

LA FARMACOVIGILANZA VETERINARIA

Veterinary Pharmacovigilance

Matteo Piero Gavinelli

Medico veterinario, libero professionista, Arcore (MB)

Keywords

Veterinary pharmacovigilance
CVMP
EVvet
VeDDRA
MRL

Abstract

The veterinary pharmacovigilance, compared to the human one, conceptually regards wider aspects of safety: in addition to a safe therapy in the target species, it is necessary to consider the safety of the health workers, the safety of the environment and the safety of consumers of food-stuffs of animal origin. For this reason, despite being an instrument that is little known and little exploited in its potential, the veterinary pharmacovigilance is a complex subject as the pharmacovigilance in human medicine. The European legislation provides for a multilevel structure with legislative and control bodies, both at central level and at national level.

The numbers of spontaneous reporting, the only type of pharmacovigilance applicable to veterinary medicine, are unfortunately extremely reduced, in fact the most important problem affecting veterinary pharmacovigilance is the sub-reporting. The causes of the sub-reporting are numerous and the major could be the lack of awareness concerning pharmacovigilance by veterinarians.

Introduzione

Se la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano è una disciplina ben consolidata, la farmacovigilanza veterinaria può essere considerata una disciplina relativamente nuova anche per gli stessi medici.

Il mercato dei farmaci e dei dispositivi medico veterinari, se confrontato con quello dei farmaci e dispositivi medici ad uso umano, è decisamente più limitato in termini di fatturato globale. Nonostante ciò, rappresenta un settore complesso, in continua espansione con una normativa specifica molto sviluppata.

La farmacovigilanza dei medicinali per uso umano è una disciplina ben consolidata, tant'è che le segnalazioni spontanee di eventi avversi, uno dei metodi principali per l'individuazione di reazioni avverse causate dai medicinali, non sono una novità né per i pazienti, né tantomeno per gli operatori sanitari; infatti le segnalazioni in Italia sono sempre cresciute negli ultimi 10 anni, arrivando nel 2014 a 856 segnalazioni spontanee per milione di abitanti [1]. Al contrario, la farmacovigilanza veterinaria, intesa come la disciplina che studia gli eventi avversi potenzialmente associati all'uso di un prodotto medicinale veterinario, al fine di assicurare e mantenere un rapporto beneficio/rischio favorevole, può essere considerata un termine relativamente nuovo anche per gli stessi medici veterinari [2].

I numeri in questione, soprattutto per quanto riguarda il numero delle segnalazioni spontanee di farmacovigilanza, non sono nemmeno paragonabili ai numeri che si generano in sanità umana: in parte perché il farmaco in fase di sviluppo viene testato direttamente sulle specie bersaglio, al dosaggio e con le modalità desiderate, in parte perché manca una cultura appropriata da parte dei veterinari e degli altri operatori sanitari coinvolti. Sono invece di tutto rispetto i numeri che caratterizzano la task force per la medicina veterinaria in Europa, contando 243.000 veterinari che si occupano di 157 milioni di animali da compagnia e 342 milioni tra bovini, ovini, suini e caprini [3] e i dati italiani, risalenti al 2013, parlano di 30 mila professionisti registrati agli ordini veterinari [4].

In accordo con le normative della *European Medicine Agency* (EMA), la farmacovigilanza dei prodotti medico-veterinari (PMV) ha l'obiettivo di garantire la sicurezza negli animali e negli alimenti di origine animale, nonché la sicurezza per gli operatori sanitari che vengono a contatto con i medicinali veterinari e la sicurezza per l'ambiente [5].

Sulla base delle linee guida contenute nel Volume 9B, elaborato dalla Commissione Europea in collaborazione con l'EMA e gli Stati Membri, un evento avverso si verifica durante e/o dopo l'uso di un PMV quando si osserva:

- un effetto sfavorevole e non voluto negli animali trattati, sia nel caso il PMV venga impiegato seguendo le indicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, sia quando impiegato al di fuori delle condizioni autorizzate;
- una mancanza di efficacia del PMV impiegato;
- un incidente ambientale in seguito alla somministrazione di un PMV ad uno o più animali;
- una violazione del tempo di attesa, ossia il lasso di tempo che deve intercorrere tra l'ultima somministrazione di un PMV ad un animale e il suo utilizzo per scopi alimentari;
- una reazione avversa nell'uomo in seguito all'uso di un PMV su un animale o in seguito ad auto-somministrazione accidentale;
- una violazione del regolamento CE n. 37/2010, ossia un eccesso di concentrazione massima ammessa per le sostanze farmacologicamente attive negli alimenti di origine animale.

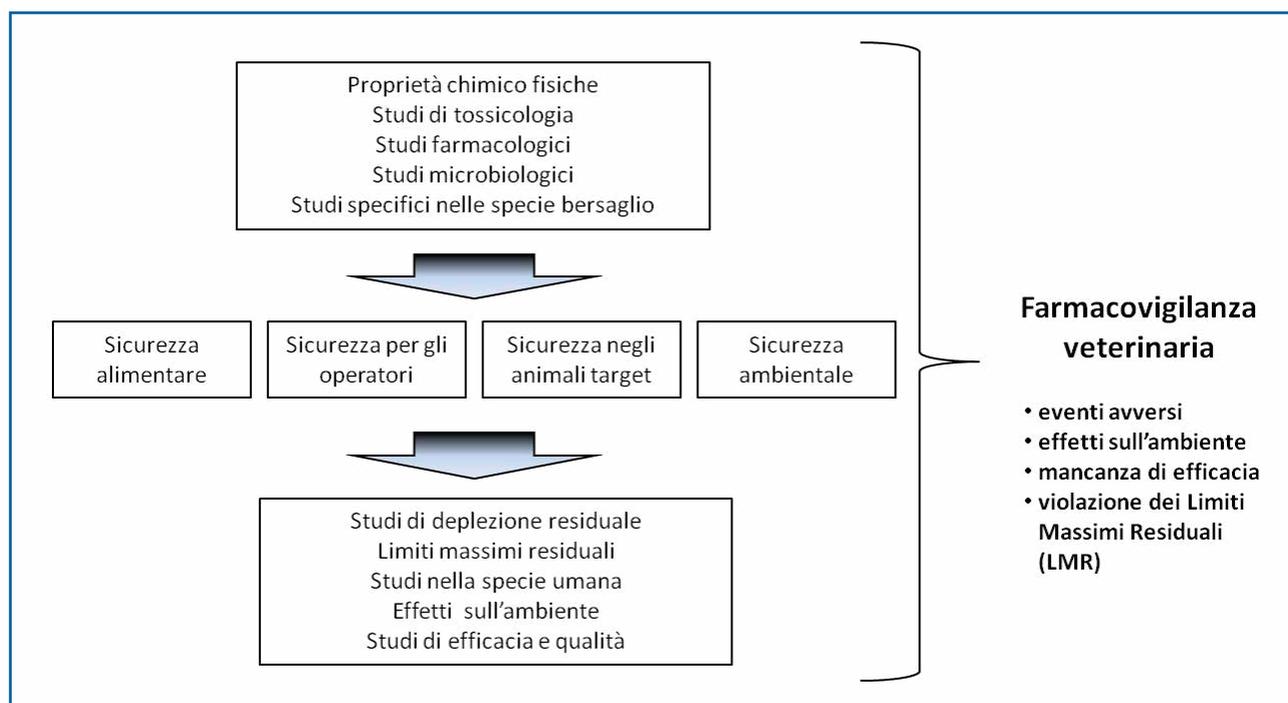


Figura 1 Struttura e caratteristiche della farmacovigilanza veterinaria

Struttura della farmacovigilanza veterinaria

A livello centrale, il Committee for Veterinary Medicinal Products dell'EMA svolge un ruolo fondamentale nel monitoraggio della sicurezza dei medicinali veterinari e ove necessario raccomanda alla Commissione Europea modifiche all'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale autorizzato, la sua sospensione o il suo ritiro dal mercato.

Il sistema di farmacovigilanza veterinaria ha un'organizzazione multilivello, composta da strutture decentralizzate a livello nazionale, ai cui vertici troviamo le rispettive agenzie regolatorie nazionali o direttamente il governo, come nel caso dell'Italia, tramite il Ministero della Salute, e da una struttura centralizzata a livello europeo che è quindi interconnessa con ciascuno stato membro al fine di coordinarne le attività.

A livello centrale è EMA l'organo europeo deputato al coordinamento delle attività di farmacovigilanza veterinaria degli Stati membri, tramite il gruppo di lavoro per i medicinali veterinari, il *Committee for Veterinary Medicinal Products* (CVMP). Il CVMP svolge un ruolo fondamentale nell'autorizzazione dei PMV nell'Unione Europea. Nella procedura centralizzata, il CVMP è responsabile della valutazione iniziale delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e della valutazione di eventuali modifiche o estensioni (variazioni) a un'AIC esistente, e ciò include il monitoraggio della sicurezza dei medicinali veterinari, e ove necessario raccomanda alla Commissione Europea modifiche all'AIC di un medicinale autorizzato, la sua

sospensione o il suo ritiro dal mercato [6]. Di fatto, il CVMP ha approvato il 20 giugno 1995 la creazione del gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza veterinaria, il *Pharmacovigilance Working Party-Veterinarian* (PhVWP-V), che con competenze di tipo tecnico e operativo orienta le scelte in materia di farmacovigilanza e fornisce consulenza in relazione a specifici medicinali veterinari, in particolare per i medicinali veterinari autorizzati a livello centrale. I membri di PhVWP-V, uno per Stato membro, sono esperti nominati dalle agenzie regolatorie nazionali, che operano in collaborazione con i membri del CVMP sulla base delle loro competenze. Le attività del PhVWP-V sono illustrate nel **Box 1**.

Inoltre, conformemente alle disposizioni previste dal regolamento n. 726/2004 Art.53, il PhVWP-V garantisce il miglior uso delle risorse di farmacovigilanza disponibili nell'Unione Europea svolgendo un'azione di consiglio per il CVMP e gli Stati membri [6].

Box 1 Principali attività del PhVWP-V.

Il PhVWP-V:

- valuta i segnali provenienti dal database centrale, l'*EudraVigilance Veterinary* (EVVet)
- fornisce consulenza per la gestione dei rischi
- emette relazioni sulla sicurezza e promuove gli studi sulla sicurezza nella fase precedente o successiva all'autorizzazione (su richiesta del CVMP o degli Stati membri)
- aggiorna le linee guida sulla farmacovigilanza (su richiesta del CVMP)
- definisce gli standard per procedure e metodologie in farmacovigilanza
- fornisce consulenza per l'armonizzazione della terminologia da utilizzare per la segnalazione degli eventi avversi (ad esempio con l'uso del dizionario *Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities*, VeDDRA) e la codifica dei PMV
- fornisce consulenza nei negoziati internazionali sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei PMV

Un linguaggio condiviso per il database veterinario dell'Unione Europea

L'utilizzo di una terminologia coerente e omogenea che possa consentire un confronto tra i medicinali veterinari è giustificata dai 174 medicinali veterinari approvati per via centralizzata in UE dal 1995 ad oggi. Per questo è stato sviluppato il *Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities* (VeDDRA), un dizionario per le attività regolatorie in medicina veterinaria, concettualmente simile a quello utilizzato in medicina umana. Attualmente è utilizzato per la farmacovigilanza nella UE e non solo [7]; infatti sempre più spesso è utilizzato anche a livello internazionale, grazie all'impegno per l'armonizzazione condotto dal *Veterinary International Conference for Harmonization* (VICH), un programma trilaterale lanciato nel 1996 che coinvolge UE, Giappone e USA [8].

Il dizionario, come per il più noto in uso in ambito umano, ha una struttura multilivello di tipo gerarchico a quattro livelli che consente una codifica sistematica e univoca, nonché l'analisi degli eventi avversi immessi nel database centrale della UE, la *EudraVigilance Veterinary* (EVVet). La banca dati europea EVVet, che è stata istituita con il Regolamento (UE) n 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio, è ora giunta alla seconda versione. Per garantire il monitoraggio periodico di tutti gli eventi avversi per tutti i prodotti autorizzati a livello centrale, questa versione prevede il rilevamento del segnale utilizzando le *query* del *Data Warehouse* che sono state sviluppate in modo specifico. Al 2015 sono state registrate oltre 2000 relazioni periodiche di analisi del segnale.

Il monitoraggio continuo di tutti i dati di farmacovigilanza disponibili, effettuato tramite il rilevamento del segnale, è svolto alternativamente dalle autorità nazionali competenti o dall'EMA. Infatti, la responsabilità per ciò che riguarda la sorveglianza e la valutazione dei report dipende dall'autorità responsabile dell'autorizzazione del medicinale veterinario specifico. L'EMA, il CVMP e quindi il PhVWP-V sono responsabili della farmacovigilanza dei PMV autorizzati a livello centrale, mentre per le registrazioni di altro tipo (nazionali, decentrate e mutuo riconoscimento) sono competenti le rispettive agenzie nazionali [9].

I numeri della farmacovigilanza veterinaria

Nel 2016 vi sono state oltre 18.000 segnalazioni di farmacovigilanza relative all'uso di medicinali veterinari autorizzati a livello centrale. Purtroppo, come anche in medicina umana, la sottosegnalazione in farmacovigilanza continua a rappresentare un grosso ostacolo al monitoraggio della sicurezza dei farmaci veterinari.

Diversamente dalla farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, dove solitamente un report di farmacovigilanza corrisponde ad un evento avverso che si verifica in un singolo soggetto, un report veterinario può riguardare un gruppo di soggetti, soprattutto nel caso di animali da allevamento. Infatti, nel bollettino pubblico dell'EMA rilasciato a febbraio 2016 che analizza tutti i casi registrati dal momento dell'istituzione della EVVet, sono presenti 205.540 segnalazioni di eventi avversi che coinvolgono più di 100 milioni di animali (119.300 segnalazioni provengono dall'interno della UE/Spazio Economico Europeo [SEE] e 80.600 sono extra UE/SEE, per la maggior parte da Stati Uniti e Canada). I report di eventi avversi negli esseri umani legati all'uso di un PMV sono 11.500 [10].

Il numero dei report di farmacovigilanza per ciascuna specie animale è mostrata in **Tabella 1**, mentre la loro provenienza, per quanto riguarda i report generati all'interno della UE è mostrata in **Figura 2**. Nel 2016 vi sono state 18.413 segnalazioni di farmacovigilanza relative all'uso di medicinali veterinari autorizzati a livello centrale: 554 gli eventi avversi occorsi nell'uomo e 17.859 occorsi negli animali. Di questi ultimi 14.729 segnalazioni riguardavano animali da compagnia (specie canina con 11.657 segnalazioni e felina con 3072 segnalazioni). Le segnalazioni che riguardavano gli animali da reddito sono state 3130 e in totale sono stati coinvolti 142 prodotti veterinari, pari a circa l'80% del totale dei prodotti autorizzati con procedura centralizzata [11]. Purtroppo, come accade anche in medicina umana, la sottosegnalazione in farmacovigilanza continua a rappresentare un grosso ostacolo al miglioramento dei PMV. Il problema riguarda in particolar modo i medicinali destinati agli animali da reddito; non a caso, sebbene i medicinali veterinari registrati per l'uso in questi animali rappresentino il 47% del totale, solo il 13% di tutte le segnalazioni di eventi avversi che avvengono in veterinaria hanno questa origine [12].

Tabella 1 Numero di segnalazioni in UE per ciascuna specie animale (fonte: bollettino EMA 2016 [11]).

Specie	Numero di report	Numero di animali
Canidae	101.006	114.026
Felidae	37.693	50.374
Bovidi	21.906	349.410
Caprinae	6450	286.715
Suidi	4986	1.067.432
Equidi	4855	8739
Leporidi Europei	3049	194.386
Altre specie	2682	25.681.866
Gallus	660	70.122.275

Organizzazione della farmacovigilanza veterinaria

In medicina veterinaria, il segnalatore di un evento avverso occorso in un animale può essere un comune cittadino (il veterinario, il proprietario, o l'allevatore) e la segnalazione può essere inviata sia all'autorità nazionale competente, sia al titolare dell'AIC [14]. Nel primo caso, l'autorità nazionale inserisce i dati nel database EVVet e invierà i report sugli eventi avversi a tutti i titolari delle AIC i cui prodotti sono stati inclusi. Nel secondo caso, il titolare dell'AIC del prodotto veterinario sospettato di aver generato un evento avverso occorso all'interno della UE e che ha ricevuto una segnalazione invierà il report entro 15 giorni dall'acquisizione sia all'organo competente dello Stato membro sul cui territorio si è verificato l'evento e sia alla banca dati EVVet. Inoltre, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio viene a conoscenza di eventi avversi imprevisti, di eventi avversi sull'uomo o di una sospetta trasmissione di agenti infettivi che si sono verificati in un Paese terzo, ha l'obbligo di inserire i dati direttamente in EVVet; in accordo con quanto riportato sul sito di EMA, non vi è alcuna distinzione tra farmaci veterinari approvati per via centralizzata o con altre modalità.

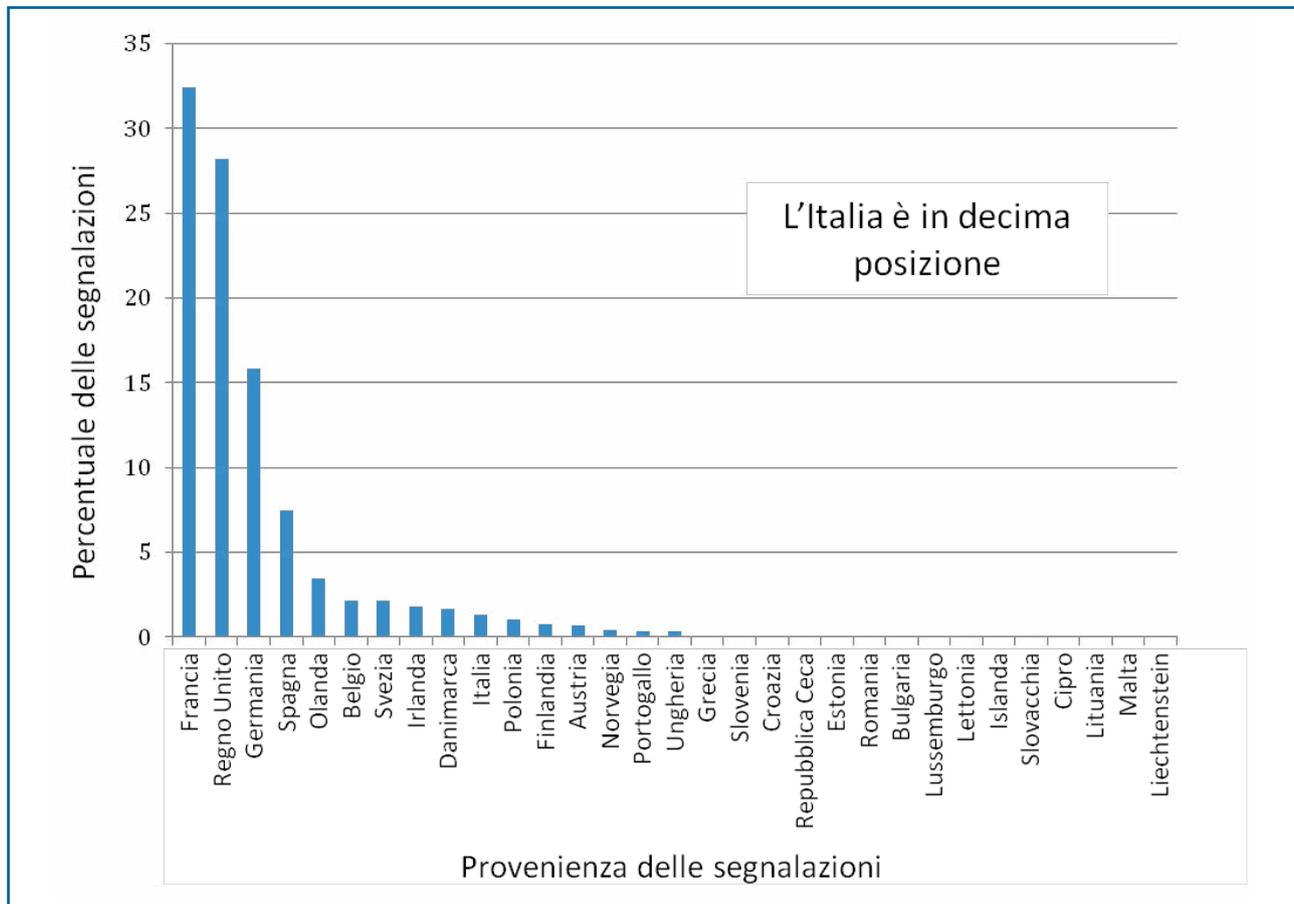


Figura 2 Provenienza dei report di farmacovigilanza in ambito UE (fonte: EMA [13]).

I limiti massimi residuali

I farmaci veterinari possono essere un potenziale rischio per la sicurezza alimentare e per l'ambiente, dovrebbero perciò essere utilizzati con cautela e in accordo con le linee guida proposte dalle buone pratiche veterinarie [15]. Diversi residui di farmaci veterinari infatti possono essere presenti nei prodotti alimentari destinati al consumo umano, a seguito di terapie farmacologiche negli animali da allevamento o in seguito alla somministrazione di mangimi medicati, alimenti medicamentosi ottenuti da una miscela di uno o più medicinali veterinari contenuti in una premiscela medicata e somministrati senza ulteriori trasformazioni. Va precisato che le premiscele da cui si ottengono i mangimi medicati sono medicinali veterinari e di conseguenza la loro produzione, commercializzazione e utilizzo viene regolata anche dalle normative dei farmaci veterinari.

Soprattutto nel caso in cui vengano utilizzati mangimi medicati, dal momento che il dosaggio e la somministrazione per singolo soggetto è approssimativo, risulta fondamentale seguire scrupolosamente le indicazioni e i tempi di sospensione, i quali rappresentano il lasso di tempo necessario a garantire che il farmaco utilizzato non permanga come residuo nelle derrate alimentari. In altre parole e in accordo con quanto previsto dalle normative nazionali ed europee, il tempo di sospensione di un farmaco è il lasso di tempo minimo che deve intercorrere tra il momento dell'ultima somministrazione di una sostanza farmacologicamente attiva ad un animale produttore di alimenti e il momento del suo consumo [16]. La durata del tempo di sospensione è legata essenzialmente al tipo di farmaco impiegato, al metabolismo della specie animale a cui viene somministrato e alla via di somministrazione impiegata. Oltre a ciò, è opportuno considerare anche l'eventuale uso di farmaci e di promotori della crescita vietati che possono comportare residui pericolosi per la salute umana nelle carni, nel latte o nelle uova (semplici esempi sono i residui di nitrofurani nei gamberetti o di cloramfenicolo

nel latte in polvere).

Al fine di tutelare la sicurezza del consumatore, l'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare o *European Food Safety Agency*, EFSA ha stabilito dei limiti di concentrazioni massimi tollerabili negli alimenti condivisi a livello comunitario: i Limiti Massimi Residuali (LMR). Gli LMR rappresentano la concentrazione massima ammessa di residui pericolosi per il consumatore che si possono rintracciare in un alimento di origine animale, che nel corso della sua vita ha ricevuto un medicinale veterinario o che è stato esposto a un prodotto biocida utilizzato in allevamento [16].

L'Unione Europea ha classificato i possibili residui in due categorie. La prima, denominata categoria A, comprende i prodotti con effetto anabolico e le sostanze proibite che sono quindi utilizzate fraudolentemente per migliorare le prestazioni degli animali. Per questa categoria non sono previsti LMR dal momento che non dovrebbero essere rintracciate negli animali da reddito. Si parla quindi di tolleranza zero e il limite accettato è il limite analitico delle strumentazioni utilizzate in laboratorio per le analisi.

La seconda categoria, denominata categoria B, comprende tre famiglie di sostanze: le prime due famiglie sono i farmaci veterinari autorizzati nel trattamento del bestiame, per i quali l'Unione Europea ha definito LMR specifici per ciascuna molecola che non possono essere superati. Invece la terza famiglia di sostanze prende in considerazione i contaminanti ambientali come i composti organici clorurati, i metalli pesanti e le sostanze che, assorbiti dall'ambiente e inseriti nella catena alimentare, possono essere rilevati nelle parti commestibili degli animali. Le sostanze che possono essere utilizzate sono elencate nella tabella n°1 allegata al regolamento (UE) n. 37/2010 della Commissione.

La situazione in Italia

Il mercato dei medicinali veterinari

In Italia, il sistema di farmacovigilanza veterinaria è appannaggio del Ministero della Sanità, che ha istituito e gestisce i 4 centri regionali di farmacovigilanza veterinaria.

Analizzando i dati macroeconomici italiani del settore farmaceutico veterinario, si evince che nonostante la profonda crisi economica di questi ultimi anni che ha coinvolto praticamente ogni settore produttivo, il bilancio è stato archiviato in positivo. L'ultimo anno contabile si è chiuso con un fatturato globale di circa 586 milioni di euro, pari a una crescita di circa il 4%. Il settore dei farmaci destinati agli animali da compagnia ha visto un +7,7% con un fatturato di 293 milioni di euro, a dimostrazione della presenza diffusa degli animali domestici in Italia e dell'impegno crescente che i proprietari mostrano verso i loro animali, con anche una maggiore propensione all'assistenza veterinaria (sondaggio AISA/EDRA) [17].

La situazione del settore farmaceutico degli animali da allevamento e delle pre-miscelate medicate è stabile rispetto agli anni precedenti, registrando una chiusura del +1,5% a € 215 milioni, anche se analizzando meglio questi ultimi dati è possibile osservare che vi è il perdurare del calo dei farmaci somministrati per via orale, con un bilancio negativo del -1,5%. Quest'ultimo dato, di per sé finanziariamente negativo, potrebbe dimostrare tuttavia una tendenza verso un uso più responsabile e prudente dei farmaci negli allevamenti, in particolare per quanto riguarda gli antimicrobici che spesso sono somministrati come coadiuvanti delle performance a tutti gli animali di un allevamento [17].

La farmacovigilanza in Italia e il ruolo delle Aziende Sanitarie Locali

In Italia, a differenza della farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il sistema di farmacovigilanza veterinaria è appannaggio del Ministero della Sanità, che ha istituito e gestisce i 4 centri regionali di farmacovigilanza veterinaria (Decreto legislativo 193/2006 - Titolo VII Farmacovigilanza articolo 91-99). Sono presenti in Piemonte, Emilia-Romagna, Toscana e Campania [18], mentre le restanti regioni fanno capo a questi centri. Fino a poco tempo fa, i report, le segnalazioni spontanee, nonché le valutazioni generate dai centri regionali di farmacovigilanza veterinaria erano processati dall'ufficio 4 del Ministero della Salute, che successivamente li trasmetteva alla banca dati dell'EMA. Con la nuova legislazione (2014/0257 COD) in merito ai medicinali veterinari, che è stata proposta dal Parlamento europeo e dal Consiglio, vi è un considerevole cambiamento nel flusso delle informazioni (proposta

di regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo ai medicinali veterinari [2014/0257 (COD)] e adottata il 10 settembre 2014). Infatti, in questo modo il flusso delle informazioni può essere incentrato sul sistema di farmacovigilanza dell'Unione Europea e quindi sul database EVVet. Inoltre, è prevista l'implementazione del sistema informatico con collegamenti di tipo hyperlink tra la EVVet e il database dell'Unione riguardante i dati di vendita e le informazioni essenziali dei PMV (come: SPC, master file di farmacovigilanza, *qualify person*, ecc.), in modo da poter interpolare facilmente i dati.

Il servizio veterinario presente nelle Aziende Sanitarie Locali (denominate in modo diverso a seconda della Regione considerata) è capillare ed è uno dei più estesi in Europa per quanto riguarda le attività svolte. A livello locale, i servizi veterinari afferiscono al Dipartimento di prevenzione delle aziende sanitarie locali e sono articolati in tre aree dotate di autonomia tecnico-funzionale e organizzativa: sanità animale, igiene degli alimenti di origine animale e igiene degli allevamenti e delle produzioni zootecniche [19]. L'area di sanità animale, quella che si occupa maggiormente del farmaco veterinario, svolge attività di farmacosorveglianza più che di farmacovigilanza, che è invece appannaggio dei Centri Regionali di Farmacovigilanza veterinaria. Le attività di farmacosorveglianza veterinaria delle Aziende Sanitarie Locali sono l'insieme delle azioni di controllo a carattere preventivo esercitate nell'ambito della produzione, della distribuzione, della detenzione, della fornitura e dell'impiego dei medicinali veterinari e sono illustrate in dettaglio nel **Box 2**.

Box 2 Attività di farmacosorveglianza delle ATS [20]

- Verifica dei registri di carico e scarico dei PMV presso i distributori all'ingrosso
- Verifica delle prescrizioni e delle richieste di fornitura presso le farmacie
- Controllo presso i centri di cura veterinaria e gli allevamenti dei registri di carico e scarico dei medicinali usati, delle scorte, dei campioni gratuiti o scaduti
- Verifica, negli allevamenti, della registrazione separata e distinta delle sostanze con un'azione ormonale
- Valutazione dell'adeguatezza in termini di quantità e di qualità dei farmaci presenti negli stock rispetto alle reali esigenze dell'attività professionale (per tipologia, consistenza dell'allevamento o per malattie tipiche)
- Controllo del regime di dispensazione del farmaco

Il problema maggiore: la sotto-segnalazione

Il sistema di farmacovigilanza veterinaria si basa essenzialmente sulla segnalazione spontanea degli eventi avversi; infatti, in ambito veterinario, una farmacovigilanza di tipo attivo spesso non è attuabile per motivi economici e pratici. Nonostante ciò, la maggior parte delle reazioni avverse al farmaco non viene riportata. Questo fenomeno, solitamente chiamato sotto-segnalazione, non è però omogeneo tra i vari stati dell'Unione Europea. Ad esempio, in Francia il fenomeno è molto meno evidente che in Italia o in Spagna, come confermato anche dai dati del database EVVet. Negli stati in cui è presente, l'obbligo legale da parte del veterinario a inviare le segnalazioni di eventi avversi non sembra influire sulla quantità totale dei report [21].

Una causa possibile che porta il medico veterinario a non segnalare un evento avverso è il fatto che talvolta non si sente sicuro di ciò che ha osservato, ossia se si tratta realmente di una reazione avversa o se si tratta piuttosto di un errore terapeutico. Anche se andrebbe segnalato anche quest'ultimo tipo di evento, il veterinario che ha in cura l'animale potrebbe sentirsi emotivamente ed intellettualmente in difetto. Infatti, se il percorso diagnostico è molto più costoso che la stessa terapia o se la disponibilità economica del proprietario dell'animale è scarsa, è possibile che il veterinario, senza una diagnosi esaustiva, faccia affidamento ad un trattamento empirico, instaurando una terapia non adeguata. Pertanto, quando si osserva una mancanza di efficacia o un altro tipo di evento avverso, potrebbe essere difficile distinguere tra una reale mancanza di efficacia, un evento non voluto o una diagnosi errata [12].

In medicina umana, ma ugualmente anche in campo veterinario, la sottosegnalazione è stata sovente associata a:

- eccessiva fiducia, ossia la convinzione che gli eventi avversi gravi siano già ben documentati dal momento in cui un farmaco viene commercializzato;
- insicurezza, ossia la convinzione che sia quasi impossibile determinare se un medicinale sia o meno responsabile di un particolare evento avverso;
- diffidenza, ossia la convinzione che una segnalazione andrebbe fatta solo se esiste la certezza che l'evento sia correlato all'uso di un particolare farmaco;
- indifferenza, ossia la convinzione che un singolo caso di un singolo medico non può contribuire alle conoscenze mediche;
- ignoranza, ossia la convinzione che sia necessario riportare solo gli eventi avversi gravi o inattesi;
- paura per le conseguenze medico-legali in caso di errore medico o terapeutico [22].

Per quanto riguarda la situazione italiana, oltre alle possibili cause già citate, la sotto-segnalazione in farmacovigilanza veterinaria può essere causata da carenze formative dello stesso medico veterinario. Infatti i veterinari, sia liberi professionisti che dipendenti delle Aziende Sanitarie Locali, non conoscono pienamente l'importanza della farmacovigilanza a causa di un percorso accademico incompleto. Infatti, nel corso degli studi universitari in medicina veterinaria, l'insegnamento della farmacovigilanza, quando presente, è limitato a 1 o 2 ore di teoria incluse nel settore disciplinare della farmacologia e della tossicologia veterinaria (VET07) o della clinica medica veterinaria (VET08). Il Professor Luigi Intorre dell'Università di Pisa e membro della Società Italiana di Scienze Veterinarie, durante il suo intervento al Workshop sulla Farmacovigilanza Veterinaria svoltosi presso il Ministero della Salute il 16 novembre 2017, ha sottolineato questa lacuna suggerendo alcune possibili soluzioni. Secondo il Professore Intorre, lo studente andrebbe maggiormente coinvolto nella pratica clinica, e quindi, con l'insegnamento della farmacovigilanza inserito in un contesto pratico, si potrebbe ottenere una piena comprensione dell'importanza e del valore delle segnalazioni di farmacovigilanza [23]. Considerando quest'ultimo aspetto e le altre possibili cause citate precedentemente, nonostante il fatto che i dati numerici della forza lavoro e del numero di animali siano di tutto rispetto, è possibile comprendere facilmente come i numeri delle segnalazioni di farmacovigilanza siano così esigui. Probabilmente non esiste un'unica ricetta vincente, piuttosto sono auspicabili azioni sinergiche: maggior formazione e sensibilizzazione da un lato e maggior coinvolgimento del medico veterinario dall'altro. Infatti la possibilità di fornire un feedback ai report di farmacovigilanza inviati dal medico veterinario, che è il maggior attore coinvolto per quanto riguarda il numero e la qualità delle segnalazioni inviate, fornisce lo stimolo adeguato affinché sia più propenso e più coinvolto a inviare nuovamente segnalazioni di eventi avversi, anche quando si tratterà di reazioni comuni o già note [24].

Conclusioni

La farmacovigilanza veterinaria è uno strumento molto potente ed il suo campo di azione si estende oltre le competenze della farmacovigilanza applicata alla medicina umana, comprendendo anche gli aspetti di sicurezza legati all'ambiente, agli operatori sanitari e ai consumatori.

La complessità normativa, l'elevato numero di operatori sanitari coinvolti e i milioni di animali di svariate specie coinvolte dimostrano che il settore del medicinale veterinario è florido. Nonostante ciò, l'esiguo numero di segnalazioni di farmacovigilanza, particolarmente evidente per alcune nazioni europee, rimane un grosso ostacolo al miglioramento del benessere animale e al progresso scientifico. I veterinari, che sono in prima linea per quanto riguarda l'utilizzo e la scelta dei medicinali, sono tra i principali responsabili della sotto-segnalazione in farmacovigilanza. La ricetta vincente per risolvere questo problema sembra essere un loro maggior coinvolgimento, con l'invio dei feedback e con una sensibilizzazione ad hoc sull'argomento.

Ringraziamenti

Ringrazio i colleghi veterinari della ATS Monza e Brianza per la collaborazione, il sostegno e l'amicizia.

Un grazie particolare a tutti i docenti e gli organizzatori del Master in farmacovigilanza Sefap per avermi fornito le competenze e le nozioni necessarie per poter comprendere e analizzare in modo critico la farmacovigilanza.

Bibliografia

- [1] Moretti U. Lo stato dell'arte del programma dei farmacovigilanza in Italia. XXXVI Congresso Nazionale SIFO 2015. Atti di congresso.
- [2] Kevin W. Veterinary Pharmacovigilance: Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products. John Wiley & Sons. 2009
- [3] Lane F. FVE Survey of the Veterinary Profession in Europe. Mirza & Nacey Research. Disponibile al sito http://www.fve.org/uploads/publications/docs/fve_survey_contents_tforce_ex_summary.pdf. Ultimo accesso il 14 maggio 2018.
- [4] Nomisma. La professione medico veterinaria prospettive future Rapporto 2014. Agra 2014.
- [5] European Commission. EudraLex Volume 9B of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use. 2011.
- [6] European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
- [7] European Medicines Agency. VICH GL30 on pharmacovigilance of veterinary medicinal products: controlled list of terms. Adopted at step 7 of the VICH process, implementation by 31st December 2015.
- [8] The parties of VICH. Disponibile al sito <http://www.vichsec.org/structure/the-parties-to-vich.html>. Ultimo accesso il 14 maggio 2018.
- [9] Council of the European Union, European Parliament. Directive 2001/82/EC of the European parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products.
- [10] EudraVigilance Veterinary. Disponibile al sito <http://eudravigilance.ema.europa.eu/veterinary.html>. Ultimo accesso il 14 maggio 2018.
- [11] Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Veterinary pharmacovigilance 2016, Public bulletin. European Medicines Agency.
- [12] De Briyne N, Gopal R, Diesel G et al. Veterinary pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners. Veterinary Record Open 2017.
- [13] European Medicines Agency. EudraVigilance Veterinary / Signal Detection and on-going related Veterinary-IT projects. 8 September 2016.
- [14] Eudralex. Overview of comments received on Volume 9B of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use.
- [15] World Health Organization, Food and Agriculture Organization. Animal Feed Impact on Food Safety: Report of the FAO/WHO Expert Meeting. October 2017.
- [16] European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC.
- [17] Associazione Imprese Salute Animale. Panel Congiunturale AISA Dicembre 2015. Disponibile al sito <http://aisa.federchimica.it>. Ultimo accesso 14 maggio 2018.
- [18] Capiello S. Workshop di Farmacovigilanza veterinaria. Ministero della Salute 2017. Atti di congresso. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_2_1_1_stampa.jsp?id=490. Ultimo accesso il 12 giugno 2018.
- [19] D. lgs. n. 30 dicembre 1992, n. 502. Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art.1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421.
- [20] Federazione Nazionale Ordini Veterinari Italiani. Farmacosorveglianza: ruolo primario per il Medico Veterinario. Disponibile al sito <https://www.fnovi.it/sites/default/files/Dossier.pdf>. Ultimo accesso 12 giugno 2018.
- [21] French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety. 2016 Annual Report.
- [22] Vallano A, Cereza G, Pedròs C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. Br J Clin Pharmacol 2005; 60(6):653-8.
- [23] Intorre L. Workshop di Farmacovigilanza veterinaria. Ministero della Salute 2017. Atti di congresso. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_2_1_1_stampa.jsp?id=490. Ultimo accesso il 12 giugno 2018.
- [24] Good veterinary pharmacovigilance practice guide. International Federation for Animal Health. April 2011.