTIFIC CULTURE
TO PAY A PERMANENT TRIBUTE TO GALILEO GALILEI, FOUNDER OF MODERN SCIENCE
AND TO ENRICO FERMI, THE "ITALIAN NAVIGATOR", FATHER OF THE WEAK FORCES



ERICE 2010

CRITICITA' E PROPOSTE PER LA FARMACOVIGILANZA IN ITALIA

Dal 23 al 27 giugno 2010 si è tenuto ad Erice, presso il Centro Ettore Majorana per la Cultura Scientifica, un Workshop dal titolo "La Rete Italiana di Farmacovigilanza: quale futuro?". I partecipanti al workshop rappresentano le parti maggiormente coinvolte nel sistema della Farmacovigilanza Italiana, in primo luogo l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), poi le Regioni, i Centri Regionali di Farmacovigilanza, l'Industria Farmaceutica e gli Operatori Sanitari. Obiettivo del workshop è stato la discussione sullo stato della farmacovigilanza in Italia, evidenziando i progressi fatti negli ultimi anni, le criticità tuttora presenti e le prospettive di interventi migliorativi per il futuro.

PREMESSA E CONTESTO

Le Reazioni Avverse da Farmaci (ADR) sono un'emergenza di salute pubblica, spesso sottovalutata. Il 4-6% degli accessi ai Pronto Soccorsi sono causati da ADR, e negli Stati Uniti le ADR costituiscono tra la quarta e la settima causa di morte. Oltre ai costi in termini di vite e di disabilità, i costi economici delle ADR sono superiori ai costi delle prescrizioni farmaceutiche. Una percentuale importante delle ADR, valutata tra il 40 e il 60%, è giudicata evitabile: si comprende allora come un efficace sistema di farmacovigilanza (FV), capace di individuare le reazioni avverse e di informare efficacemente gli operatori sanitari possa diminuire la morbilità e la mortalità da ADR, ottenendo contemporaneamente un importante risparmio sulla spesa sanitaria.

La segnalazione spontanea di ADR sta tuttora alla base dello studio del profilo di rischio di un farmaco. Il sistema italiano della segnalazione spontanea, che dal 1965 in avanti è stato oggetto di numerosi interventi legislativi, ha avuto una svolta nel 2001 con la creazione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNFV), basata sull'inserimento delle segnalazioni in un sistema web-based da parte dei Responsabili di FV delle ASL / Aziende Ospedaliere / IRCCS. Un sistema così decentrato (i punti di inserimento delle segnalazioni in RNFV sono oltre 400) offre dei vantaggi, come ad esempio uno stretto contatto con i segnalatori, ma anche degli svantaggi, legati in particolare alla sua eccessiva parcellizzazione, che si riflette sulla qualità dell'inserimento dei dati e sulla codifica dei diversi termini (farmaci, reazioni, patologie). I Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) sono stati inseriti nel sistema per migliorare la qualità dei dati. Le attività dei CRFV non si limitano però solo a questo ma comprendono anche attività formative, supporto ai Responsabili locali di FV, coordinamento operativo delle attività di FV regionali, supporto all'AIFA nell'analisi periodica dei dati della segnalazione spontanea con individuazione dei segnali, organizzazione ed esecuzione di progetti di farmacovigilanza attiva, oltre che la predisposizione e invio del *feedback* al segnalatore in modo da coinvolgerlo in un processo di educazione continua e personalizzata sul profilo beneficio/rischio dei farmaci.



Le ricadute positive sul sistema in seguito all'inserimento dei CRFV sono evidenti. Nelle Regioni ove essi sono stati attivati le segnalazioni hanno raggiunto buoni livelli sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo. Il tasso di segnalazione spontanea in Italia è quasi triplicato negli ultimi tre anni con la tendenza ad un ulteriore marcato aumento nel 2010.

L'utilizzo dei fondi regionali per la farmacovigilanza attiva si inserisce in questo quadro di sviluppo positivo. Questi fondi, legati alle leggi finanziarie, sono distribuiti dall'AIFA a seguito della stipula di convenzioni con le Regioni, su proposta del Ministro della Salute e tramite un accordo fra Stato, Regioni e Province Autonome. I fondi rappresentano per le Regioni lo strumento principale con cui garantire il funzionamento delle strutture deputate alle attività di FV. Nel corso del 2007 è stato deciso di vincolare i fondi all'esecuzione di attività o progetti definiti dalle Regioni, sulla base di linee di indirizzo del Ministero della Salute approvate dalla conferenza Stato-Regioni. La destinazione dei fondi è stata resa pubblica. L'esperienza fatta nell'orientamento dei fondi 2007 è stata certamente positiva e l'AIFA ha proseguito con analoghe modalità nella predisposizione delle linee di indirizzo per i fondi 2008 e 2009. Queste includono una attenzione particolare verso il mantenimento dei CRFV esistenti e l'istituzione di quelli nuovi, dedicando ad essi una parte consistente del fondo espressamente dedicata.

CRITICITÀ E PROPOSTE

Pur nell'ambito di un sistema che ha fatto molti passi in avanti, il lavoro svolto negli ultimi anni ha consentito di evidenziare alcune aree di criticità:

- **Modalità e tempi di erogazione dei fondi** – Il processo di individuazione delle linee di indirizzo e di erogazione dei fondi ha presentato difficoltà operative dovute sia a fattori contingenti (avvicinamenti ai vertici AIFA/Regioni) che alla mancanza di una procedura fluida e standardizzata. La prima erogazione dei fondi alle Regioni, legata alla finanziaria 2007, è potuta avvenire solo nel 2009. Ulteriori ritardi si sono avuti nel trasferimento dei fondi dalle Regioni ai CRFV comportando così per essi grosse difficoltà operative. Sono tuttora incerti i tempi per l'assegnazione dei fondi relativi agli anni successivi. La mancanza di continuità nel finanziamento crea problemi soprattutto a quelle attività che sono continuative, come quelle dei CRFV. Non bisogna dimenticare a questo proposito che una parte consistente delle attività dei CRFV esistenti poggia sul lavoro di personale precario pagato proprio con questi fondi.
- **Stabilizzazione del personale** – Strettamente collegato al precedente punto è il tema della stabilizzazione/strutturazione del personale dedicato a queste attività. L'AIFA ha stabilito in un documento i requisiti minimi richiesti per l'accreditamento di un CRFV. Questi includono la presenza di personale strutturato e dedicato operante in modo stabile e continuativo, al quale si affianca personale assunto a tempo determinato o part-time in funzione delle attività svolte e dei progetti di farmacovigilanza attiva da seguire. Anche se la scelta della stabilizzazione è



una decisione delle Regioni, è chiaro che la certezza del finanziamento e la destinazione di una parte dei fondi della FV ai CRFV può favorire tale decisione.

- **Rapporti tra Regione e CRFV** - I CRFV sono stati inseriti nel Sistema Italiano della segnalazione spontanea dal decreto legislativo 95/2003, ma sono diventati operativi all'interno della RNFV nel corso del 2006. Attualmente sono presenti CRFV in Basilicata, Campania, Emilia-Romagna, Lombardia, Sicilia, Toscana e Veneto, istituiti in strutture/gruppi di lavoro che già collaboravano in passato con le rispettive Regioni sulla FV. E' in fase di accreditamento da parte dell'AIFA il CRFV della Regione Liguria, di recente istituzione. Se vengono analizzate le loro attività è possibile notare come i CRFV vengano istituiti e finanziati dalle Regioni ma svolgano gran parte del loro lavoro (ad esempio il controllo di qualità delle segnalazioni nella RNF, l'analisi del causality assessment o la ricerca dei segnali) a supporto del Centro Nazionale (Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA). Ciò può rappresentare un problema nel rapporto tra Regione e CRFV. Oltre ad un maggiore orientamento dei fondi verso i CRFV potrebbe essere utile una maggiore documentazione, da parte dell'AIFA alle Regioni, delle attività svolte a livello centrale dai CRFV. Le Regioni dovrebbero peraltro tener ben presente che l'obiettivo finale della FV è un migliore uso del farmaco con conseguente diminuzione dell'incidenza delle ADR e miglioramento della salute pubblica, senza dimenticare il vantaggio economico che ne deriverebbe. L'analisi dei dati relativi ai costi delle ADR, condotta in otto Pronto Soccorsi in Lombardia ha permesso di stimare solo per questa regione un costo di 20 milioni di euro in un anno per ADR, di cui 3 milioni per reazioni sicuramente prevenibili e quindi evitabili.
- **Vaccinovigilanza** - I vaccini sono medicinali ed in quanto tali sono sottoposti al monitoraggio dell'AIFA, in conformità a quanto deciso a livello europeo. La scheda di segnalazione per le reazioni avverse è unica per farmaci e vaccini e le segnalazioni relative a vaccino sono raccolte dai Responsabili di FV periferici ed inserite nella RNFV come quelle degli altri medicinali. D'altra parte la sorveglianza delle malattie infettive prevenibili con i vaccini ed i relativi programmi di immunizzazione sono sotto la responsabilità delle strutture di Prevenzione. La sorveglianza delle reazioni avverse a seguito di somministrazione di un vaccino richiede quindi una stretta interazione e coordinamento tra servizi farmaceutici, dipartimenti di prevenzione e le strutture di FV a tutti i livelli, nazionale, regionale e locale. I problemi in questo ambito sono molti e in larga parte ancora non risolti (competenze specifiche, accesso e raccolta dei dati, flusso delle segnalazioni nelle Regioni, finanziamento e supporto a progetti di sorveglianza sugli effetti indesiderati da vaccino, ecc.). I CRFV in questo ambito necessitano di competenze specifiche che spesso sono presenti solo in strutture collegate al sistema della prevenzione. Sarebbe opportuno quindi, con un intervento in sinergia tra AIFA e Dipartimento della Prevenzione affiancare ai CRFV un Referente Regionale per l'analisi delle ADR da vaccino, a cui dovrebbe essere dato l'accesso ai dati della RNFV.



- **Standardizzazione e valutazione della qualità/quantità del lavoro dei CRFV** - Molte delle funzioni assegnate ai CRFV richiedono una uniformità di comportamento che può essere garantita solo da una attività di formazione/coordinamento da parte dell'AIFA. Inoltre, al di là della definizione dei requisiti minimi richiesti per l'attivazione di CRFV, la presenza in questi Centri di una larga percentuale di personale precario, spesso soggetto ad un rapido turn-over, pone il problema della valutazione/validazione della qualità del lavoro svolto. Non è difficile trovare dei parametri che possano essere utilizzati quale indice di qualità in questo ambito, come per esempio il numero e la qualità delle segnalazioni, il numero di segnalatori coinvolti e la diversificazione della tipologia di ADR segnalate. Il mantenimento di un adeguato standard qualitativo deve essere requisito essenziale per il mantenimento/finanziamento dei CRFV. Per il loro coordinamento potrebbero essere utili da una parte la creazione di linee guida comuni per l'informazione di ritorno, l'utilizzo di piattaforme web-based comuni per l'analisi e per la diffusione dei dati e l'informazione sui farmaci. Dall'altra potrebbero essere previsti scambi di personale tra i Centri, in particolare per quelli di nuova creazione, che favorirebbero non solo la formazione e l'aggiornamento professionale ma anche il coordinamento operativo e, in definitiva, anche una omogeneità di valutazione ed una crescita dei CRFV che adottano e mettono in atto le esperienze positive già attuate in altri CRFV. Infine sfruttando competenze specifiche presenti nei diversi CRFV, essi in prospettiva potrebbero proporsi come centri di riferimento per specifiche tipologie di ADR (ad esempio reazioni epatiche, dermatologiche, ecc) e per particolari tematiche
- **Attività di formazione** - Attraverso lo studio del profilo di rischio dei farmaci la FV si propone come obiettivo di migliorare le attività di prescrizione dei farmaci sia nella Medicina Generale che in ambito ospedaliero. D'altra parte la FV dovrebbe portare ad un miglioramento dell'utilizzo dei farmaci da parte di tutti gli operatori sanitari e dei cittadini. La formazione riveste una importanza fondamentale: in questo senso le iniziative in atto che coinvolgono reti di medici di Medicina Generale, reparti ospedalieri, farmacie aperte al pubblico sono certamente di utilità ed è auspicabile un loro sviluppo futuro. Gli interventi formativi sugli operatori sanitari e sui cittadini, volti a stimolare le segnalazioni di ADR e ad informare sul tema della sicurezza dei farmaci hanno anche l'obiettivo di stimolare un circolo virtuoso tra conoscenza e uso corretto dei farmaci. Un punto altrettanto critico è la conoscenza sul tema delle ADR da parte di chi "governa" il sistema sanitario, sia in ambito politico che tecnico. Va evidenziato come la FV non è ancora percepita come un'attività di sanità pubblica e come l'attenzione sul farmaco è rivolta quasi esclusivamente al controllo della prescrizione piuttosto che allo studio ed alla prevenzione delle ADR.
- **Coinvolgimento dei cittadini nella segnalazione spontanea** - Dalla letteratura emerge come la sottosegnalazione, noto problema di tutti i sistemi di farmacovigilanza, potrebbe essere ridotta attraverso la segnalazione dei cittadini. Il coinvolgimento dei cittadini nella



segnalazione spontanea consentirebbe di raccogliere informazioni complementari rispetto a quelle fornite dagli operatori sanitari. I risultati ottenuti dal progetto pilota in atto nella Regione Veneto sono da questo punto di vista incoraggianti.

- **Meno burocrazia nell'attività di Farmacovigilanza** - Il rapido sviluppo delle conoscenze scientifiche impone modifiche di indirizzo e di gestione, anche della FV. Sarebbe utile una revisione della normativa vigente, indirizzata a eliminare i vincoli legislativi su alcuni aspetti della FV quali ad esempio la modifica della scheda di segnalazione, la necessità della firma o la possibilità di segnalare via web, affidandoli invece all'attività di indirizzo dell'AIFA.
- **La Farmacovigilanza nelle politiche sanitarie** - Considerando che i pazienti hanno diritto a terapie appropriate e sicure e che la patologia iatrogena rappresenta un crescente problema di sanità pubblica ma anche un crescente problema economico, sarebbe auspicabile inserire le attività di FV tra i livelli essenziali di assistenza, i LEA, cioè quei servizi che il SSN è tenuto a fornire a tutti i cittadini. In questo modo dovranno necessariamente essere adottate, da parte delle strutture sanitarie misure organizzative e strutturali per garantire l'efficace espletamento delle attività di FV valutabili sulla base di indicatori specifici. La Regione Toscana si è attivata e la Giunta Regionale Toscana ha individuato la FV, quale indicatore di un corretto e appropriato uso dei medicinali, negli obiettivi di qualità dei Direttori Generali delle Aziende Sanitarie.

Partecipanti al Workshop:

A. Alaimo, C. Blandizzi, P. Cananzi, A. Capuano, A. Caputi, P. Cutroneo, A. Del Porto, M. Donati, F. Ferrazin, S.E. Giustini, B. Ianniello, C. La Cavera, A. Lanza, R. Leone, O. Leoni, S. Mansueto, F. Menniti Ippolito, C. Minore, I. Morreale, U. Moretti, M. Moschini, A. Pastorino, M. Piolini, G. Polimeni, C. Rafaniello, R. Rossi, C. Santuccio, L. Sottosanti, M. Tuccori, G.P. Velo, M. Venegoni

Coordinamento:

Prof. Giampaolo Velo

Farmacologia Medica - AO Universitaria Integrata di Verona

Policlinico GB Rossi

37134 Verona

e-mail: gpvelo@sfm.univr.it