

ROBERTO LEONE

Progetti di Farmacovigilanza regionale

Nota: si consiglia di leggere questa presentazione avendo a disposizione le relative slides scaricabili dal sito www.siar.it

[Dr. Bozzini]

Ringrazio la dottoressa Salotti che ha portato la sua esperienza. A me ha dato l'impressione che sia molto preziosa, molto strutturata, come anche il loro programma, mi ha dato un'impressione che le tre Regioni che abbiamo chiamato – ma avremmo potuto invitarne altre – sia un po' come la Formula 1, che abbiano le macchine già pronte per partire in una prova di Formula 1, chi è in pole position, chi è in seconda fila, ma tutte hanno superato e hanno raggiunto i tempi necessari per poter partire. Anzi, sarebbe molto bello che l'anno prossimo ci fosse una sessione dedicata a vedere i risultati di queste attività. Alcuni già ci sono ma proprio dietro lo stimolo iniziale dello start, anche in un momento difficile come questo, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha voluto favorire questa attività che riteniamo fondamentale in Medicina. Ora la parola al dottor Leone, che si occupa da anni di Farmacovigilanza, in particolare l'Istituto in cui opera è da tempo impegnato con attività, partecipazioni, studi, ed è importante conoscere da lui, con una visione diversa rispetto a quella delle Regioni ma con cui si integra la visione accademica.

[Roberto Leone]

Grazie dell'invito a partecipare a questo corso, io deludo l'amico Bozzini perché io non ho un punto

di vista accademico, poi credo poco ai punti di vista. Sono professore universitario, ma questo non vuol dire che rappresento l'Università in generale e neanche l'Unità di Farmacologia di cui faccio parte. In realtà probabilmente parlerò più da un punto di vista dell'AIFA, facendo parte della Sottocommissione di Farmacovigilanza, lavorando molto con quelli che fanno parte dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA, in questo momento anzi mi sento proprio molto vicino a loro, perché è un momento un po' particolare e do tutta la mia solidarietà, perché so come si lavora e so che c'è un grande impegno per migliorare le cose.

Uno dei progetti che l'AIFA porta avanti è quello del miglioramento del Sistema Italiano di Farmacovigilanza, che coinvolge tutti, dai Responsabili locali, ai Centri Regionali, alle Regioni stesse e all'AIFA ovviamente. Ricordo brevemente che gli obiettivi di un sistema di Farmacovigilanza sono obiettivi per riuscire a individuare quelle che sono le cose importanti che avvengono quando un farmaco viene immesso in mercato. Praticamente tutti i Paesi hanno un sistema di Farmacovigilanza, e di fatto quello che sappiamo sui farmaci proviene in gran parte dalla Farmacovigilanza.

I ritiri dei farmaci si basano quasi esclusivamente, o comunque essen-

zialmente, su informazioni che ci vengono dalla segnalazione delle reazioni avverse ai farmaci. Se vogliamo vedere i ritiri effettuati nel Regno Unito e negli Stati Uniti, dal 1999 al 2001, 8 su 10 sono stati evidenziati da segnalazioni, 4 su 11 solo dalla segnalazione e poi ovviamente ci sono le conferme anche dai trial clinici. La stessa cosa la possiamo vedere in Spagna, su 22 ritiri di farmaci 18 sono basati su self report, lo stesso in Francia, 21 ritiri dal 1998 al 2004, tutti lavori pubblicati in letteratura che evidenziano come un sistema di Farmacovigilanza ha un ruolo estremamente importante. Estremamente importante per cercare di fare un po' di luce su quello che è il lato oscuro della bilancia benefici-rischi, non che il lato dell'efficacia sia sempre così luminoso, però sicuramente quello delle reazioni avverse – per tanti motivi che voi sapete perfettamente – è il lato più buio. E dove quindi cerchiamo, attraverso anche la Farmacovigilanza, un sistema sicuramente rozzo, che non ha la forza e l'evidenza scientifica dei trial clinici randomizzati, o degli studi delle metanalisi, però fa parte di quello, che a mio parere, in maniera molto brillante recentemente ad un congresso il professor Aronson, - che penso molti conoscano perché scrive molto a livello internazionale sulle reazioni avverse da farmaci - chiamava lo spettro dell'evidenza,

cioè noi dobbiamo più che gerarchizzare cercare di avere evidenze da più elementi, da più metodiche che contribuiscono tutte quante ad aumentare le nostre conoscenze, e di questo quindi fa parte il sistema Farmacovigilanza, che come sappiamo deve avere determinati requisiti per riuscire ad avere una sua funzionalità, il numero, ma anche il tipo di segnalazioni che vengono fatte, e anche chi viene coinvolto in questo tipo di sistema. Nonostante i progressi indubbi dal 2001 in avanti, il Sistema di Farmacovigilanza Italiano ha fatto un balzo di qualità grazie a quello che è stato il lavoro iniziale del dottor Raschetti quando ha preso in mano l'Ufficio di Farmacovigilanza, creando una rete informatica, creando una banca dati, insomma, cercando di recuperare quelli che erano anni precedenti di inattività, poi attività continuata brillantemente da Mauro Venegoni, ma naturalmente non è facile in un momento riuscire a recuperare degli anni di distanza e inattività, perciò le cose stanno migliorando, però abbiamo ancora un divario rispetto ad altri paesi europei, come tasso di segnalazioni.

Abbiamo un segnale di aumento delle segnalazioni dal 2006 al 2007, e questo è un fatto positivo, l'andamento nelle segnalazioni in Italia è sempre stato un po' incerto e anche dopo il decreto legge 95, che pure a nostro parere doveva essere un fattore estremamente positivo perché dava un quadro di riferimento diverso, dava delle linee guida, eliminava le sanzioni che avevano un aspetto così di tipo vessatorio, burocratico, cercava di far capire che la Farmacovigilanza è un aumento delle conoscenze per migliorare la prescrizione, e quindi per migliorare anche quella che è la salvaguardia della salute dei cittadini, purtroppo la risposta non è stata immediata, perché le cose hanno bisogno di tempo. Ecco, gli ultimi segnali, l'incremento dal 2006 al 2007 è positivo, non altret-

tanto positivo il fatto che invece la qualità, almeno prendendo come riferimento la percentuale delle reazioni gravi all'interno di quelle segnalate, che nel 2007 è diminuita, questo perché certe volte qualche progetto di Farmacovigilanza pur positivo, nel momento in cui raccoglie tutte quante le segnalazioni ovviamente aumenta la raccolta di quelle non gravi, che non rientrano magari nelle linee guida di segnalazione, ma che sono peraltro comunque positive. È già stata fatta vedere questa diapositiva, la riprendo perché quello che mi interessa far vedere è il divario tra le diverse Regioni, cioè questo è un nostro obiettivo, quello di cercare di aumentare il tasso di segnalazione nelle Regioni che sono più indietro facendo molta attività, così come anche vi mostro il tasso di segnalazione delle diverse USL del Veneto, le differenze poi anche all'interno di una stessa regione si notano, ci sono USL in cui c'è un maggior tasso di segnalazione. Perché? Perché lì ci sono medici più attenti o infermieri più attenti? In genere invece è perché c'è una forte attività da parte dei Responsabili di Farmacovigilanza in qualche situazione e quindi questo incrementa. Allora noi abbiamo degli obiettivi che sono aumentare in generale il tasso di segnalazione nel nostro paese, attenuando le differenze regionali, le differenze tra le singole USL, aumentano quindi anche il numero dei segnalatori, non soltanto che qualcuno segnali molto, ma che ci siano anche tanti segnalatori, e anche coinvolgere nuove figure professionali, la legge 95 dice che possono segnalare tutti gli Operatori Sanitari, gli Infermieri in particolare secondo noi sono una figura importante che può contribuire molto, i Farmacisti evidentemente, ma già lo erano, per queste figure forse dobbiamo potenziare la loro formazione. Naturalmente significa quindi anche migliorare la qualità della segnalazione, come dicevo prima dobbiamo avere un

maggior numero di schede che riguardano reazioni gravi o farmaci noti, migliorare ovviamente anche l'efficienza del sistema di sorveglianza, nel senso di andare a guardare dentro queste segnalazioni, perché se ci limitiamo come è stato in un – per fortuna – abbandonato passato a raccogliere senza analizzare la cosa poi non serve a niente, e quindi poi migliorare anche le informazioni, la comunicazione, ovviamente su questo le cose dette da Addis fanno quasi legge.

Il sistema quindi adesso prevede anche un maggior apporto tra i Centri Regionali e i Responsabili di Farmacovigilanza che ricordiamo, in Italia sono tanti i Responsabili di Farmacovigilanza, noi abbiamo una potenzialità enorme, noi possiamo rispetto ad altri paesi avere un Sistema di Farmacovigilanza nettamente migliore, proprio per la presenza di queste 350 persone che sono dislocate sul territorio e che se noi riusciamo a far lavorare meglio, a dargli quindi anche un supporto, perché spesso devono fare mille cose oltre alla Farmacovigilanza, noi potremmo avere un sistema senza pari nel mondo.

Ancora abbiamo pochi Centri Regionali attivati operativi, sono soltanto 7 in questo momento, quindi bisogna su questo lavorare, perché è necessario che ci sia una maggiore presenza in tutte quante le Regioni.

Che funzioni hanno questi centri nell'ambito della Farmacovigilanza? Essenzialmente supportare i Responsabili locali, un aiuto per quanto riguarda la codifica. La codifica non è una cosa facile, adesso il sistema di codifica che si utilizza, il sistema MedDRA è un sistema molto complesso, che ha al suo interno qualcosa come 57 000 termini, conoscerli tutti, codificare in maniera corretta non è facile, anche perché se si codificano poche schede in un anno non c'è la possibilità di addestrarsi sufficientemente, quindi questo è un punto in cui i Centri Regionali possono

supportare molto, così come supportare per il nesso di causalità, che è un'altra cosa innovativa che abbiamo da adesso, di potere per tutte quante le segnalazioni che arrivano, o che sono inserite nella Rete Ministeriale, stabilire se queste coppie, eventi del farmaco, sono effettivamente delle reazioni avverse, quindi passare dall'evento sospetto, dall'evento avverso alla reazione ai farmaci attraverso l'applicazione di criteri di imputabilità, quindi un miglioramento anche di quello che è contenuto nel database dell'AIFA, utilizzando a livello AIFA l'algoritmo di Naranjo, ma insomma questo non è particolarmente importante.

Sono quindi i Centri Regionali un riferimento per i Responsabili locali, non li sostituiscono nell'inserimento nella rete, solo su situazioni particolari eccezionali possono magari per un periodo di tempo fare questa funzione; collaborano per la ricerca dei segnali con l'AIFA. La ricerca dei segnali significa cercare in quello che è una banca dati, una situazione di disproporzionalità, cioè vedere se c'è qualche cosa maggiore di quanto noi ci aspettavamo. La conduciamo attualmente due volte all'anno, nei dati del 2007 sono state valutate circa 10 000 diverse coppie farmaco-reazione, è una valutazione che si basa su analisi statistica, utilizzando il Proportional Reporting Ratio o il Reporting Odds Ratio, utilizzando appunto il giudizio di causalità, andando a guardare sulla gravità delle segnalazioni e anche sulla notorietà delle segnalazioni. Questi sono i segnali del 2007 che sono stati identificati, ma su questo non mi fermo.

L'inserimento dei Centri Regionali

non cambia la normativa vigente e il ruolo dei compiti dei responsabili, tutte le attività previste per i Centri Regionali sono attività di pertinenza AIFA, che infatti le svolgerà fino a quando ci saranno per le Regioni dove non sono presenti i Centri Regionali, quindi per esempio il giudizio di causalità lo farà l'AIFA per le segnalazioni che provengono da quelle Regioni dove non ci sono i centri.

Il ruolo dei Responsabili è un ruolo che è fondamentale e importantissimo, sono tantissimi i compiti che hanno i responsabili locali, e dalla verifica alla completezza delle schede ricevute, a contatti per riuscire a chiarire le cose e completare i dati, per i follow up per le situazioni più importanti, gravi, dove c'è qualche cosa di realmente interessante, ovviamente nei casi di morte, l'inserimento e la codifica delle schede, l'informazione, lo stimolo e la formazione, questo è importante. Il ruolo fondamentale, ma mi sembra che anche i progetti che sono stati presentati e messi in campo su questo punto mi sembra che convergano, sull'importanza del ruolo della formazione.

Vi faccio vedere una piccola esperienza fatta in un'USL a noi vicina, quella di Legnago, dove il Servizio Farmaceutico Territoriale, le colleghe Brasola e Pinato hanno portato avanti con una disponibilità della Direzione Sanitaria a collaborare, un intervento mirato di formazione su medici ospedalieri, infermieri e medici di medicina generale, il tutto è partito nel 2005, guardate come in pochissimo tempo ha portato questa USL ad avere il tasso di segnalazione più elevato nel Veneto, 750 segnalazioni per milione di abitante,

ampiamente superiore al famoso gold standard.

Soprattutto, anche con un coinvolgimento di varie figure professionali, è aumentato il tasso di segnalazione dei Medici di Medicina Generale, la colonna azzurra, dei Medici Ospedalieri, ma anche si sono aggiunti per esempio degli Infermieri, facendo degli specifici progetti, e adesso ne porteranno avanti un altro con un ECM di formazione sul campo che coinvolgerà le Caposale proprio con lo scopo di formare, perché gli interventi formativi anche se richiedono sforzo e tempo, però riescono a catturare nuovi segnalatori, hanno un impatto sul tasso di segnalazione e quindi sulle conoscenze.

I progetti nel campo della Farmacovigilanza, come abbiamo detto, sono un'opportunità per migliorare il sistema, però perché questo si realizzi è necessario che tutti i progetti abbiano il loro obiettivo di formare, non ci si può limitare a fare dei progetti limitati nel tempo che non abbiano questo obiettivo, non si può andare in un pronto soccorso a raccogliere le reazioni avverse da farmaci, poi dopo quando si smetterà le cose ritorneranno come prima, bisogna anche formare il personale che rimane per riuscire a coinvolgerlo nel sistema. Ma naturalmente è con l'impegno di tutti quanti, dai Responsabili locali, ai Centri Regionali, alle Regioni, all'AIFA che noi possiamo riuscire, la strada si è ben avviata, a migliorare il nostro sistema e a contribuire quindi finalmente anche noi a livello internazionale a quelle che sono le conoscenze importantissime sul farmaco.