

FARMACOVIGILANZA: D.L.219/2006 e Progetto ENCeP (European Network of Centres of Pharmacovigilance & Pharmacoepidemiology).

Concluso l'iter della sperimentazione di un farmaco, dal momento dell'immissione in commercio, si apre di fatto con la FVG, un sistema di monitoraggio della sua efficacia e della sua sicurezza su un numero di pazienti molto più ampio di quello seguito dalle aziende sino a quel momento

L'obiettivo della FVG si traduce in finalità ben precise:

- riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove reazioni avverse del farmaco;
- migliorare e allargare le informazioni su quelle sospette o già note;
- valutare i vantaggi di un farmaco rispetto ad altri;
- comunicare tali informazioni in modo da migliorare la pratica terapeutica

Con la Direttiva 2001/83/CE il codice comunitario raggruppa in un atto unico, l'insieme delle disposizioni in vigore inerenti l'autorizzazione all'immissione sul mercato, la produzione, l'etichettatura, la classificazione, la distribuzione e la pubblicità dei medicinali per uso umano. Viene lasciata alla direttiva 2003/94/CE, la definizione delle buone prassi di fabbricazione e quelle in materia di test clinici di sperimentazione sui medicinali per uso umano. Il Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006, attuazione delle citate Direttive europee, apporta importanti innovazioni in materia di FVG, soprattutto per l'impatto che questi hanno per le società.

Il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo all'AIFA che:

- raccoglie e valuta informazioni e reazioni avverse, abuso e uso improprio;
- promuove il processo di informatizzazione dei flussi (rete nazionale di FVG, Eudravigilance);
- promuove e coordina, anche in collaborazione con l'ISS studi di farmacoutilizzazione, farmacovigilanza attiva e farmacoepidemiologia;
- promuove iniziative coadiuvata dalle regioni, atte a promuovere la segnalazione spontanea;
- promuove iniziative per la corretta comunicazione di FVG ai cittadini e agli operatori sanitari;
- può elaborare specifiche linee guida sulla FVG conformi alle linee guida comunitarie;
- provvede a predisporre la relazione annuale al Parlamento sulla FVG.

Il ruolo delle Regioni

Nell'art. 129 s'inserisce un ruolo di formazione e di indirizzo di appositi Centri Regionali nella gestione delle attività di FVG a supporto delle strutture sanitarie. In Italia, il numero di segnalazioni non raggiunge ancora gli standard previsti dall'OMS e resta ancora, fra le diverse regioni italiane, un fenomeno "a macchia di leopardo", così come viene definito nel nuovo bollettino "Reazioni" pubblicato online sul sito dell'AIFA. Appare chiara la spinta legislativa verso l'importanza della comunicazione e della formazione volta al miglioramento di tutto il sistema di farmacovigilanza.

Gli obblighi per il titolare dell'AIC

Nell'art. 130 si specifica che le segnalazioni possono essere trasmesse non solo da medici o farmacisti, ma da "personale sanitario" (medici, farmacisti, infermieri professionali, odontoiatri, tecnici di radiologia). Il Decreto inoltre, inserisce tra gli obblighi del titolare di AIC:

- l'obbligo di notifica urgente anche per presunta trasmissione di agenti infettanti (da Paese terzo);
- l'utilizzo di Eudravigilance (*European Drug Agency Vigilance*) per notifica di sospette reazioni avverse (ADR) gravi e inattese o trasmissione di agenti infettanti da Paesi terzi;
- l'utilizzo di Eudravigilance (funzione di "hubb") per segnalare ad AIFA sospette ADR gravi verificatesi nella CE nei casi in cui l'Italia sia RMS (*Referent Member State*) di registrazioni di MR (mutuo riconoscimento) o decentralizzate.

Eudravigilance

È il sistema informativo previsto dall'Emea per consentire alle Autorità Competenti dell'Area Economica Europea (AEE), alla Commissione Europea e all'EMEA stessa, di mantenere il controllo sulla sicurezza dei prodotti medicinali utilizzati nell'AEE. Permette lo scambio elettronico, la gestione e la valutazione dei rapporti relativi alle reazioni avverse sia di prodotti autorizzati che di prodotti in sperimentazione clinica.

Dunque con Eudravigilance la FVG dispone di un sistema che, raccogliendo in un unico database europeo informazioni provenienti dai singoli database nazionali, consente di potenziare la capacità di identificare precocemente segnali di rischio.

PSUR, rapporto periodico di sicurezza

«Il rapporto periodico di sicurezza viene prodotto dall'industria a partire dalla registrazione di un farmaco nel primo paese nel mondo, con cadenza semestrale e viene inviato alle autorità Regolatorie:

- ogni sei mesi dalla registrazione fino all'immissione in commercio in UE;
- ogni sei mesi nei primi due anni dall'immissione in commercio in UE (4 PSUR semestrali);
- annualmente nei due anni successivi;
- ogni tre anni negli anni successivi;
- in qualsiasi momento su richiesta delle Autorità Regolatorie».

«Contiene tutte le segnalazioni di ADR gravi o inattese che si sono verificate nel mondo nel periodo di riferimento, divise per fonte di segnalazione». «Correla le segnalazioni all'esposizione dei pazienti nel periodo di riferimento; riporta tutte le variazioni relative alla sicurezza apportate agli stampati dopo la registrazione e indica la necessità di ulteriori

aggiornamenti di sicurezza degli stampati. In ultima analisi crea periodicamente l'opportunità per una valutazione globale della sicurezza, ponendo continua attenzione anche ai "segnali deboli".

Responsabile di FVG

- deve risiedere in un Paese della CE (non c'è più l'obbligo di un responsabile di farmacovigilanza locale) e dovrà assicurare:
- l'istituzione e il funzionamento di un sistema che garantisca che tutte le informazioni sono raccolte, ordinate e accessibili in un unico luogo;
- che tutte le informazioni relative alla sicurezza, successivamente all'atto dell'autorizzazione, siano rapidamente portate a conoscenza del personale sanitario anche tramite i contatti del servizio di informazione scientifica;
- l'elaborazione degli PSUR;
- la trasmissione alla struttura sanitaria di pertinenza delle segnalazioni ricevute direttamente dai medici;
- la trasmissione rapida ed esauriente, a ogni richiesta dell'AIFA di informazioni supplementari;
- la presentazione ad AIFA di qualunque altra informazione rilevante incluse quelle sugli studi di sicurezza post-autorizzativi (PASS).

Gli obblighi per gli operatori sanitari

una maggiore attenzione alla qualità e alla completezza del dato inserito e alla trasparenza d'informazione verso il pubblico

Il nuovo Volume 9A

Nel codice vengono richiamate in più punti le linee guida comunitarie di riferimento; Il volume presenta diversi elementi di novità soprattutto per quanto riguarda le linee guida sulle ispezioni di farmacovigilanza e sulla gestione del rischio e inoltre la descrizione in dettaglio delle attività di cui le aziende devono farsi carico, tra cui quelle della figura della persona responsabile a livello europeo per la farmacovigilanza (la "Qualified Person") che assume un ruolo centrale nella FVG delle aziende.

Cosa sta cambiando nell'evoluzione del sistema di FVG?

«Passando da una visione superata di farmacovigilanza incentrata sull'omologazione regolatoria, su un tipo di sorveglianza "passiva" delle reazioni (da fare se devi), oggi in un nuovo concetto di FVG, la compliance è un dato di fatto che accompagna tutto il management del ciclo vita del prodotto: il lancio sul mercato e il post marketing sono periodi che fanno parte di un "continuo". Le aziende sebbene non possano prevedere completamente i profili di sicurezza dei farmaci, devono tuttavia essere pronte a seguire quelli conosciuti e guardare in modo "attivo" ai nuovi».

Di cosa c'è bisogno?

«La Farmacovigilanza è attività di primaria importanza per raccogliere ogni informazione significativa su un farmaco ma ha bisogno di una struttura ben organizzata costituita da risorse stabili e qualificate. L'obiettivo primario di una buona attività di FVG è la definizione del rapporto rischio/beneficio. Per ottenere ciò sono fondamentali continui investimenti in mezzi e risorse, il contributo di tutto il mondo scientifico e un'attenta e continua valutazione di quelli che sono definiti i "segnali deboli"».

Per quanto riguarda la FVG, il senso della nuova norma, è nella rilevanza e nella centralità attribuite alla sicurezza di impiego dei farmaci. L'articolato apparato normativo è volto a stabilire con chiarezza ruoli e responsabilità dei vari attori coinvolti (medici e operatori sanitari, titolari di AIC, responsabili di farmacovigilanza delle strutture sanitarie e delle aziende, AIFA, Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità, centri regionali) e a perseguire l'applicazione delle norme da parte delle aziende anche tramite attività ispettive mirate e l'applicazione di sanzioni. Il nuovo codice e le nuove linee guida di riferimento pongono le basi legali per assicurare maggiore trasparenza nei vari processi della vita di un farmaco e per agevolare l'accesso a nuovi farmaci. Maggiore è la trasparenza e la semplificazione delle procedure anche in tema di FVG, maggiore è l'auspicio di ricadute positive in termini di salute pubblica e di maggiore sicurezza dei farmaci». ❁

In Europa la farmacovigilanza fa rete

Mai come in questi ultimi anni, la cosiddetta fase post-marketing rappresenta un periodo cruciale per la conoscenza del profilo di efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci. Paradossalmente, questa fase appare essere quella più debole tanto dal punto di vista delle risorse ad essa destinate quanto dal punto di vista dei metodi impiegati per garantire l'acquisizione di solide conoscenze.

I sistemi si affidano da un lato alla sorveglianza spontanea e dall'altro ai programmi di "risk management" promossi dall'industria, spesso sotto finanziati e occasione di promozione dei prodotti stessi. Basti ricordare che un recente articolo di commento pubblicato sul *New England Journal of Medicine* ha documentato come di tutti gli studi post-marketing richiesti dalla Food and Drug Administration (FDA) alle aziende farmaceutiche, oltre il 70% non fosse neppure stato avviato dopo l'assunzione dell'impegno da parte delle aziende stesse.

Nasce dunque la necessità, sentita tanto in Europa quanto al di là dell'Atlantico, di migliorare i programmi di sorveglianza dei farmaci attraverso la destinazione di competenze e risorse a sistemi di sorveglianza definiti "pro-attivi". Avere un approccio pro-attivo significa organizzarsi dal punto di vista delle metodologie e delle risorse umane, in modo che il sistema sia in grado di anticipare il più possibile l'identificazione dei problemi di efficacia e sicurezza per pianificare le azioni opportune in tempo utile riducendo i rischi per la collettività.

Tale approccio è esplicitamente ricordato nella Road Map per il 2010 dell'EMEA e costituisce la premessa concettuale di una iniziativa avviata recentemente dall'agenzia europea e definita dall'acronimo ENCeP, *European Network of Centres*

of *Pharmacovigilance & Pharmacoepidemiology*. L'iniziativa prevede di individuare e mettere in rete centri di ricerca europei nell'area della farmacovigilanza e farmacoepidemiologia per condurre studi di sicurezza successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci di interesse. Allo stato attuale, sono stati identificati 63 centri di cui 5 in area pediatrica. I centri sono identificati sulla base dell'area di competenza. Ad esempio, vi sono 22 centri con competenza in area cardiovascolare, 19 centri in area neurologica, 7 centri in area endocrinologia e diabetologica. I centri italiani comprendono l'Istituto Farmacologico Mario Negri di Milano, l'Unità Operativa di Farmacologia Medica dell'Università di Verona, la sezione di Farmacologia del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Messina, il Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS) di Modena, l'unità di Biostatistica dell'Università di Milano-Bicocca. Inoltre, vi è una rappresentanza del progetto Psocare (www.pso-care.it) e della sua estensione europea nel programma Psonet (www.psonet.eu), sostenuto con fondi dei programmi ricerca e sviluppo dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Dopo i primi contatti, il progetto ENCePP si concentra attualmente sullo sviluppo di un'infrastruttura e di un modello funzionale. Le aree su cui orientare prioritariamente i programmi di ricerca verranno definite dall'EMA attraverso un advisory board cui parteciperanno rappresentanti del *Pharmacovigilance Working Party* (PhVWP) e del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Le industrie potranno, a loro volta, proporre temi di ricerca. Un problema riguarderà il finanziamento dei programmi. Si prevede il sostegno con fondi pubblici (da parte dell'EMA e nell'ambito dei progetti di ricerca dell'Unione Europea) e quello da parte dell'industria con adeguati contratti. È evidente come il programma delineato non possa sostituire adeguate attività di sviluppo pre-marketing che privilegino l'innovazione terapeutica e l'adozione di variabili di esito rilevanti clinicamente. Il successo dell'iniziativa ENCePP dipenderà anche dalla capacità di istituire un sistema trasparente per la definizione delle priorità di ricerca che privilegi gli indirizzi di salute pubblica e da un monitoraggio attento degli investimenti, dei risultati e del loro trasferimento ai livelli decisionali e regolatori.

Ettore Napoleone

Responsabile Nazionale FIMP Ricerca e Sperimentazione sui Farmaci
Membro Gruppo Multidisciplinare AIFA sui Farmaci Pediatrici