

AUSPICABILE (POSSIBILE?) SVILUPPO SOSTENIBILE DEL SISTEMA ITALIANO DI FARMACOVIGILANZA

Desirable (possible?) sustainable development of Italian Pharmacovigilance System

Elisa Cosentino, Matteo Peru

Pharmacovigilance, GlaxoSmithKline, Verona

Keywords

Pharmacovigilance
Italian Reporting System
Spontaneous Adverse Event Reporting System

Abstract

Background The new pharmacovigilance legislation and the efforts of the Italian Medicines Agency (AIFA) have allowed a significant increase of adverse events reports but, consequently, also in the administrative burden on Pharmacovigilance Representatives within the Local Health Services (ASL), Regional Centres for Pharmacovigilance and marketing authorisation holders that, considered also budget cuts due to the economic constraints, find themselves to operate with human and technological resources that are no longer sufficient.

Objective To promote a possible, modern and sustainable development of Italian pharmacovigilance system, increasing its efficiency through the rationalization of the adverse reactions reporting activities and the use of up-to-date information technology supports.

Methods We analyzed 1,156 reports, in which Augmentin was at least one of the suspect drugs, to evaluate how many of them were non-serious and expected adverse drug reactions with reference to the Summary of Product Characteristics of the said product. We also compared the spontaneous reporting systems for drugs of Italy, Denmark, United Kingdom, United States and Australia to understand the main differences, with particular reference to seriousness/expectedness reporting requirements and information technology supports available.

Results In Italy we have a large number of spontaneous adverse reactions reports which are mainly referred to non-serious, expected AEs and established drugs. Furthermore, the current Italian system reporting appears more complicate and technologically backward compared to other Countries.

Conclusions Today's challenge is to achieve a modern yet sustainable pharmacovigilance system, both in terms of suitable and up-to-date technological means and reasonable human resources, while maintaining the paramount purpose and consideration of the patient safety and protection.

Introduzione

La nuova legislazione europea in materia di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/UE e Regolamento (UE) 1235/2010) ha incrementato il numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci (ADR) da parte degli operatori sanitari, dei consumatori e delle aziende farmaceutiche. Prima di tutto è stata ampliata la definizione di ADR, che ora include anche tutte le segnalazioni relative a errore terapeutico, uso *off-label*, uso improprio e abuso. Inoltre, le autorità nazionali competenti sono tenute a incoraggiare il coinvolgimento degli operatori sanitari e dei pazienti (dato che anche le loro segnalazioni vanno riportate), al fine di raggiungere l'obiettivo di rafforzare i sistemi di farmacovigilanza anche attraverso la raccolta di dati di qualità sulla sicurezza dei medicinali [1]. Oltre a ciò, le autorità competenti negli Stati membri e le aziende farmaceutiche dovranno trasmettere elettronicamente gli *Individual Case Safety Reports* (ICSR), gravi e non gravi, direttamente in Eudravigilance, non appena le funzionalità di questo database saranno completate. Durante questo periodo di transizione, le Autorità Regolatorie di Italia, Danimarca, Croazia, Polonia e Romania (Austria e Germania

Corrispondenza: Elisa Cosentino, Pharmacovigilance, GlaxoSmithKline
Via A. Fleming 2, 37135 Verona (VR). E-mail: elisa.l.cosentino@gsk.com

solo per specifici prodotti, ad es. vaccini) hanno deciso di ricevere anche gli ICSR EU non gravi [2] dalle aziende farmaceutiche titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

Negli ultimi anni l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), oltre ad aver applicato la nuova normativa in materia di farmacovigilanza, ha anche promosso importanti iniziative e progetti per rafforzare e aumentare la segnalazione spontanea, ottenendo così risultati di rilievo. D'altra parte, l'aumento significativo del numero di segnalazioni di sospette ADR, in gran parte legato – come analizzato di seguito – a farmaci ben conosciuti e sul mercato da numerosi anni, ha portato anche ad un significativo aumento degli oneri amministrativi a carico di tutte le parti coinvolte, sia del settore pubblico che privato. Un articolo intitolato “L'insostenibile successo della segnalazione spontanea”, pubblicato da Focus Farmacovigilanza [3] nel maggio del 2014, ha riportato che il numero di segnalazioni spontanee è così alto (685 segnalazioni per milione di abitanti, valore che colloca l'Italia tra i primi Paesi nel mondo) che, date le limitate risorse disponibili, la gestione delle attività di farmacovigilanza è sempre più difficile per i Responsabili Locali di Farmacovigilanza e i Centri Regionali di Farmacovigilanza.

Considerati i continui tagli alla spesa pubblica e privata dovuti alla crisi economica, è necessario mantenere e promuovere uno sviluppo sostenibile del sistema di farmacovigilanza italiano, aumentandone l'efficienza attraverso la razionalizzazione delle attività di segnalazione spontanea e l'utilizzo di appropriati supporti elettronici. Obiettivo del presente lavoro è fornire uno spunto di riflessione sull'attuale sistema di segnalazione spontanea nazionale, in considerazione delle contingenze economiche (ad oggi soprattutto restrittive) che caratterizzano il sistema sanitario del nostro Paese.

Metodi

Segnalazioni di sospette ADR ad amoxicillina-acido clavulanico in Italia

Il Rapporto OsMED per l'anno 2013 “L'uso dei farmaci in Italia” [4] riporta un totale di 40.957 segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2013, di cui 28.225 (69%) non gravi. Il documento riporta anche i primi 30 principi attivi per numero di segnalazioni, tutti farmaci ben conosciuti/presenti sul mercato da numerosi anni (almeno 17.822 *report*, cioè il 43,5% del totale – **Tabella 1**). Amoxicillina-acido clavulanico era al secondo posto (**Tabella 1**) con 2126 segnalazioni (5,2%).

Tabella 1 Primi 30 principi attivi per numero di segnalazioni nel 2013 [4]

| RANK | PRINCIPI ATTIVI | NUMERO DI SEGNALAZIONI | % SEGNALAZIONI PERVENUTE |
|------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 1 | warfarin | 2165 | 5,3% |
| 2 | amoxicillina/acido clavulanico | 2126 | 5,2% |
| 3 | acido acetilsalicilico | 1404 | 3,4% |
| 4 | ketoprofene | 840 | 2,1% |
| 5 | amoxicillina | 790 | 1,9% |
| 6 | ibuprofene | 653 | 1,6% |
| 7 | levofloxacin | 650 | 1,6% |
| 8 | oxaliplatino | 645 | 1,6% |
| 9 | paracetamolo | 556 | 1,4% |
| 10 | paclitaxel | 526 | 1,3% |
| 11 | ceftriaxone | 504 | 1,2% |
| 12 | fluorouracile | 484 | 1,2% |
| 13 | iomeprolo | 470 | 1,1% |
| 14 | clopidogrel | 452 | 1,1% |
| 15 | diclofenac | 451 | 1,1% |
| 16 | claritromicina | 429 | 1,0% |
| 17 | docetaxel | 414 | 1,0% |
| 18 | carboplatino | 403 | 1,0% |
| 19 | ciprofloxacina | 397 | 1,0% |

| RANK | PRINCIPI ATTIVI | NUMERO DI SEGNALAZIONI | % SEGNALAZIONI PERVENUTE |
|---------------|----------------------|------------------------|--------------------------|
| 20 | furosemide | 350 | 0,9% |
| 21 | paracetamolo/codeina | 350 | 0,9% |
| 22 | nimesulide | 341 | 0,8% |
| 23 | gemcitabina | 330 | 0,8% |
| 24 | ramipril | 327 | 0,8% |
| 25 | insulina | 307 | 0,7% |
| 26 | cisplatino | 304 | 0,7% |
| 27 | quetiapina | 294 | 0,7% |
| 28 | atorvastatina | 289 | 0,7% |
| 29 | ciclofosfamide | 286 | 0,7% |
| 30 | bevacizumab | 285 | 0,7% |
| Totale | | 17.822 | 43,5% |

Nel 2013, il nostro dipartimento ha scaricato dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza un totale di 1.156 schede di sospette ADR relative ad Augmentin (amoxicillina-acido clavulanico), di cui GlaxoSmithKline possiede l'AIC, quindi il 54,37% di tutte le segnalazioni di sospette ADR relative ad amoxicillina-acido clavulanico erano riferite a questa specialità medicinale.

Abbiamo analizzato questi 1156 casi per valutare quanti di questi erano ADR attese con riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Augmentin (reazione avversa inattesa: “*An adverse reaction, the nature, severity or outcome of which is not consistent with the summary of product characteristics [DIR 2001/83/EC Art 1(13)]*”) [5]. Ogni segnalazione può contenere una o più sospette ADR. In presenza di almeno un evento avverso inatteso, abbiamo considerato la segnalazione come inattesa.

Confronto tra i sistemi di segnalazione spontanea di Italia, Danimarca, Regno Unito, Stati Uniti e Australia

Abbiamo confrontato i sistemi di segnalazione spontanea (con riferimento ai soli farmaci, esclusi vaccini, letteratura, studi, ecc.) di alcuni Paesi, in modo da avere una panoramica sul contesto europeo ed extra-UE. In particolare, in ambito UE, sono state considerate la Gran Bretagna (il primo Paese ad avere introdotto un sistema di segnalazione spontanea) e la Danimarca (per la completezza delle informazioni pubblicate in inglese nei loro siti). Le Agenzie di Stati Uniti e Australia sono state scelte per la loro riconosciuta autorevolezza. Tutti i dati ottenuti e riportati nella **Tabella 3** della sezione Risultati provengono da informazioni pubblicate sui siti web [6] dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), del *Danish Health and Medicines Authority* (DHMA), della *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) del Regno Unito, della *United States Food and Drug Administration* (FDA) e della *Therapeutic Goods Administration* (TGA) dell'*Australian Department of Health*. Ciascuno dei rispettivi siti contiene specifiche sezioni in cui viene indicato cosa e come gli operatori sanitari, i pazienti e i titolari di AIC devono/possono segnalare. Attraverso i documenti pubblicati dalle suddette Autorità Regolatorie ci è stato possibile conoscere gli strumenti informatici utilizzati, le fonti e i farmaci più segnalati.

Abbiamo calcolato il tasso di segnalazione di ogni Paese dividendo il numero totale di segnalazioni spontanee (dell'ultimo anno per il quale i dati erano disponibili), per la popolazione [7] nello stesso anno, prendendo in considerazione il *Gold standard* definito dal *World Health Organisation* (WHO) [8].

Risultati

Segnalazioni di sospette ADR ad amoxicillina-acido clavulanico in Italia

Dall'analisi delle 1156 segnalazioni spontanee di sospette ADR in cui Augmentin era un farmaco sospetto o co-sospetto (su un numero totale di 2126 riferite ad amoxicillina-acido clavulanico presenti nella RNF), abbiamo ricavato i seguenti dati:

- 907 (78%) delle segnalazioni sono state definite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza come non gravi, di queste il 3% (29) erano inattese;

- 249 (22%) delle segnalazioni sono state definite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza come gravi/non definite, di queste il 9% (22) erano inattese;
- in altre parole, il 96% (1105) di tutte le segnalazioni di sospette ADR riferite ad Augmentin nell'anno 2013 erano attese rispetto al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Questi risultati sono chiaramente riconducibili al consolidato profilo di sicurezza di amoxicillina-acido clavulanico, supportato da più di 30 anni di commercializzazione e quindi da una significativa esposizione post-marketing.

Analogamente all'anno precedente, il Rapporto OsMED per l'anno 2014 "L'uso dei farmaci in Italia" [9] riporta che il totale delle segnalazioni di sospette ADR inserite nella RNF nell'anno erano 51.204, di cui 33.283 (65%) erano non gravi. Lo stesso documento riporta anche i primi 30 principi attivi per numero di segnalazioni nel 2014 (**Tabella 2**); tali principi attivi si riferivano - in gran parte - a farmaci ben conosciuti/ presenti sul mercato da numerosi anni.

Tabella 2 Primi 30 principi attivi per numero di segnalazioni nel 2014 [9]

| RANK | PRINCIPI ATTIVI | NUMERO DI SEGNALAZIONI | % SEGNALAZIONI PERVENUTE |
|---------------|--------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 1 | warfarin | 2397 | 4,6% |
| 2 | amoxicillina/acido clavulanico | 2283 | 4,4% |
| 3 | acido acetilsalicilico | 1379 | 2,6% |
| 4 | ketoprofene | 879 | 1,7% |
| 5 | amoxicillina | 794 | 1,5% |
| 6 | clopidogrel | 758 | 1,4% |
| 7 | dabigatran | 723 | 1,4% |
| 8 | levofloxacina | 702 | 1,3% |
| 9 | insulina | 701 | 1,3% |
| 10 | oxaliplatino | 668 | 1,3% |
| 11 | ribavirina | 652 | 1,2% |
| 12 | ibuprofene | 633 | 1,2% |
| 13 | interferone alfa | 616 | 1,2% |
| 14 | paracetamolo | 611 | 1,2% |
| 15 | ceftriaxone | 548 | 1,0% |
| 16 | fluorouracile | 527 | 1,0% |
| 17 | paclitaxel | 522 | 1,0% |
| 18 | iomeprolo | 499 | 1,0% |
| 19 | diclofenac | 453 | 0,9% |
| 20 | claritromicina | 435 | 0,8% |
| 21 | ciprofloxacina | 413 | 0,8% |
| 22 | docetaxel | 381 | 0,7% |
| 23 | ramipril | 370 | 0,7% |
| 24 | furosemide | 364 | 0,7% |
| 25 | paracetamolo/codeina | 362 | 0,7% |
| 26 | quetiapina | 362 | 0,7% |
| 27 | carboplatino | 356 | 0,7% |
| 28 | telaprevir | 349 | 0,7% |
| 29 | everolimus | 341 | 0,7% |
| 30 | metformina | 328 | 0,6% |
| Totale | | 20.406 | 39,0% |

Confronto tra i sistemi di segnalazione spontanea di Italia, Danimarca, Regno Unito, Stati Uniti e Australia

Nella **Tabella 3** sono riassunte le caratteristiche dei sistemi di segnalazione spontanea di Italia, Danimarca, Regno Unito, Stati Uniti e Australia con riferimento ai soli farmaci.

Tabella 3 Confronto tra i sistemi di segnalazione spontanea di Italia, Danimarca, Regno Unito, Stati Uniti e Australia con riferimento ai soli farmaci [6]

| | AIFA Italia (IT) | DHMA Danimarca (DK) | MHRA Regno Unito (UK) | FDA Stati Uniti (US) | TGA Australia (AUS) | |
|--------------------|---------------------|--|---|---|--|--|
| OPERATORI SANITARI | Cosa segnalare | Obbligatorio ad AIFA: tutte le sospette ADR per tutti i farmaci (inclusi quelli soggetti a monitoraggio aggiuntivo nell'UE) | Obbligatorio a DHMA, per medici/dentisti/ostetriche: <i>Stricter reporting requirements</i> , tutte le sospette ADR ad un medicinale durante i primi 2 anni sul mercato, tutte le ADR gravi. Volontaria: tutte le sospette reazioni avverse (incluse quelle relative ai prodotti soggetti a monitoraggio aggiuntivo nell'UE) | Volontaria a MHRA: sospette ADR con particolare riferimento a: - tutte le sospette ADR gravi - tutte le sospette ADR che si verificano nei bambini e nei pazienti con più di 65 anni, a farmaci biologici e vaccini, associati a ritardo negli effetti del farmaco e interazioni, a rimedi complementari - tutte le sospette ADR dei prodotti soggetti a monitoraggio aggiuntivo nell'UE | Volontaria a FDA/titolari AIC: - eventi avversi gravi, errori nell'utilizzo dei prodotti, problemi di qualità dei prodotti e fallimento terapeutico - tutti gli eventi avversi a farmaci specifici (e.g. nuovi farmaci) | Volontaria a TGA: - tutte le sospette ADR a nuovi farmaci - tutte le sospette interazioni - eventi avversi inattesi - eventi avversi gravi |
| | Come segnalare | Cartaceo o pdf (può essere compilato on-line, ma deve essere scaricato per l'invio) via e-mail, fax, posta, al competente responsabile locale di farmacovigilanza Vigifarmaco: progetto pilota per la segnalazione elettronica | ONLINE (e-form) a DHMA <i>Easier ADR reporting:</i> nuovo servizio web lanciato nel 2014, consente ai medici di trasferire i dati (relativi al paziente e alle medicine che sta prendendo) dalle cartelle sanitarie direttamente al servizio web | YELLOW CARD SCHEME: - ON-LINE - <i>clinical systems/</i> applicazione software (MiDatabank, SystmOne) - posta, e-mail (usando modulo yellow card) | ON-LINE (MedWatch Voluntary Report)/ MedWatch form 3500 via mail o fax/telefono | ON-LINE via <i>Australian Adverse Drug reaction Reporting System</i> o MIMS ONLINE/ BLUE CARD (pdf) via e-mail, fax o mail/Telefono/E-mail/Fax |
| CONSUMATORI | Cosa segnalare | Sospette ADR, incluse quelle relative ai prodotti soggetti a monitoraggio aggiuntivo nell'UE | A DHMA/Titolari AIC: effetti collaterali, inclusi quelli relativi a prodotti soggetti a monitoraggio aggiuntivo nell'UE | A MHRA/Titolari AIC: effetti collaterali soprattutto se: - non menzionati nel foglietto illustrativo - causano problemi che interferiscono con le attività quotidiane - potrebbero essere causati da interazioni tra farmaci - sono il risultato di un errore non intenzionale nella prescrizione, il dosaggio o la somministrazione del farmaco - sono sospette ADR a prodotti soggetti a monitoraggio aggiuntivo nell'UE | A FDA/Titolari AIC: - eventi avversi gravi, errori nell'utilizzo dei prodotti, problemi di qualità dei prodotti e fallimento terapeutico - tutti gli eventi avversi a farmaci specifici (e.g. nuovi farmaci) | TGA richiede in particolare di segnalare: - tutte le sospette ADR a nuovi farmaci - tutte le sospette interazioni - eventi avversi inattesi - eventi avversi gravi |
| | Come segnalare | Cartaceo o pdf (può essere compilato on-line, ma deve essere scaricato per l'invio) via e-mail, fax, posta, al competente responsabile locale di farmacovigilanza Vigifarmaco: progetto pilota per la segnalazione elettronica | Elettronicamente (e-form)/modulo cartaceo via e-mail, posta ordinaria, fax/ telefono a DHMA o ai titolari AIC del prodotto (che poi le girano a DHMA) | - a MHRA: ON-LINE YELLOW CARD/ modulo YELLOW CARD (disponibile anche nelle farmacie) via posta/ Telefono - ai titolari AIC | - a FDA: ONLINE (MedWatch Voluntary Report)/ MedWatchform 3500B (or 3500) via mail o fax/telefono - ai titolari AIC | ONLINE/BUE CARD (pdf) via e-mail, fax o mail/ Telefono/E-mail/Fax |

| | | AIFA Italia (IT) | DHMA Danimarca (DK) | MHRA Regno Unito (UK) | FDA Stati Uniti (US) | TGA Australia (AUS) |
|--|---------------------------------|--|--|---|--|--|
| TITOLARI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (AIC) | Cosa segnalare | *Obbligatorio ad AIFA: gravi, non gravi, attese, inattese ADR IT | *Obbligatorio a DHMA: gravi, non gravi, attese, inattese ADR DK | *Obbligatorio a MHRA: tutte le ADR gravi UK, le ADR gravi dei Paesi terzi (NON-EU) segnalate da operatori sanitari <i>*Volontario a MHRA:</i> non - UK EU ADR gravi per prodotti soggetti a monitoraggio intensivo, o dove UK è il Rapp. o <i>reference member state</i> RMS, ADR gravi di Paesi terzi segnalate da consumatori | Obbligatorio a FDA: eventi avversi globali gravi e inattesi; i titolari AIC riportano i casi US gravi e attesi e non gravi a FDA trimestralmente per i primi 3 anni dopo l'approvazione e successivamente ogni anno | Obbligatorio a TGA: tutte le ADR gravi AUS <i>Nota: le ADR non gravi AUS se specificamente richiesto da TGA</i> |
| | Come segnalare | *E-mail, fax, posta al responsabile locale di farmacovigilanza competente, se sconosciuto: inserimento manuale/upload di file xml nella RNF Vigifarmaco: progetto pilota per la segnalazione elettronica | ICH E2B electronic standard | ICH E2B electronic standard | - ICH E2B electronic standard - inserimento manuale via web in <i>The Safety Reporting Portal</i> (SRP) di FDA | Blue card (pdf) via e-mail, fax, mail/ CIOMS form (pdf) via e-mail, fax, mail/ ICH E2B electronic standard/online reporting form <i>Nota: ADR non gravi, se richiesto da TGA, come line listings o nel formato richiesto</i> |
| | Come ricevono ICSRs | - dalla RNF (cartaceo o pdf)* - da consumatori, operatori sanitari | - da DHMA (elettronicamente via ICH E2B) sospette ADR gravi* - da consumatori, operatori sanitari | - da MHRA elettronicamente via ICH E2B* <i>Note: Anonymised Single Patient Reports (ASPRs) come pdf via email o MHRA Portal sono interim arrangement fino a che E2B ICSRs possono essere ricevute dal titolare AIC*</i> - da consumatori, operatori sanitari | - direttamente da consumatori, operatori sanitari - a volte FDA inoltra gli ICSRs (ad es. se il titolare dell'AIC è parte del programma <i>MedWatch to Manufacturer</i> , possibile solo per nuove molecole e per periodi di 3/4 anni, via posta) - via FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) anche richiedendo dati attraverso il <i>Freedom of Information Act</i> (FOIA) (le informazioni sono disponibili al pubblico con ricerca elettronica) | - Elettronicamente o con qualsiasi altro mezzo, da operatori sanitari e consumatori - da TGA (DAEN - Database of Adverse Event Notifications) |
| | Fonti delle segnalazioni | Anno 2013 - 89% operatori sanitari - 6% consumatori - 1% titolari AIC - 4% altri 100% inserimenti manuali nella RNF a cura dei responsabili locali di farmacovigilanza e dei centri regionali di farmacovigilanza | Anno 2013 - 47% medici - 17% altri operatori sanitari - 36% pazienti/parenti/ avvocati | Anno 2012 - 52% operatori sanitari e consumatori - 48% titolari AIC Totale segnalazioni elettroniche 82% (le segnalazioni vengono caricate automaticamente nel database, poi riviste dal personale MHRA per garantire che i dati siano stati inseriti correttamente) | Anno 2013 - 2,68% via MedWatch (100% inserimento manuale) - 97,32% titolari AIC (di cui 8% inserimento manuale, 92% via E2B) | Anno 2013 Approssimativamente: - 55% titolari AIC - 10% medici e farmacisti ospedalieri - 4% medici di medicina generale - 17% State e <i>Territory Health Departments</i> (<i>Adverse Events Following Immunisation</i>) - 7% <i>community pharmacists</i> - 3% consumatori - 4% altri |

| | AIFA Italia (IT) | DHMA Danimarca (DK) | MHRA Regno Unito (UK) | FDA Stati Uniti (US) | TGA Australia (AUS) |
|--|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| Reporting rate (Gold standard by WHO: 0,03%, i.e. 300 ADR segnalazioni/1 milione di abitanti) | Anno 2013 0,07% | Anno 2013 0,12% | Anno 2012 0,04% | Anno 2013 0,34% | Anno 2013 0,08% |
| Farmaci con più alto numero di segnalazioni | Anno 2013 Warfarin | Anno 2013 Liraglutide | Anno 2012 Clozapine | Anno 2012 Dabigatran | Non disponibile |

*Interim period: fino a che le funzionalità di Eudravigilance non saranno completate

Le Autorità Regolatorie di Regno Unito, Danimarca, Stati Uniti e Australia chiedono ai medici/operatori sanitari di segnalare le sospette reazioni avverse gravi/eventi avversi gravi, evidenziando anche ulteriori specifiche aree di interesse (per i dettagli vedere **Tabella 3**); gli operatori sanitari italiani sono tenuti a segnalare tutte le sospette ADR gravi, non gravi, attese, inattese per tutti i farmaci per l'intero periodo di permanenza sul mercato.

I medici/operatori sanitari danesi e inglesi sono supportati nelle loro attività, inclusa la segnalazione di sospette ADR, da software/sistemi clinici; ad es. nel Regno Unito si utilizzano *MiDatabank* e *SystemOne*: il primo è il sistema nazionale adottato per la rete di informazioni sui medicinali, un'applicazione software che consente ai farmacisti di registrare, gestire e archiviare le richieste e che può essere utilizzato per segnalare ADR elettronicamente a MHRA, popolando automaticamente anche alcuni dati del paziente; il secondo è un sistema informatico in cui vengono gestiti i dati clinici dei pazienti (che possono essere condivisi) e che richiede ai clinici se vogliono completare una *Yellow Card* – sistema elettronico di segnalazione di ADR - popolata automaticamente con alcuni dati del paziente.

Le Autorità Regolatorie di Regno Unito, Stati Uniti e Australia chiedono ai consumatori di segnalare gli eventi avversi gravi, evidenziando anche ulteriori specifiche aree di interesse (per i dettagli vedere **Tabella 3**); in Italia viene richiesto ai cittadini di segnalare le sospette reazioni avverse ai farmaci di cui vengono a conoscenza.

In Danimarca, Regno Unito, Stati Uniti e Australia le aziende farmaceutiche possono/ devono trasmettere gli ICSR elettronicamente secondo lo standard ICH E2B; in Italia tramite e-mail/fax/posta, anche se attualmente è in fase pilota un progetto ("Vigifarmaco") relativo all'invio elettronico delle segnalazioni di sospette ADR.

Le Autorità Regolatorie danese e inglese trasferiscono gli ICSR ai titolari AIC elettronicamente secondo lo standard ICH E2B, in Italia i titolari di AIC devono scaricare le schede di segnalazione di sospette ADR dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza in formato cartaceo o in pdf.

I farmaci più segnalati:

- in Danimarca nel 2013: liraglutide (Victoza), un **farmaco recente** che è nel mercato danese da luglio del 2009 [10]; il "*Danish Health and Medicines Authority annual pharmacovigilance report 2013*" [11] riporta che molte segnalazioni di liraglutide si riferivano a segnalazioni sollecitate nell'ambito delle attività di *market research* dei titolari di AIC e che nel 2013, la *European Medicines Agency (EMA)* "*reviewed existing data on a possible link between liraglutide (and other GLP-1 analogues) and the risk of pancreatic cancer. Data from clinical trials do not indicate an increased risk, however, the number of adverse reactions has been too small to draw a final conclusion. The EMA is watching this area closely, and in 2011 two independent studies on the risk profiles of diabetic treatment were initiated – and more specifically the risk profiles in relation to the pancreas. The first results are expected in 2014.*" [11];
- nel Regno Unito nel 2012: clozapina, si tratta di un farmaco presente sul mercato da numerosi anni ma **soggetto a monitoraggio intensivo nel Regno Unito**; MHRA in un documento intitolato "*Trends in UK spontaneous Adverse Drug Reaction (AR) repor*

ting between 2008 – 2012” riporta che “The drug for which the largest number of fatal ARs was received during this five year time period is clozapine. In order to use clozapine, patients, prescribers and supplying pharmacists are required to register to a Patient monitoring scheme (CPMS). The systems are run by Marketing Authorisation Holders for clozapine and as a result the MAH will be aware of and should report all potential reactions to clozapine involving changes in blood counts and unexplained deaths to the MHRA” [12];

- negli Stati Uniti nel 2012: dabigatran (Pradaxa), un **farmaco recente** approvato da FDA nel 2010; il 12 luglio 2011 FDA ha pubblicato un primo *Safety Announcement* relativo ad eventi di sanguinamento con Pradaxa, chiedendo anche ai consumatori e agli operatori sanitari di segnalare gli eventi avversi che riguardano questo prodotto [13];
- in Italia nel 2013: warfarin, un **farmaco presente sul mercato da più di 50 anni**, con un profilo di sicurezza ben noto per il quale queste ulteriori 2165 segnalazioni di sospette ADR non sembrano aver fatto emergere alcun segnale (N.B.: nel 2012, in Italia 1.347 segnalazioni relative a warfarin – Rapporto OSMED anno 2012 “L’uso dei farmaci in Italia”; negli Stati Uniti, nello stesso anno, 861 segnalazioni relative a warfarin - dati *QuarterWatch* [14]).

Discussione

Recenti modifiche legislative e gli sforzi degli Stati membri hanno permesso un aumento consistente del numero di segnalazioni di sospette ADR ma, di conseguenza, anche un incremento significativo degli oneri amministrativi a carico delle Autorità Regolatorie e dei titolari di AIC.

In Italia, negli anni presi in considerazione, il maggior numero di segnalazioni è derivato da sospette ADR relative a principi attivi essenzialmente ben conosciuti e presenti sul mercato da numerosi anni; di conseguenza, molto probabilmente - anche sulla base dell’analisi svolta per amoxicillina-acido clavulanico - in gran parte erano riferite a ADR attese. Oltre a quanto sopra, dobbiamo considerare che un elevato numero di segnalazioni spontanee di sospette ADR erano non gravi.

È importante considerare che il 52% nel 2013 [4] e circa il 64% [9] nel 2014 del totale delle segnalazioni spontanee di sospette ADR sono state riportate da medici e farmacisti ospedalieri, ormai da tempo oberati di lavoro, come del resto lo sono i Responsabili Locali di Farmacovigilanza e i Centri Regionali di Farmacovigilanza, a causa dei frequenti tagli alla spesa del servizio sanitario nazionale e dei pesanti oneri burocratici italiani. A ciò si aggiunga che, sulla base del nuovo decreto pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 23 giugno 2015, gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare le sospette reazioni avverse entro 36 ore, se relative a medicinali di origine biologica, ed entro 48 ore se correlate ai farmaci. Un articolo intitolato “Se 36 o 48 ore vi sembrano poche...” pubblicato da Focus Farmacovigilanza [15] nel giugno 2015, scritto dal Dr. Mauro Venegoni (Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia), riporta in merito a questi limiti temporali stringenti: “Che poi questa norma non determinerà conseguenze è tutto da verificare. L’evento più probabile sarà che di fronte al rischio di segnalare oltre il termine, i medici e i farmacisti decideranno di optare per la via più sicura, quella di non segnalare.” o, aggiungiamo noi, di segnalare ADR aventi minor priorità rispetto ad altre ...

Le Autorità Regolatorie dei Paesi presi in considerazione dal nostro lavoro danno un ordine di priorità ai loro operatori sanitari su cosa segnalare, con particolare riferimento a gravità ed *expectedness* delle ADR, età e tipologia dei prodotti: è auspicabile che questa possa essere un’opzione anche per l’Italia. Va sottolineato che la tipologia di ADR da segnalare nel nostro Paese è conforme a quanto richiesto dalla legislazione europea e non deriva da un’iniziativa nazionale. Tuttavia, i progetti di farmacovigilanza attiva, attraverso i quali emerge il maggior numero di segnalazioni (di fatto “sollecitate”), potrebbero costituire un valido strumento per assegnare priorità ai segnalatori. Un’altra importante considerazione è che in Italia la segnalazione spontanea non è supportata, come in altri Paesi, da tecnologie adeguate. Ad esempio, il modulo di segnalazione spontanea non può essere compilato e trasmesso direttamente online: gli operatori sanitari/consumatori devono compilare il modulo online, salvarlo su PC e poi inviarlo via e-mail (dopo aver cercato i recapiti del Responsabile di Farmacovigilanza di competenza). Altrimenti devono stampare il modulo di segnalazione, compilarlo

manualmente e poi inviarlo via fax o e-mail, in questo caso però sono necessari anche scanner digitale/fax. Quando i Responsabili Locali di Farmacovigilanza e i Centri Regionali di Farmacovigilanza ricevono le segnalazioni (quindi in formato .pdf o in cartaceo), le inseriscono tutte manualmente nella Rete nazionale di Farmacovigilanza [16] (è attualmente in fase pilota il progetto «Vigifarmaco» relativo all'invio elettronico delle segnalazioni di sospette ADR). Questo aspetto riguarda anche i titolari di AIC, che devono scaricare dalla RNF tutte le segnalazioni relative ai loro prodotti in carta o pdf e quindi inserirle manualmente nei loro *Safety Database*.

Nel Regno Unito le *Yellow Cards* elettroniche vengono automaticamente caricate nel database nazionale e quindi esaminate dal personale MHRA per garantire che i dati siano stati inseriti correttamente. Nel 2012 il numero di report completamente elettronici (da operatori sanitari, consumatori, titolari di AIC) inviati a MHRA sono stati l'82% del totale: "*The MHRA's Yellow Card strategy, which strengthens ARs reporting through the Yellow Card Scheme, has a strong focus on facilitating reporting, i.e. making reporting convenient to access and easy to complete. Easier access to the Yellow Card Scheme can help to enable the earlier detection of any potential drug safety issues, allowing the MHRA to take prompt action to protect public health*" [12]. Nel Regno Unito anche la trasmissione degli ICSR fra MHRA e titolari di AIC avviene elettronicamente secondo lo standard ICH E2B, ciò comporta un'altra importante semplificazione per entrambe le parti.

Stiamo vivendo tempi di ristrettezze economiche in cui è necessario utilizzare le limitate risorse disponibili nel miglior modo possibile. È auspicabile, laddove possibile, mantenere e promuovere lo sviluppo sostenibile del sistema di farmacovigilanza italiano, aumentandone l'efficienza attraverso la semplificazione e la razionalizzazione delle attività di segnalazione e l'utilizzo di appropriati supporti informatici.

Conclusioni

Più di mezzo secolo è trascorso dal dramma della talidomide; la farmacovigilanza, intesa come attività che monitora costantemente il rapporto rischio-beneficio di un prodotto farmaceutico (farmaci/vaccini), al giorno d'oggi sta affrontando - paradossalmente - diversi problemi causati dal suo stesso successo. Certo è che la raccolta e la gestione delle segnalazioni di ADR sono cresciute in modo esponenziale negli ultimi anni, il *Gold Standard* è stato ampiamente superato, ma tutto quanto sopra non significa, di fatto, una maggiore efficienza complessiva del sistema. Al contrario, dato l'enorme quantitativo di dati raccolti, le strutture pubbliche e private in Italia (e.g. Responsabili Locali di Farmacovigilanza, Centri Regionali di Farmacovigilanza, AIFA, titolari di AIC), che sono responsabili della loro gestione, si ritrovano ad operare con risorse umane e tecnologiche che non sono più sufficienti; il rischio, sempre più incombente, è una potenziale paralisi del sistema, a causa di un sovraccarico di "rumore di fondo" che rischia anche di coprire segnali essenziali. In altre parole, oggi - in termini generali - stiamo gestendo le attività di farmacovigilanza sostanzialmente come in passato, utilizzando - metaforicamente - la carrozzeria di un'utilitaria e il motore di una Formula 1. Quindi la sfida odierna è di realizzare un sistema di farmacovigilanza moderno e sostenibile, sia in termini di adeguati ed evoluti sistemi tecnologici che di ragionevoli risorse umane impiegate, garantendo *in primis* l'obiettivo cardine della farmacovigilanza, ovvero la sicurezza e la protezione del paziente.

Vale la pena citare Ralph Edwards, *Uppsala Monitoring Centre*, che ha scritto come conclusione ad un suo articolo (2012 - *British Journal of Clinical Pharmacology* [17]): "*Intellectual masturbation' has been defined as 'Spending time and brainpower on something that you are powerless to change'. Given that a huge amount of effort and knowledge goes into finding out about how drugs work for good and ill, the very limited results on improving the individual patient's benefit to harm balance seem to suggest self-gratification rather than a productive exercise. There can be only one answer to this paradox (that what we know is not what the patient should know), and that is a concentrated effort to improve our communications and educational methods, using and developing all the media and technological supports that are available to us. This also implies more widespread use of social media. Serious research into and audit of communications science may be much more fruitful than providing more data that are irrelevant, in that they are not used to best effect, or at all.*"

Bibliografia

- [1] European Medicines Agency (EMA) Pharmacovigilance Department. Overview of the new EU pharmacovigilance legislation. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2015/06/WC500188431.pdf. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [2] Reporting requirements of Individual Case Safety Reports (ICSRs) applicable to marketing authorisation holders during the interim period. 29 June 2015 EMA/411742/2015 Rev. 9. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127657.pdf. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [3] Focus Farmacovigilanza. L'insostenibile successo della segnalazione spontanea. 2014;82(5):2. Disponibile al sito <http://www.farmacovigilanza.eu/content/insostenibile-successo-della-segnalazione-spontanea>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [4] Osservatorio sull'impiego dei medicinali (OsMed). Rapporto OsMed 2013 - L'uso dei farmaci in Italia. Disponibile al sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMED_2013.pdf. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [5] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I - Definitions (Rev 3). 15 April 2014 EMA/876333/2011 Rev 3. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf. Ultimo accesso il 09 novembre 2015.
- [6] AIFA web-site. Disponibile al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it>
DHMA web-site. Disponibile al sito <http://sundhedsstyrelsen.dk/en>
MHRA web-site. Disponibile al sito <http://www.mhra.gov.uk/#page=DynamicListMedicines>
FDA web-site. Disponibile al sito <http://www.fda.gov/>
TGA web-site. Disponibile al sito <http://www.tga.gov.au/>
Ultimi accessi il 9 novembre 2015.
- [7] Population data from the web-site of OECD.StatExtracts (The Organisation for Economic Co-operation and Development). Disponibile al sito http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=POP_FIVE_HIST. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [8] Meyboom R, Egberts A, Gribnau F et al. Pharmacovigilance in Perspective. *Drug Safety* 1999; 21: 429-447.
- [9] Osservatorio sull'impiego dei medicinali (OsMed). Rapporto OsMed 2014 - L'uso dei farmaci in Italia. Disponibile al sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2014_0.pdf. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [10] Danish Medicines Agency's annual pharmacovigilance report 2011. Disponibile al sito <http://sundhedsstyrelsen.dk/en/publications/2012/~media/3EB0BD2D19F94E68856D5BD88BC42FEE.ashx>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [11] Danish Health and Medicines Authority's annual pharmacovigilance report 2013. Disponibile al sito <https://sundhedsstyrelsen.dk/en/publications/2014/~media/8D5A61AE65E84D8BA246A9837B56E39B.ashx>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [12] MHRA Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Trends in UK spontaneous Adverse Drug Reaction (ADR) reporting between 2008 – 2012. Disponibile al sito <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con408250.pdf>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [13] FDA Drug Safety Communication: Safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate). Safety Announcement 07.12.2011. Disponibile al sito <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [14] Quarter Watch Monitoring FDA MedWatch reports - October 17, 2013 — Data from 2012 Quarter 4 and Annual Report. Disponibile al sito <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2012Q4.pdf>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [15] Mauro Venegoni. Se 36 o 48 ore vi sembrano poche... Focus Farmacovigilanza. *News* June 11, 2015. Disponibile al sito <http://www.farmacovigilanza.eu/content/se-36-o-48-ore-vi-sembrano-poche%E2%80%A6>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [16] Menniti M, Menniti A, Patanè M, et al. Informatics applied to pharmacovigilance: Future perspectives. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4:S43-6.
- [17] Edwards R. An agenda for UK clinical pharmacology: Pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73:979–982.