

Farmacovigilanza: perché segnalare le reazioni avverse a farmaci e vaccini?

Maria Concetta Bilancio
Olivia Leoni

Definizione di Farmacovigilanza

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità la Farmacovigilanza è l'insieme delle attività che contribuiscono alla tutela della salute pubblica grazie a identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli eventi avversi correlati all'uso dei medicinali. Secondo la più recente definizione normativa (Regolamento UE N. 1235/2010, Direttiva 2010/84/UE), una reazione avversa da farmaco è una reazione nociva e non voluta conseguente all'uso di un farmaco, incluse le reazioni avverse dovute a sovradosaggio, uso improprio, abuso, errori medici, uso al di fuori delle condizioni autorizzate dagli Enti predisposti per patologia, popolazione o posologia (uso *off-label*) ed esposizione per motivi professionali¹.

Il principale strumento della Farmacovigilanza è la segnalazione "spontanea" delle sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini (*adverse drug reaction* - ADR), ossia la descrizione degli eventi medici osservati in seguito all'uso di un medicinale (farmaco/

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia (CRFV), Milano, olivia_leoni@regione.lombardia.it

vaccino) che tuttavia non sono necessariamente correlati o provocati dal medicinale stesso. Essa contribuisce alla valutazione continua del profilo rischio-beneficio di un medicinale nelle reali condizioni di impiego. Infatti, è noto che le sperimentazioni cliniche *pre-marketing* sono effettuate in condizioni "ideali", cioè su soggetti selezionati poco rappresentativi della popolazione generale che sarà esposta al trattamento dopo la commercializzazione. Inoltre, la limitata durata delle sperimentazioni cliniche spesso non è sufficiente a individuare ADR tardive o correlate a un'assunzione cronica del medicinale.

La Farmacovigilanza in Italia

Il sistema italiano di Farmacovigilanza si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette ADR effettuate da operatori sanitari e cittadini. L'AIFA, in stretta collaborazione con i Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV), coordina il monitoraggio e la valutazione continua dei dati di sicurezza sui medicinali

in base ai quali, in accordo con l'Agenzia europea dei medicinali (EMA), può adottare decisioni regolatorie quali per esempio ritiro o sospensione dal commercio del medicinale, modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Oltre a coordinare le attività di segnalazione "spontanea", l'AIFA promuove e finanzia progetti di Farmacovigilanza "attiva" sul territorio nazionale, d'intesa con le Regioni e i CRFV, che coinvolgono diversi attori del "sistema salute" con lo scopo di aumentare le conoscenze su sicurezza e uso appropriato dei medicinali. I progetti realizzati in Lombardia a partire dal 2007 hanno cercato di coniugare l'esigenza di stimolare la segnalazione delle ADR con la valutazione, tra pari, dell'appropriatezza degli interventi terapeutici, sviluppando argomenti che hanno spaziato dalla Farmacovigilanza propriamente detta, all'appropriatezza d'uso dei medicinali, al rischio clinico. Il taglio dei progetti è in questo senso innovativo e salda una separazione tra Farmacologia e pratica clinica, determinando effetti di miglioramento non solo sul sistema di Farmacovigilanza ma anche sull'intero percorso di presa in carico assistenziale dei pazienti. Tra queste ricadute ricordiamo: la maggiore sensibilizzazione al rischio di ADR, la creazione di una "rete collaborativa" tra clinici e diversi operatori coinvolti nei percorsi di prevenzione, diagnosi e terapia inerenti patologie iatrogene (per esempio, gravi lesioni cutanee) o *setting* assistenziali specifici (come Pronto Soccorso) o sottopopolazioni fragili (età pediatrica e anziana); la formazione di personale adde- to alla Farmacovigilanza quali i *monitor* di progetto. La Tabella 1 sintetizza i progetti di Farmacovigilanza attivi in Lombardia, finanziati con fondi 2012-2014, cui partecipa la quasi totalità degli Enti sanitari lombardi coordinati da un Ente capofila.

Perché è importante segnalare?

Le segnalazioni spontanee di sospette ADR, provenienti dall'ampio contesto di utilizzo dei medicinali nella pratica clinica, costituiscono la principale fonte di informazioni per rilevare un potenziale segnale di allarme sulla sicurezza del prodotto, vale a dire "un'informazione che suggerisce una nuova potenziale associazione causale, o un nuovo aspetto di una associazione nota tra un medicinale e un evento o gruppo di eventi, che è ritenuta essere sufficientemente possibile da giustificare ulteriori approfondimenti". Poiché la segnalazione deriva da un "sospetto" di correlazione (non è mai richiesta la certezza!), sono necessarie successive valutazioni dei dati con metodi standard: la singola segnalazione viene validata dal Responsabile Locale di Farmacovigilanza dell'Ente sanitario di riferimento (RLFV) per completezza, congruità dei dati e attribuzione di codifiche nell'inserimento nella RNF, mentre il rapporto di causalità medicinale-evento viene definito dal CRFV (con algoritmi specifici). Successivamente, i potenziali segnali di sicurezza vengono analizzati ogni semestre da AIFA insieme ai CRFV valutando i dati della RNF sia in termini quantitativi (secondo un criterio di disproporzionalità degli eventi rispetto all'atteso) sia qualitativi sui singoli casi (*case by case*). La *signal detection* rappresenta la fase iniziale del processo di *signal management*² che può portare all'adozione di misure regolatorie a livello europeo.

Il CRFV lombardo ha collaborato attivamente all'individuazione di numerosi segnali, alcuni identificabili come "nuovi" (per esempio, osteonecrosi della mandibola da bifosfonati, ipomagnesiemia e impotenza da inibitori di pompa protonica) altri già noti e conseguenti a uso inappropriato (per esempio, per sovradosaggio le ADR neurologiche e cardiache da oxatamide in età pediatrica, le ADR

TIPOLOGIA PROGETTO	TITOLO PROGETTO	ENTE CAPOFILA
Progetti regionali	<i>Bioreward</i>	Monitoraggio di sicurezza ed efficacia di biosimilari e altri farmaci non bio-equivalenti (ASST Santi Paolo e Carlo, Milano); prevenzione del rischio di interazioni farmacologiche in politerapia (ATS Brianza, Monza); implementazione della Raccomandazione ministeriale sulla riconciliazione terapeutica nei percorsi di cura ospedalieri (ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano); sclerosi multipla (ASST Spedali Civili di Brescia)
	<i>Professione WEB Reporter</i>	Promozione della segnalazione <i>web-based</i> di ADR e dell'aderenza al trattamento attraverso le farmacie territoriali (ATS Insubria, Varese)
	<i>Cronicità Si Cura</i>	Implementazione della sicurezza e della appropriatezza nei percorsi terapeutici in una popolazione ad alto rischio (ASST Melegnano-Martesana, Melegnano - MI)
Progetti multiregionali con Lombardia capofila	<i>MEAP 3.0</i>	Integrazione ospedale-territorio nelle popolazioni a rischio (ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano)
	<i>FARVIGRAL</i>	Farmaci in gravidanza e allattamento (ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo)
	<i>FARO</i>	Farmacovigilanza in ospedale (ASST Spedali Civili di Brescia, ASST Vimercate, Monza-Brianza)
	<i>GRESIF</i>	Gravi reazioni sistemiche da ipersensibilità a farmaci (ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano)
Progetti multiregionali con Lombardia partecipante	<i>CESIT</i>	Valutazione comparativa di efficacia e sicurezza dei farmaci immunosoppressori nei pazienti trapiantati (CRFV)
	<i>VALORE</i>	Valutazione <i>post-marketing</i> del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici <i>originator</i> e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica e oncematologica (CRFV)
	<i>Vigifarmacovax</i>	Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino (per CRFV: ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano)

Tabella 1. Sintesi dei progetti di Farmacovigilanza attivi in Regione Lombardia (fondi di finanziamento: 2012-2014).

ematologiche da methotrexate negli adulti). È importante rivalutare periodicamente con dati aggiornati anche segnali già noti, in quanto ciò consente di aggiornare il profilo di sicurezza anche rispetto ad altri medicinali della stessa classe terapeutica o di classi con il medesimo uso clinico, di individuare condizioni predisponenti, popolazioni a maggior rischio, meccanismi di insorgenza, e di sensibilizzare operatori sanitari e popolazione generale a mantenere elevata nel tempo la percezione di un rischio conosciuto oltre che a impiegare il prodotto in modo appropriato.

Alcuni richiami sulle modalità di segnalazione

Come evidenziato nei paragrafi precedenti, il sistema di Farmacovigilanza coinvolge a diversi livelli tutta la Comunità: cittadini, pazienti, medici, altri operatori sanitari (farmacisti, infermieri, etc.), aziende farmaceutiche, Istituzioni.

La segnalazione può essere effettuata sia da cittadini che da operatori sanitari secondo modalità e tempistiche riassunte di seguito. Per approfondimenti si rimanda al sito istituzionale di AIFA³.

Le modalità di segnalazione sono: direttamente *online* sul sito VigiFarmaco (www.vigifarmaco.it) seguendo la procedura guidata compilando la scheda di segnalazione (diversa per operatore sanitario e per cittadino) reperibile sul sito di AIFA⁴, da inviare al RLFV della struttura sanitaria di appartenenza via e-mail o fax.

La segnalazione viene quindi registrata e/o validata dal RLFV nella RNF, che a sua volta è connessa alla banca dati europea EudraVigilance dell'EMA.

Affinché la segnalazione possa essere considerata valida per consentire al CRFV di attribuire un nesso di causalità, è necessario che sia compilata con almeno quattro requisiti mi-

nimi, cioè la presenza di: un segnalatore identificabile, un paziente, una reazione avversa e un farmaco sospetto.

Il Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015 ha ribadito le tempistiche della segnalazione⁵:

- ▶ entro 2 giorni da quando il medico o l'operatore sanitario ne viene a conoscenza;
- ▶ 36 ore in caso di ADR da medicinali di origine biologica (inclusi i vaccini).

Farmacovigilanza ed emergenza COVID-19

Il 27 dicembre 2020 ha avuto inizio in Italia la campagna vaccinale contro il COVID-19 e si è avviata contestualmente la segnalazione di sospette ADR a tali vaccini, da parte sia di operatori sanitari sia di cittadini, che al momento rappresentano circa il 27% dei segnalatori totali. L'elevata partecipazione al sistema di Farmacovigilanza sulla tematica ha portato nel 2021 a un aumento del numero totale di segnalazioni rispetto agli anni precedenti, di cui l'83% per sospetti eventi da vaccini mentre la quota restante da farmaci (Figura 1). La Lombardia contribuisce con 26.348 segnalazioni (di cui l'80% da vaccino), collocandosi in valore assoluto al primo posto in Italia per numero di segnalazioni (il 16% sul totale delle italiane).

L'informazione in Farmacovigilanza: note informative importanti e report di sicurezza

L'AIFA, anche in collaborazione e per il tramite dei CRFV, garantisce un'informazione indipendente sulla sicurezza dei medicinali attraverso diversi strumenti, tra cui le note informative importanti e i *report* periodici di sicurezza.

Le prime sono comunicazioni tempestive concordate con EMA, indirizzate agli operatori sanitari, inerenti al profilo di sicurezza di

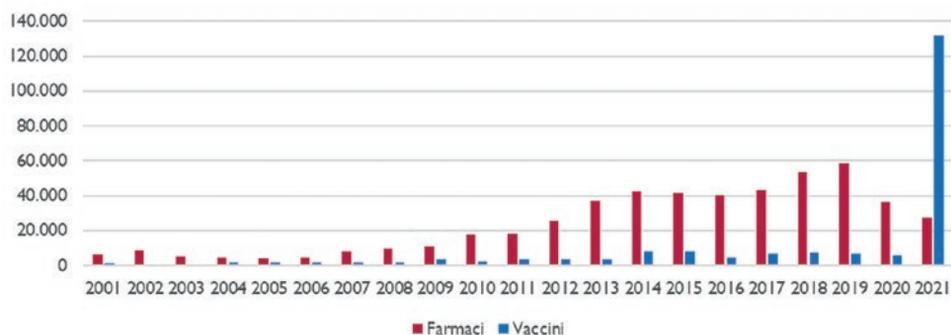


Figura 1. Andamento delle segnalazioni di sospetta ADR in Italia registrate nella RNF dal 2001 al 2021, divise per farmaci e vaccini.

farmaci o vaccini: nuove ADR, popolazioni a rischio, raccomandazioni e precauzioni d'uso, etc.

I *report* periodici sono redatti da AIFA in collaborazione con i CRFV e illustrano i dati di segnalazione e i risultati delle analisi di associazione medicinale-evento.

È di recente pubblicazione il *Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 (27/12/2020 - 26/12/2021)* di AIFA, che riporta un tasso di segnalazione complessivo di 109 ogni 100.000 dosi con prevalenza di eventi non gravi (83%) come febbre, stanchezza, cefalea, dolori muscolari o articolari, dolore in sede di iniezione⁶.

A livello regionale il CRFV della Lombardia pubblica *report* periodici sulle segnalazioni di sospette ADR a farmaci e vaccini inserite nella RNF dalle strutture sanitarie, che rivelano in genere andamenti analoghi a quelli nazionali e un elevato livello di partecipazione al sistema di Farmacovigilanza, soprattutto grazie all'attività di supporto effettuata nelle strutture dai RLFV e anche attraverso la partecipazione a progetti di Farmacovigilanza.

In conclusione, ribadiamo agli operatori sanitari e all'intera Comunità quanto sia importante partecipare al sistema di segnalazione quale strumento imprescindibile per identificare e prevenire gli effetti avversi a

medicinali tutelando la salute pubblica. La compilazione della scheda in modo quanto più completo e coerente rappresenta la base del sistema: non è un mero assolvimento burocratico avulso da contenuti tecnico-scientifici e da ricadute nella pratica clinica anche una singola "buona" segnalazione può rappresentare la base di un segnale di allarme!

Bibliografia

- 1) Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Farmacovigilanza*. <https://www.aifa.gov.it/farmacovigilanza1>
- 2) Heads of Medicines Agencies (HMA), European Medicines Agency (EMA). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module IX – Signal management (Rev 1)*. 9 October 2017.
- 3) Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *FAQ per la gestione delle segnalazioni nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza*. Aggiornamento marzo 2021.
- 4) Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Moduli di segnalazione di reazioni avverse*. <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>
- 5) Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Farmacovigilanza: normativa*. <https://www.aifa.gov.it/normativa-di-riferimento-farmacovigilanza>
- 6) Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19, 27/12/2020 - 26/12/2021*. Febbraio 2022.