

INDICE

Abbreviazioni	1
Abstract	2
1. Introduzione	3
1.1 La farmacovigilanza tra passato e presente	3
1.2 Le reazioni avverse a farmaci (ADR)	6
1.2.1 Classificazione	6
1.2.2 Costi socio-economici	7
1.3 Monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci in Italia	8
1.4 Ricerca Field: questionario “Uno sguardo alla Farmacovigilanza”	12
2. Strumenti di segnalazione	17
2.1 Scheda cartacea	17
2.2 Scheda elettronica	20
3. Comunicazione della gestione del rischio	26
3.1 Comunicazione scritta	26
3.1.1 Funzione del Foglietto Illustrativo	26
3.1.2 Perché bugiardino?	27
3.1.3 Criticità del Foglietto Illustrativo	27
3.1.4 Miglioramenti al Foglietto Illustrativo	29
3.1.5 Il cittadino al centro	33
3.2 Comunicazione verbale	36
3.2.1 Comunicazione medico-paziente	36
4. Progetti Regionali sulla Farmacovigilanza	40
4.1 Varie tipologie di segnalazione delle reazioni avverse	40
4.2 Analisi dei dati di segnalazione in Italia: riferimento all’introduzione di Progetti Regionali	43
4.3 Progetti Regionali Italiani di maggiore rilevanza per la sicurezza del cittadino	48
5. Il ruolo del Web nel processo di segnalazione	51
6. Mobile App “Farmacovigilanza for You”	61
7. Conclusioni	67
8. Ricerca Field: Interviste ai responsabili di Farmacovigilanza	68

8.1 Dott. Vincenzo Urso	69
8.2 Dott. Aldo Fiore Bellomusto	72
8.3 Dott. Marco Mazzucchelli	74
8.4 Dott.ssa Michela Santoro	78
8.5 Dott.ssa Lucrezia Magistro	80
8.6 Dott. Fabio Scaramellino	82
Ringraziamenti	83
Bibliografia	84

ABBREVIAZIONI

FV	Farmacovigilanza
ADR	Adverse Drug Reaction
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ASF	Azienda Sanitaria di Firenze
CRFV	Centri Regionali di Farmacovigilanza
CUF	Commissione Unica del Farmaco
DEI	Database Effetti Indesiderati
DPR	Decreto del Presidente della Repubblica
DSCSA	Drug Supply Chain Security Act
ECM	Evoluzione Continua in Medicina
PS	Pronto Soccorso
ADE	Adverse Drug Event
FV4U	Farmacovigilanza For You
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicines
EV	EudraVigilance
FAD	Formazione A Distanza
FANS	Farmaci Anti-Infiammatori Non Steroidei
FD	Fito Database
FDA	Food and Drug Administration
FI	Foglietti Illustrativi
FIMMG	Federazione Italiana Medici di Medicina Generale
GTIN	Global Trade Item Number
GVP	Good PharmacoVigilance Practices
ISS	Istituto Superiore di Sanità
PRAC	Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
UMC	Uppsala Monitoring Center
WHO	World Health Organization

ABSTRACT

La Farmacovigilanza rappresenta un utile strumento per garantire un migliore e corretto utilizzo dei farmaci attraverso il monitoraggio delle reazioni avverse, al fine di ridurre l'incidenza e tutelare la salute della popolazione.

Grazie al recepimento e all'attuazione delle normative europee, dal 2012 l'Italia ha raggiunto e superato di gran lunga il numero di 300 segnalazioni per milione di abitanti, valore definito dal WHO come il "gold standard" per un sistema di Farmacovigilanza efficiente. E' stata, infatti, dedicata particolare attenzione alle attività volte a garantire una maggiore trasparenza e tempestività delle informazioni di Farmacovigilanza, così da poter mettere in atto misure che consentano in tempi rapidi l'identificazione, la valutazione, l'azione e la comunicazione dei rischi dei medicinali durante il loro intero ciclo di vita. Ciononostante, miglioramenti più incisivi sono necessari al fine di diffondere maggiormente la conoscenza della FV, principalmente tra la popolazione comune e sensibilizzare quest'ultima alla segnalazione di eventi avversi.

Obiettivo del Project Work è quello di definire le criticità del sistema di Farmacovigilanza in Italia, tramite l'analisi della sua evoluzione dagli anni '60 ad oggi, con particolare attenzione alle fasi che hanno permesso un maggiore coinvolgimento del cittadino.

L'indagine è partita dall'analisi delle schede di segnalazione, sia cartacea che digitale, e dei decreti che hanno consentito una loro semplificazione e chiarezza, al fine di favorirne la comprensione da parte di tutti gli attori della FV, con particolare attenzione ai cittadini, fondamentali affinché il macchinario delle segnalazioni possa attivarsi e concludersi in maniera efficace. E' quindi necessaria una buona comunicazione rivolta alla popolazione che, in primis, informi sull'esistenza della Farmacovigilanza, ma anche dei possibili rischi legati all'assunzione dei farmaci e sulla possibilità di segnalarli. L'attenzione è stata focalizzata sul foglietto illustrativo, metodo di comunicazione scritta attraverso cui avviene l'informazione sui rischi di un farmaco, e sulla comunicazione verbale tra il medico ed il paziente, al fine di prevenire le reazioni avverse a farmaci causate da una non corretta modalità di assunzione. Inoltre, è stato condotto uno studio sui Progetti di Farmacovigilanza attivati dai Centri Regionali di Farmacovigilanza, AIFA e aziende farmaceutiche, in collaborazione con Università Italiane e Centri Nazionali di Ricerca, che ha evidenziato la carenza di progetti dedicati all'informazione del cittadino e alla sua educazione al processo di segnalazione.

Infine, in un contesto sempre più dominato dalla tecnologia, è stata inevitabile la valutazione dell'impatto che i vari canali di comunicazione, quali digital e media, hanno sulla diffusione della Farmacovigilanza e quanto possano divenire strumento cardine per una maggiore sensibilizzazione del cittadino.

1. INTRODUZIONE

1.1 La Farmacovigilanza tra passato e presente

Il termine Farmacovigilanza (FV) fu proposto nella metà degli anni '70 da un gruppo di farmacologi e tossicologi francesi che si occupava di valutare i rischi degli effetti indesiderati associati ai trattamenti farmacologici [1]. Oggigiorno, con il termine FV si intende un complesso di attività finalizzate ad assicurare un rapporto rischio/beneficio, legato all'utilizzo dei farmaci in commercio, che sia sempre favorevole alla popolazione, attraverso la continua raccolta, gestione ed analisi di tutte le segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci (Adverse Drug Reaction ADR). Infatti, la FV si basa sul presupposto che nessun farmaco o principio attivo sia sicuro in modo assoluto ma può essere considerato tale se gli effetti indesiderati correlati alla sua assunzione sono accettabili. Nonostante le sperimentazioni cliniche per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un farmaco forniscano un buon livello di garanzia riguardo alla loro efficacia e sicurezza, il ritiro di un farmaco dopo la commercializzazione non è poi così raro. Negli ultimi 40 anni, circa 150 farmaci sono stati ritirati nei Paesi industrializzati dopo aver ottenuto l'AIC e l'intervallo di tempo tra l'AIC ed il ritiro è estremamente variabile, con un minimo di 4 mesi ad un massimo di 41 anni [2]. Difatti, la sperimentazione clinica non può fornire un'esatta riproduzione delle condizioni reali in considerazione del fatto che **i**) i tempi di trattamento sono brevi rispetto alla reale pratica clinica, **ii**) il profilo di sicurezza di un farmaco non è statico e può variare, ad esempio, in base all'uso di altre sostanze e/o cibi e bevande non previsti durante la sperimentazione e **iii**) la selezione degli individui esclude, spesso, bambini, anziani e donne in gravidanza.

I primi passi verso la nascita di un sistema capillare e normato di FV furono necessari in seguito al cosiddetto "disastro del Talidomide" [3]. Nel 1975 il Talidomide, prodotto in Germania e distribuito in Paesi anche extraeuropei, venne prescritto alle donne in gravidanza per alleviare le nausee mattutine, ma il suo assorbimento da parte del feto provocò la nascita di migliaia di bambini con malformazione agli arti. Prima del ritiro del farmaco dal commercio trascorsero quattro anni, cinque in Italia, e la principale causa di questo ritardo fu la mancanza di un'efficace apparato di monitoraggio e valutazione del nesso di causalità tra il farmaco e le malformazioni dei neonati, riscontrabili nella quasi totalità dei casi di trattamento della mADRe [4]. Come conseguenza, la World Health Organization (WHO) indusse gli Stati membri, tra cui l'Italia, ad istituire con urgenza reti nazionali di monitoraggio delle ADRs che potessero convergere in un sistema internazionale gestito dal WHO, chiamato Who Research Center for International Monitoring for Adverse Reactions to Drugs, sulla falsa riga di un sistema già preesistente in America e gestito dalla Food and Drug Administration (FDA). Nel 1978 tale sistema internazionale fu chiamato Who Collaborating Center for International Drug Monitoring, conosciuto come Uppsala Monitoring

Center (UMC), tuttora snodo universale della FV [5]. Attualmente, il Centro di Uppsala si occupa della gestione di VigiBase®, una banca dati di segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini, accertate o presunte, raccolte negli Stati membri da quasi mezzo secolo e che è in costante aggiornamento [6].

L'Italia, nonostante avesse già iniziato ad interessarsi all'analisi delle reazioni avverse a farmaci, al momento dell'adesione al Programma internazionale di segnalazione di ADRs non era in possesso di un sistema giuridico di sorveglianza post-marketing dei farmaci. Difatti all'epoca esistevano solo tre circolari del Ministero della Sanità relative all'ambito della FV: **i)** la circolare n. 7 del 16 gennaio 1965, che invitava i medici ospedalieri a comunicare tempestivamente al Ministero stesso qualsiasi effetto tossico osservato durante il trattamento con farmaci, soprattutto se di recente introduzione, **ii)** l'art. 1 della legge 7 agosto 1973, n. 519, che inseriva tra i compiti dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) l'accertamento della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo e **iii)** la legge 883/1978 ad opera del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che favoriva lo sviluppo di "una disciplina della sperimentazione, produzione, immissione in commercio e distribuzione dei farmaci e dell'informazione scientifica sugli stessi, diretta ad assicurare l'efficacia terapeutica, la non nocività e la economicità del prodotto". Le circolari però, in assenza di sanzioni in caso di inadempienza, non vennero prese in seria considerazione [7]. Soltanto con il Decreto Ministeriale 20-3-80 del 20 marzo 1980 si osservò una reale e concreta presa di coscienza sull'importanza della FV. Il decreto era rivolto alle industrie farmaceutiche titolari di AIC e le obbligava a trasmettere al Ministero della Sanità un rapporto informativo periodico contenente «la specificazione della natura e della frequenza degli eventuali effetti tossici e secondari, sia locali che generali, conseguenti o comunque correlabili all'impiego di un farmaco, di cui i responsabili dell'impresa fossero venuti a conoscenza per diretta comunicazione della classe medica o per il tramite degli informatori scientifici o in qualunque altro modo» (art. 2) [8]. In mancanza di adempimenti ci sarebbe stata come sanzione la revoca dell'AIC. Unico problema del decreto era il limite temporale dell'invio del report, in quanto esso era obbligatorio solo per i primi 5 anni successivi all'immissione in commercio del farmaco, vincolo che fu abolito dal D.M. del 28 luglio 1984. Successivamente, attraverso un altro decreto del Ministero della Sanità, datato 23 giugno 1981, anche i medici furono obbligati a compilare le schede di segnalazione delle reazioni indesiderate connesse all'utilizzo di farmaci [7]. Finalmente, con la legge 531/1987 il termine "Farmacovigilanza" fece la sua comparsa nella legislazione italiana: l'art. 9, comma 1, teneva infatti a precisare che i medicinali sarebbero stati «sottoposti a farmacovigilanza secondo le disposizioni del presente articolo». La legge, inoltre, introdusse in Italia, prima che negli altri Paesi europei, la prassi della segnalazione spontanea da

parte dei cittadini senza l'intermediazione degli operatori sanitari [9]. Il sistema così normato comportò un numero elevatissimo di schede e rapporti redatti dai titolari di AIC, operatori sanitari e cittadini, facendo nascere il bisogno di un organo che si occupasse della gestione e raccolta delle stesse e del loro invio all'Umc. Per tali ragioni, nel 1993 con il Decreto legislativo n. 266 venne istituita la Commissione Unica del Farmaco (CUF) [7].

Nello stesso anno, la Comunità europea, che fino a quel momento si era concentrata maggiormente sulle normative riguardanti la sicurezza dei farmaci prima dell'AIC, intervenne specificamente sulla fase successiva all'ottenimento dell'AIC attraverso la direttiva n. 39 del 14 giugno e il regolamento n. 2309 del 22 luglio. Nello specifico, la direttiva n. 93/39/Cee stabilì, senza margini di equivoco, che «gli Stati membri istituissero un sistema di FV allo scopo di raccogliere informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali, in particolare per quanto riguarda gli effetti collaterali negativi dei medicinali per l'uomo» (art. 29-*bis*); rese inoltre obbligatoria la figura di un responsabile di FV per ciascuna società farmaceutica, al fine di assicurasse la continuità del flusso informativo tra impresa e consumatori e redigere un rapporto dettagliato sui presunti effetti collaterali registrati, da inviare alle autorità competenti (art. 29-*quinquies*). Si stabilì poi che gli Stati membri facessero pervenire «tutti i casi di presunti gravi effetti collaterali negativi» all' European Agency for the Evaluation of Medicines (EMEA), istituito a Londra nel 1995 [10]. EMEA, semplificata poi ad European Medicine Agency (EMA), attraverso il regolamento n. 726/2004/Ce, fu difatti incaricata di coordinare la sorveglianza dei medicinali autorizzati e di garantire un uso sicuro ed efficace degli stessi attraverso l'organizzazione e la libera consultazione di una banca dati di tutti gli effetti collaterali dei medicinali in questione. La banca dati necessariamente informatizzata, sarebbe stata alimentata dalle autorità competenti degli Stati membri. Venne chiamata EudraVigilance (EV) e fu lanciata in via sperimentale nel 2001.

Nello stesso anno in Italia, dove il servizio di FV era stato affidato alla Direzione generale per la valutazione dei medicinali e per la FV (che si avvaleva nell'esercizio delle sue funzioni dell'aiuto dell'Istituto Superiore di Sanità, della Commissione Unica del Farmaco, del Consiglio Superiore di Sanità, delle Regioni, delle Unità sanitarie locali, delle aziende ospedaliere, dei medici di medicina generale, delle farmacie, delle associazioni di consumatori, delle aziende produttrici e degli informatori scientifici dei farmaci) nasceva la prima banca dati italiana dal nome Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) [11]. In questo modo, i diversi protagonisti della FV in Italia, insieme alle aziende farmaceutiche, instaurarono un dialogo permanente e più rapido. Successivamente, il d.lgs. 8 aprile 2003, n. 95 definì ufficialmente che **i**) le Regioni avevano la possibilità di avvalersi di appositi Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) con personale formato e retribuito e **ii**) che tutte le strutture sanitarie fossero dotate di un responsabile di FV. Inoltre, con il d.lgs. 30 settembre

2003, n. 269, tutte le funzioni attinenti al settore farmaceutico vennero affidate all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) al fine di garantirne l'unitarietà. Tra le diverse responsabilità di AIFA ritroviamo il controllo della spesa farmaceutica, la contrattazione dei prezzi dei prodotti rimborsati dal SSN, l'autorizzazione decentrata all'immissione in commercio dei farmaci e la vigilanza sui medicinali dopo la loro commercializzazione. Successivamente, con il d.lgs. 219/2006, considerato come un "testo unico del medicinale", dato che raccoglie tutte i decreti, le leggi e i regolamenti relativi alla farmaceutica legiferati nel corso degli anni [12], l'AIFA ha acquisito il potere di **i)** vietare la vendita di un medicinale o di disporre il ritiro dal commercio, anche limitatamente a singoli lotti, nel momento in cui risulti nocivo e di **ii)** organizzare riunioni periodiche con i responsabili di FV regionali al fine di definire le modalità operative attraverso le quali garantire la sicurezza dei farmaci [7].

In Europa nel 2010, nonostante il potenziamento dell'EMA con l'istituzione al suo interno del Comitato per i medicinali per uso umano (Chmp), incaricato di formulare i pareri dell'Agenzia su qualsiasi questione riguardante la valutazione dei medicinali destinati all'uomo, Consiglio e Parlamento europeo hanno deciso di affinare ulteriormente la regolamentazione della FV attraverso la direttiva n. 2010/84 e il regolamento n. 1235/2010. Tra le modifiche apportate, quelle di maggiore rilevanza riguardano **i)** l'ampliamento del concetto di "reazione avversa" che include qualsiasi reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale secondo i termini dell'AIC ma anche agli errori terapeutici, all'uso improprio, all'abuso e agli usi non conformi; **ii)** la visione del cittadino come soggetto attivo della FV con la facoltà di effettuare la segnalazione di ADR senza l'intermediazione dei medici (facoltà che in Italia esisteva già a partire dal d.l. 443 del 1987); **iii)** il rafforzamento delle procedure di registrazione e comunicazione delle segnalazioni di ADRs e l'elaborazione di una procedura d'emergenza per il caso di dubbio fondato circa la sicurezza; **iv)** l'istituzione del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Prac), interno ad EMA, con la funzione di elaborare i pareri relativi alla gestione dei rischi derivanti dall'uso dei medicinali. Sia la direttiva n. 2010/84 che il regolamento n. 1235/2010 sono divenuti operativi solo il 21 luglio 2012 ma in Italia sono stati recepiti attraverso il Decreto 30 Aprile 2015 [7].

1.2 Le reazioni avverse a farmaci (ADR)

1.2.1 Classificazione

Nel corso degli anni le classificazioni proposte per le ADRs sono state diverse. Nel 1958, Wayne le classificò in prevedibili e non, mentre nel 1973 Levine le distinse in dose dipendente e non dipendente, acute, subacute e croniche [13;14]. Successivamente, su proposta di Rawlins e

Thompson, sono state classificate in: reazioni di tipo A (Augmented), reazioni avverse di tipo B (Bizzarre), reazioni di tipo C (Chronic), reazioni di tipo D (Delayed), reazioni di tipo E (End of use) e reazioni di tipo F (Failure) [15].

- Reazioni di tipo A dose-dipendenti, prevedibili in funzione delle caratteristiche del farmaco. Reazioni comuni, prevedibili e quindi evitabili, generalmente già note prima dell'AIC perché facilmente riproducibili durante le sperimentazioni cliniche. Raramente mettono in pericolo la vita del paziente e sono, in genere, dovute ad un'estensione dell'azione farmacologica.
- Reazioni avverse di tipo B, dose-indipendenti ed imprevedibili. Reazioni difficili da identificare prima dell'AIC, spesso gravi (ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione, pericolo di vita, decesso, invalidità grave o permanente, anomalie congenite/deficit del neonato) e non dovute ad un'estensione dell'azione farmacologica. Risultano imprevedibili perché spesso di natura allergica o immunologica. In questi casi, oltre alla sospensione immediata del farmaco, si rende necessario evitarne la somministrazione in futuro [16].

Successivamente, al fine di considerare anche quelle reazioni che dipendono dal tempo di esposizione al farmaco, la classificazione è stata estesa includendo [17]:

- Reazioni di tipo C (Chronic). Reazioni croniche, dose e tempo dipendenti. Necessitano di svariati anni per essere messe in evidenza. Esse sono spesso intrattabili, ma se note possono essere prevenute.
- Reazioni di tipo D (Delayed). Reazioni che hanno un'insorgenza ritardata rispetto alla terapia farmacologica.
- Reazioni di tipo E (End of use). Reazioni che compaiono subito dopo la sospensione di un farmaco e scompaiono, in genere, con la risomministrazione del farmaco, seguita da una sospensione graduale.
- Reazioni di tipo F (Failure). Reazioni da insuccesso terapeutico, spesso dovute ad interazioni con altri farmaci.

Questa classificazione però è basata solo sulle proprietà del farmaco senza tener conto del decorso temporale della reazione avversa, nonché della suscettibilità individuale. Per tali ragioni, Aronson e Fermer hanno proposto una ulteriore classificazione, descritta come tridimensionale ed indicata con la sigla DoTS, che prende in considerazione per ogni ADR: Dose-dipendenza (Do), Tempo di insorgenza della reazione (T) e Suscettibilità del paziente (S) [18].

1.2.2 Costi socio economici

Le ADR incidono in maniera massiva sui costi dei Servizi Sanitari Nazionali in quanto causano, nei casi più gravi, un aumento del numero di ospedalizzazioni, il prolungamento della degenza ospedaliera ed indagini cliniche supplementari. Inoltre il non riconoscimento di una ADR comporta

la prescrizione di altri medicinali per riuscire ad alleviarne i sintomi, innescando così cascate di prescrizioni di farmaci.

Alcuni studi hanno rivelato che le ADRs quali febbre, emorragie, diarrea ed aritmia cardiaca rappresentano, in quest'ordine, il maggior peso economico in ambiente ospedaliero; esse sono causate principalmente da farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), agenti antibatterici, agenti anticoagulanti e agenti antineoplastici. Per un ospedale, i costi principali delle ADRs corrispondono a stipendi, beni usa e getta e farmaci; in alcuni Paesi è stato calcolato che il 15-20 % del budget ospedaliero viene speso per gestire tali complicazioni [19]. Oltre a questi costi diretti vanno considerati anche i costi indiretti per i pazienti che devono assentarsi dal lavoro e pagare un'assistenza laddove necessaria [20].

In Europa le ADRs sono causa di un numero considerevole di patologie e mortalità; è stato stimato, infatti, che circa il 5 % di tutti i ricoveri ospedalieri sono causati da ADRs, che il 5 % dei pazienti ospedalizzati sperimenta una ADR durante la permanenza in ospedale e che le ADR causano 197.000 morti ogni anno [21]. Tali stime sono state estrapolate da una meta-analisi di studi condotti in ospedali degli USA, data la mancanza di ricerche statistiche a livello europeo [22]. Recentemente, Bouvy et al. [23] hanno condotto uno studio epidemiologico delle ADRs in Europa, raccogliendo ed analizzando 47 articoli di studi osservazionali di ADRs verificatisi tra la popolazione europea dal 1 Gennaio del 2000 al 3 Settembre del 2014. I risultati hanno evidenziato che **i)** in 32 studi, condotti in 12 Paesi differenti, è stato riportato il ricovero di pazienti a causa di un ADR, corrispondente ad un tasso di incidenza del 3,6 %, **ii)** in 22 studi, condotti in 8 Paesi diversi, è stato riportato un evento di ADR durante il ricovero dei pazienti, corrispondente ad un'incidenza del 10,1 %, **iii)** in 5 studi è stata segnalata una ADR presso ambulatori, corrispondente ad un'incidenza dell'1 % e **iv)** in un solo studio è stato riportato un decesso in seguito ad ADR. L'analisi ha permesso anche di stimare che il tasso di ADRs fatali relative agli 83,8 milioni i pazienti che vengono ricoverati ogni anno in 31 Paesi europei è dello 0,05 %; ciò equivale a dire che, in Europa, circa 42.000 persone all'anno muoiono a causa di un ADR. Ad essi vanno aggiunti i decessi di ADRs non identificate che incrementano il numero fino a raggiungere i circa 190.000 di morti ogni anno. Lo studio però non ha permesso di analizzare le ADRs che si verificano al di fuori degli ambienti ospedalieri e che restano perlopiù sconosciute. E' necessario un'intensificazione di studi epidemiologici in ambito ambulatoriale per analizzare questo fenomeno la cui stima corrisponde a circa l'80 % delle ADR totali in Europa [23].

1.3 Monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci in Italia

Il rapporto più aggiornato relativo al monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci in Italia è stato rilasciato dall'UMC dell'WHO nel 2014 [24]. Le ADRs inserite nella RNF sono state 51.204 a cui

si aggiungono le 4.105 provenienti dalle aziende farmaceutiche. Ciò ha confermato il trend in crescita delle segnalazioni spontanee, con un incremento complessivo del 25 % rispetto al 2013. Con un tasso di segnalazione pari a 842 per milione di abitanti (Figura 1), l'Italia si colloca al decimo posto nella classifica tra i Paesi al Mondo con il più alto tasso di ADRs ed al quarto posto a livello europeo (Figura 2). Inoltre, le è stato riconosciuto il primo posto in quanto a qualità delle segnalazioni [25]. L'incremento delle ADRs si è osservato più per i vaccini (+125 %) che per i farmaci (+15 %) e ciò è spiegabile con l'attivazione di numerosi progetti di Farmacovigilanza attiva ad opera dei centri Regionali italiani rivolti a questa categoria di medicinali.

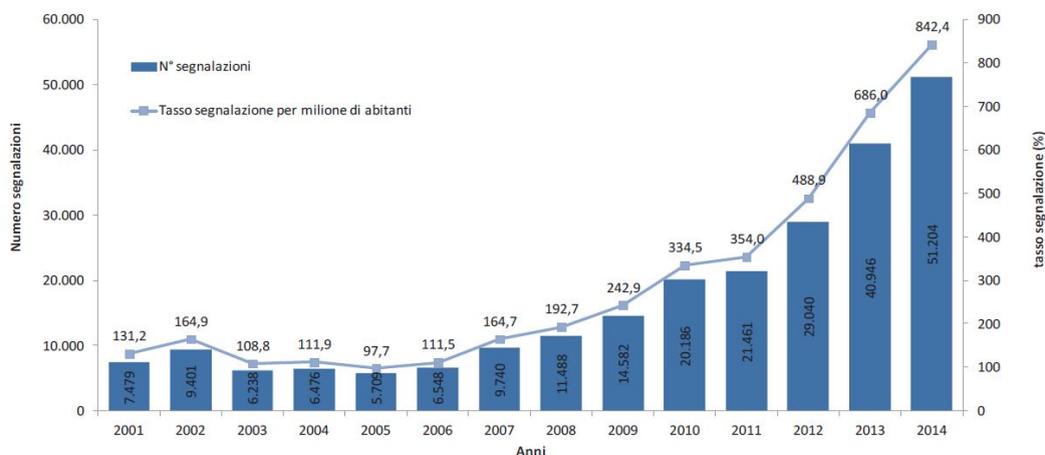


Figura 1. Numero e del tasso di segnalazione di ADRs per milione di abitanti dal 2001 al 2014 [24]

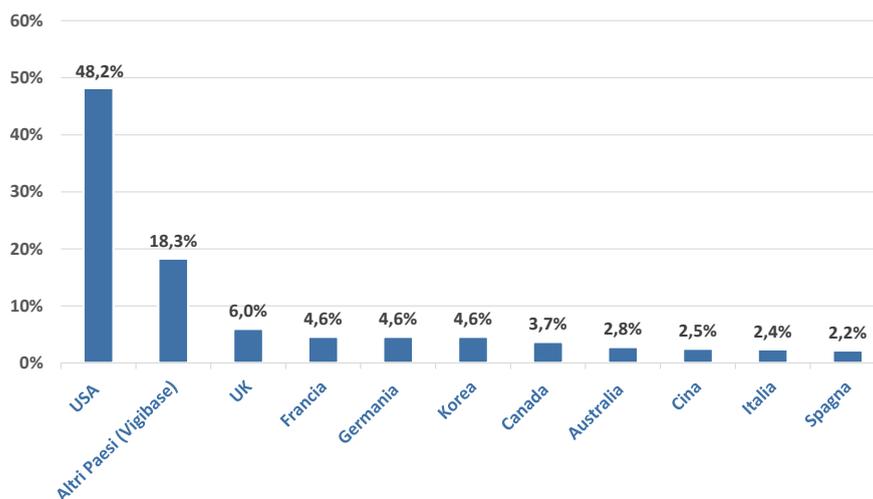


Figura 2. Numero di segnalazioni di ADRs inserite nel Database del WHO nel 2014 [24]

L'andamento nazionale positivo è dato però da realtà regionali molto diverse; rispetto al 2013 gli incrementi di segnalazione di ADRs maggiori si sono verificati nella Provincia autonoma di Trento (+386 %), Molise (+ 210 %), Sicilia (+ 168 %), Liguria (+ 133 %) e Veneto (+ 97 %). Il più alto numero assoluto di segnalazioni e relativo tasso di segnalazione si è verificato in Lombardia, Veneto e Toscana, che insieme rappresentano il 50 % di tutte le segnalazioni di ADRs del 2014. (Figura 3). Le uniche Regioni non interessate dalla crescita della FV sono state Valle d'Aosta (-34 %), Basilicata (-30 %), Puglia (-29 %), Piemonte (-13 %), Calabria (-4 %) ed Emilia Romagna (-1 %).

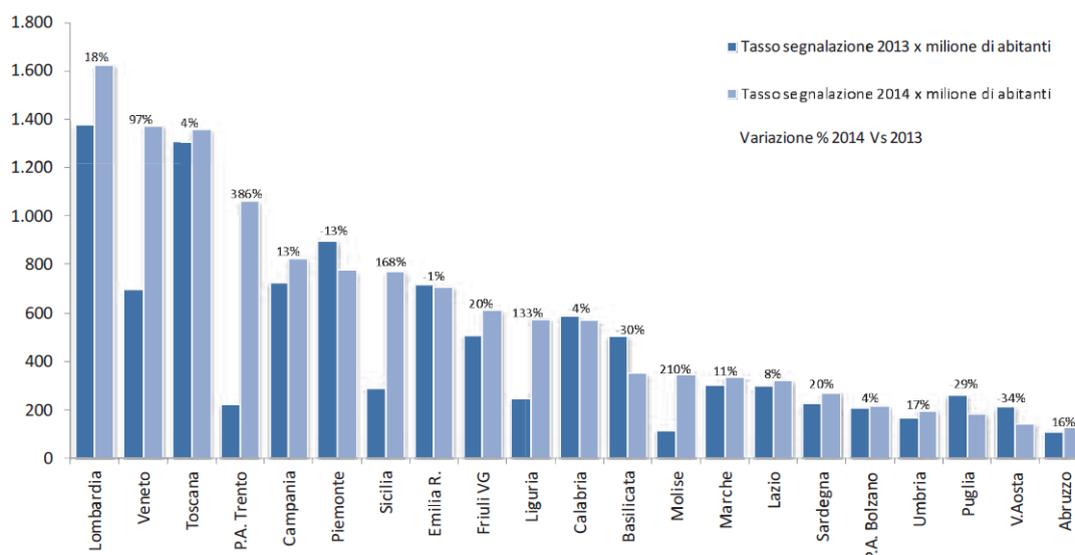


Figura 3. Tasso di segnalazione di ADRs per milione di abitanti in ciascuna Regione italiana e variazione percentuale negli anni 2013-2014 [24]

Come già verificatosi nel 2013, anche nel 2014 il 32 % delle segnalazioni è da ritenersi grave perché causa di ricovero ospedaliero o prolungamento dello stesso, mentre è stato osservato un incremento del 229 % delle segnalazioni di ADRs con gravità non definita provenienti principalmente da aziende farmaceutiche ed infermieri (Tabella 1).

Criterio gravità	2013		2014	
	N.	%	N.	%
Non Gravi	27.726	68%	33.283	65%
Gravità non definita	472	1%	1.555	3%
Gravi	12.748	31%	16.366	32%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	8.286	20,2%	9.534	18,6%
Altra condizione clinicamente rilevante	3.266	8,0%	5.552	10,8%
Pericolo di vita	786	1,9%	804	1,6%
Decesso	251	0,6%	276	0,5%
Invalità grave o permanente	152	0,4%	194	0,4%
Anomalie congenite/deficit del neonato	7	0,0%	6	0,0%
Totale	40.946	100%	51.204	100%

Tabella 1. Distribuzione delle segnalazioni (numero assoluto) per gravità negli anni 2013-2014 [24]

La classe di farmaci con il maggior numero di segnalazioni di ADRs è quella degli antineoplastici ed immunomodulatori (17 %), seguiti dai vaccini (14 %), dagli antimicrobici generali (13 %), del sistema nervoso centrale (12 %) e del sangue (11 %) (Tabella 2). L'aumento degli antineoplastici è dovuto, oltre che all'elevata tossicità di questi farmaci, anche all'introduzione di Registri di monitoraggio in cui gli operatori sanitari devono riportare tutti i dati clinici conseguenti alla terapia. L'incremento delle segnalazioni di ADRs di vaccini, invece, è dovuto all'attivazione di Progetti di FV attiva multiregionali.

ATC	Descrizione ATC	2013		2014		Δ % 14-13
		N.	%	N.	%	
L	Antineoplastici e immunomodulatori	7.328	16%	9.331	17%	27%
J07	Vaccini	3.577	8%	8.182	14%	129%
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	6.553	15%	7.380	13%	13%
N	Sistema nervoso centrale	6.379	14%	7.003	12%	10%
B	Sangue ed organi emopoietici	5.012	11%	6.463	11%	29%
C	Sistema cardiovascolare	4.223	9%	4.415	8%	5%
M	Sistema muscolo-scheletrico	3.193	7%	3.367	6%	5%
ATC non definito		2.720	6%	3.249	6%	19%
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	2.098	5%	2.474	4%	18%
V	Vari	1.452	3%	1.637	3%	13%
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	659	1%	851	2%	29%
R	Sistema respiratorio	746	2%	798	1%	7%
G	Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	675	1%	698	1%	3%
D	Dermatologici	177	0%	285	1%	61%
S	Organi di senso	193	0%	271	0%	40%
P	Antiparassitari, insetticidi e repellenti	92	0%	95	0%	3%
Totale		45.077	100%	56.499	100%	25%

Tabella 2. Distribuzione delle segnalazioni per categoria ATC negli anni 2013 e 2014 [24]

Se si considera la fonte delle segnalazioni di ADRs appare evidente come si sia registrato un incremento relativo alle aziende farmaceutiche (+ 491 %), dovuto alla nuova normativa di FV che le obbliga ad eseguire periodicamente lo screening dei siti web e dei digital media per la ricerca di potenziali ADRs da notificare alle Autorità Competenti (AIFA). Il 46 % delle segnalazioni è pervenuto dai medici ospedalieri, seguiti dai farmacisti (18 %) e dagli specialisti (14 %) (Tabella 3). I dati che fanno maggiormente riflettere sono quelli relativi alle segnalazioni di ADRs pervenute dai Medici di Medicina Generale (MMG), che rappresentano solo il 7 % delle segnalazioni inserite nella RFN. A ciò si aggiunge il forte calo delle segnalazioni (-84 %) ad opera dei pazienti. Quest'ultimo dato è da ricollegare alla conclusione di un progetto di FV multiregionale finanziato nel 2013 da AIFA e finalizzato alla sensibilizzazione del cittadino alla segnalazione di ADRs. Risulta quindi evidente la necessità, da parte della FV e delle Autorità Competenti, di una costante

stimolazione ed informazione del cittadino, per evitare che i risultati raggiunti attraverso uno specifico progetto vadano persi.

Fonte delle segnalazioni	2013		2014		Δ% 14-13
	N.	%	N.	%	
Medico Ospedaliero	21.356	52%	23.803	46%	11%
Farmacista	6.492	16%	9.227	18%	42%
Specialista	3.693	9%	7.129	14%	93%
Medico di Medicina Generale	3.037	7%	3.415	7%	12%
Altro	1.733	4%	2.213	4%	28%
Azienda Farmaceutica	372	1%	2.199	4%	491%
Infermiere	1.182	3%	1.651	3%	40%
Non Specificato	2	0%	512	1%	>100%
Pediatra di Libera Scelta	438	1%	367	1%	-16%
Paziente	2.313	6%	365	1%	-84%
Centro Anti-Veleno	302	1%	302	1%	0%
Dentista	16	0%	11	0%	-31%
Forze Armate	10	0%	10	0%	0%
Totale	40.946	100%	51.204	100%	

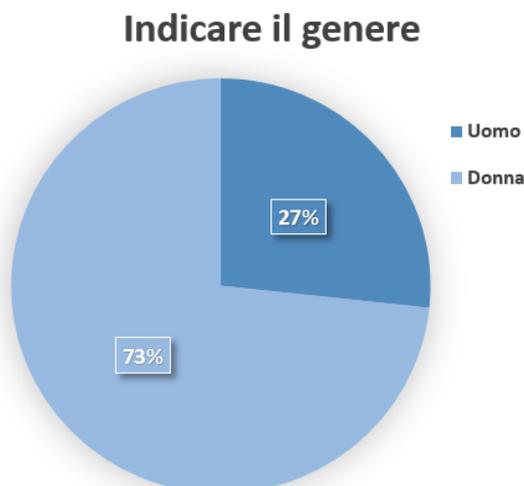
Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni per provenienza negli anni 2013 e 2014 [24]

1.4 Ricerca Field: questionario “Uno sguardo alla Farmacovigilanza”

Al fine di valutare il grado di percezione che il cittadino ha della Farmacovigilanza e degli eventi avversi in Italia, è stata condotta un'indagine mediante la diffusione on line, principalmente attraverso social media (Facebook e LinkedIn), di un breve questionario da compilare in maniera completamente anonima. Di seguito sono riportate le domande rivolte al cittadino con i relativi risultati.

1) Indicare il genere

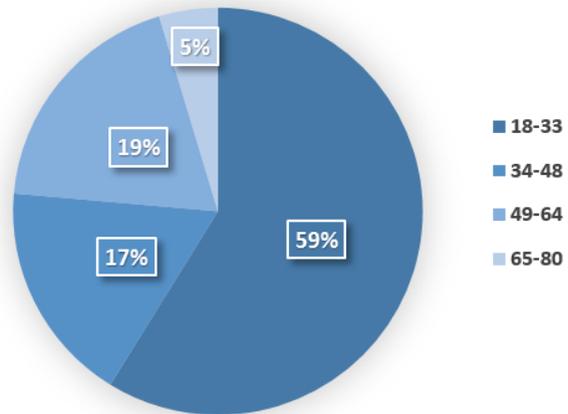
- Uomo
- Donna



2) Qual è la sua fascia di età?

- 18-33
- 34-48
- 49-64
- 65-80

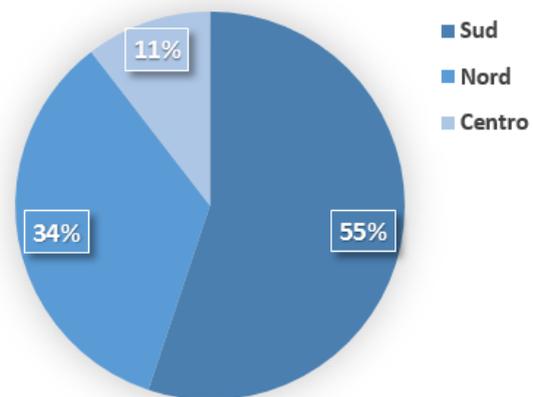
Qual è la sua fascia di età?



3) In quale delle seguenti aree geografiche risiede?

- Nord
- Centro
- Sud

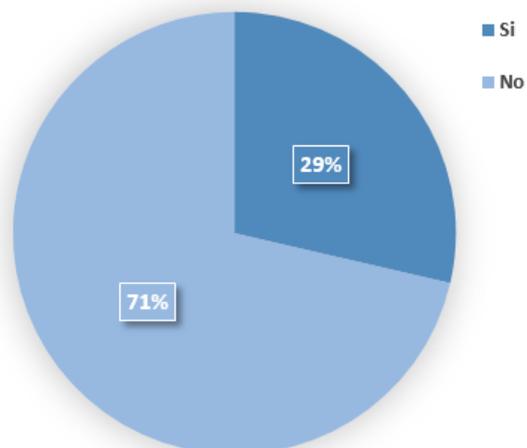
In quale delle seguenti aree geografiche risiede?



4) Ha mai sentito parlare di Farmacovigilanza?

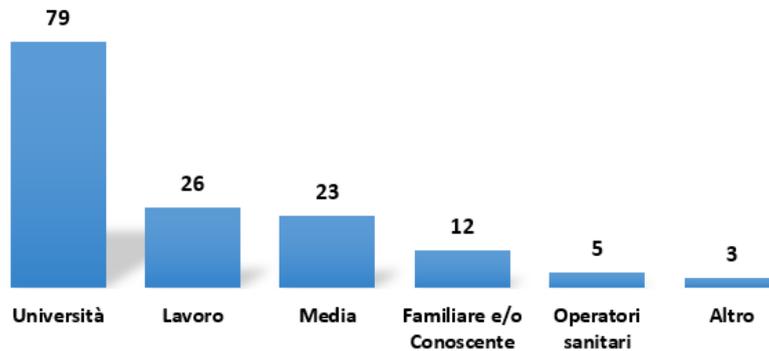
- SI
- NO

Ha mai sentito parlare di Farmacovigilanza?



5) Se SI, potrebbe indicare come ne è venuto/a a conoscenza?

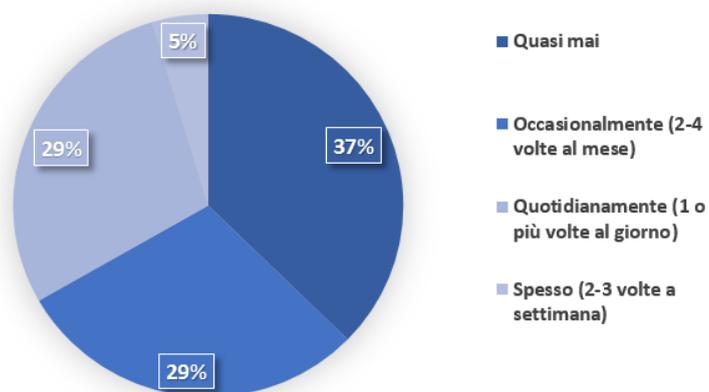
Come è venuto/a a conoscenza della Farmacovigilanza?



6) Assume farmaci? Se sì, con quale frequenza?

- Quotidianamente (1 o più volte al giorno)
- Spesso (2-3 volte a settimana)
- Occasionalmente (2-4 volte al mese)
- Mai

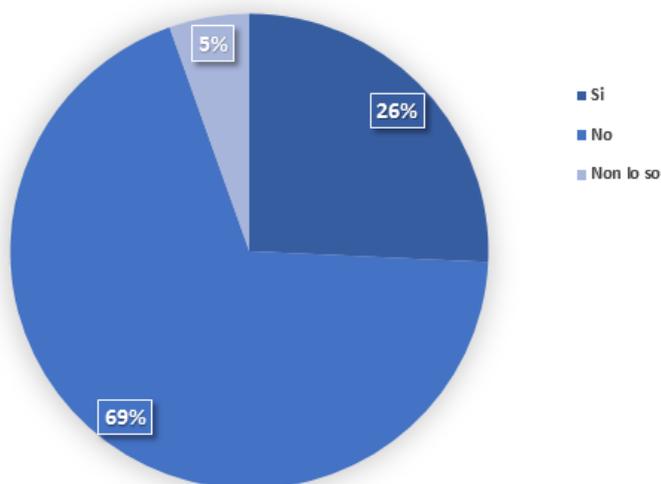
Con quale frequenza assume medicinali?



7) Ha mai avuto problemi (evento avverso) con i farmaci assunti?

- SI
- NO

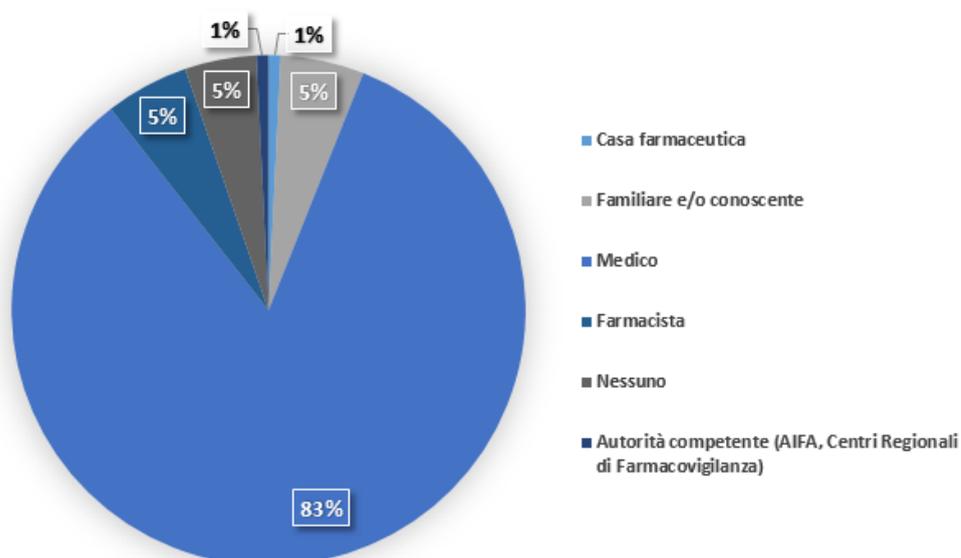
Ha mai avuto problemi (evento avverso) con i medicinali assunti?



8) Se sì, a chi ha segnalato l'evento avverso?

- Medico
- Farmacista
- Familiare e/o Conoscente
- Casa farmaceutica
- Autorità competente (AIFA, Centri regionali di farmacovigilanza)
- Nessuno

A chi ha segnalato l'evento avverso?



Al questionario on line “Uno sguardo alla Farmacovigilanza” hanno partecipato 518 persone, campione così distribuito geograficamente: 55 % Sud, 34 % Nord, 11 % Centro Italia. La percentuale di donne che ha partecipato è stata del 73 %, nettamente superiore alla partecipazione maschile che ha raggiunto solo il 27 %. La fascia di età più rappresentata è quella 18-33 (59 %), seguita da 49-64 (19 %), 34-48 (17 %) ed un numero molto limitato di persone appartenenti alla fascia 65-80 (5 %). Tale dato, probabilmente, è imputabile alla modalità di diffusione del questionario meno fruibile per i più anziani. Alla domanda “Ha mai sentito parlare di Farmacovigilanza?” il 71 % dei partecipanti ha risposto di «No», mettendo in luce una scarsa conoscenza e diffusione della FV nella popolazione analizzata. Un ulteriore dato che merita attenzione è che del 29 % di persone (133 individui) che conosce la FV, la maggior parte ne è venuta a conoscenza tramite gli studi (79 individui) ed il lavoro (26). Solo 5 persone ne hanno sentito parlare dai medici e/o farmacisti, i quali dovrebbero essere, invece, impegnati in prima linea nell’informare i pazienti sulla FV e sulla possibilità di segnalare un evento avverso a farmaci. Inoltre, alcuni degli intervistati (23 individui) hanno ottenuto informazioni sulla FV in maniera indipendente attraverso l’utilizzo dei media, ripartiti tra Web (45 %), giornali (33 %) e TV (22 %). E’ stato poi chiesto quale fosse la frequenza di consumo di farmaci e, data anche la fascia di età dei partecipanti, solo il 5 % ha indicato «spesso (2-3 volte a settimana)», il 37 % ha risposto «quasi mai», mentre il restante 58 % si è diviso equamente tra le categorie «occasionalmente (2-4 volte al mese)» e «quotidianamente (1 o più volte al giorno)».

Alla domanda “Ha mai avuto problemi (eventi avversi) con i medicinali assunti?” il 26 % ha risposto «SI», il 69 % «No» ed il 5 % «Non lo so». Su questa risposta ha inciso molto la frequenza di assunzione di farmaci; non a caso, dei 193 individui che hanno risposto «Quasi mai» alla domanda “Con quale frequenza assume farmaci?”, 33 hanno riportato di aver avuto problemi e/o eventi avversi a farmaci. Tale numero aumenta raggiungendo il valore di 56 individui se si considera il gruppo più ristretto dei 148 che hanno indicato «quotidianamente» come frequenza di assunzione di farmaci.

L’ultima domanda del questionario, rivolta a chi ha avuto un evento avverso durante l’assunzione di farmaci, ha evidenziato che l’83 % degli individui ha riportato l’accaduto al proprio «medico di medicina generale», il 15 % si è equamente distribuito tra «farmacista», «familiare e/o conoscente» e «nessuno», ed il restante 2 % sempre distribuito in modo equo tra «Azienda farmaceutica» ed «Autorità competenti (AIFA, centri Regionali di farmacovigilanza)».

Di quest’ultima risposta va evidenziato come meno della metà degli individui che ha riportato l’evento avverso al medico era a conoscenza della FV ed inoltre, nessuno di loro ha ricevuto tali informazioni da parte del medico stesso.

2. STRUMENTI DI SEGNALAZIONE

Lo strumento più semplice, economico ed efficace per fornire informazioni in Farmacovigilanza è la segnalazione spontanea di “sospette reazioni avverse” a farmaci (ADR). La raccolta di questi dati consente di rilevare potenziali segnali di allarme, relativi all’uso di tutti i farmaci disponibili sul territorio nazionale che successivamente, dovranno essere analizzati dalle Autorità competenti per stabilire se effettivamente esiste un nesso di causalità tra la conclamata reazione avversa e l’assunzione del medicinale.

La Farmacovigilanza coinvolge a diversi livelli tutta la comunità: pazienti, prescrittori, operatori sanitari, aziende farmaceutiche, Istituzioni e la segnalazione può essere effettuata non solo dall’operatore sanitario ma anche in autonomia dai cittadini [26].

Ad oggi, è possibile effettuare una segnalazione di sospetta reazione avversa secondo due diverse modalità. Nello specifico gli operatori sanitari e/o i cittadini, potranno:

- o compilare la “scheda cartacea” di segnalazione di sospetta reazione avversa, che può essere scaricata e stampata dal sito dell’AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Questa scheda una volta compilata va consegnata al Responsabile di Farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza;
- o compilare on-line la “scheda elettronica” di segnalazione di sospetta reazione avversa che può essere compilata direttamente sul sito dell’AIFA. Dopo la compilazione, la scheda può essere salvata sul proprio computer ed inviata per e-mail al Responsabile di Farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza. In alternativa, il modulo on-line può essere stampato, compilato e trasmesso al Responsabile di Farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza (secondo la modalità descritta nel punto precedente).

Sarà cura del Responsabile di Farmacovigilanza di provvedere all’inserimento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse nella RNF (Rete Nazionale di Farmacovigilanza), in questo modo sarà realizzato un costante e continuo monitoraggio delle reazioni avverse e della sicurezza d’uso dei medicinali [26].

2.1 Scheda cartacea

Questo strumento di segnalazione ha subito negli anni molteplici cambiamenti che sono stati attuati in seguito all’emanazione di Decreti. Nel 1980 in Italia si istituì il Centro Nazionale di Segnalazione Spontanea di sospette reazioni avverse da farmaci e contemporaneamente, alcuni ospedali e università attivarono sistemi paralleli di monitoraggio. Infatti, in quegli anni le norme italiane sulla sicurezza dei farmaci in commercio individuavano i produttori come responsabili della

comunicazione delle ADRs al Ministero della Salute, da ciò quindi si sono susseguiti i vari Decreti che hanno condotto alla situazione attuale.

D.M. 20 marzo 1980

Questo Decreto mirava a rendere più sicuro l'impiego in terapia dei medicinali, specie quelli di recente introduzione in commercio, e rendeva necessario acquisire direttamente dalle imprese farmaceutiche tutte le notizie relative all'impiego clinico delle specialità medicinali di cui detenevano l'autorizzazione alla produzione ed al commercio.

L'Art. 1 stabiliva che i titolari di AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) trasmettessero un rapporto informativo periodico al Ministero della Salute in cui, tra l'altro, dovevano specificare la natura e la frequenza di eventuali effetti tossici e secondari conseguenti o correlabili all'impiego del farmaco. In caso di mancata o non esatta segnalazione poteva essere valutata l'eventuale revoca della registrazione del prodotto che significava ritiro dello stesso dal mercato [27].

D.M. 23 giugno 1981

È stato emanato per disciplinare l'attività di informazione scientifica sui farmaci.

Art. 8. Vengono istituite le schede per la raccolta dei dati sull'impiego di farmaci che dovevano essere consegnate dagli informatori scientifici ai medici. Questi ultimi compileranno le schede ogni volta che registreranno effetti tossici, secondari o inattesi, sia locali che generali, conseguenti o comunque correlabili con l'impiego dei farmaci. Le aziende titolari delle autorizzazioni alla immissione in commercio di specialità medicinali sono tenute a ritirare dai medici, anche tramite gli informatori scientifici, le schede suddette. Inoltre i medici potranno inviare copia delle schede anche direttamente al Ministero della sanità Direzione generale del servizio farmaceutico [28].

D.M. luglio 1984

Questo Decreto è una integrazione delle disposizioni del D.M. 20 marzo 1980 e un aggiornamento del D.M. 23 giugno 1981. In particolare, decreta che il rapporto informativo periodico da parte del titolare di AIC dovesse essere redatto anche per le specialità medicinali non di recente introduzione, ma per tutte quelle registrate nel decennio precedente il D.M. 20 marzo 1980. Inoltre, prevede l'aggiornamento del modello di scheda da compilare a cura del personale sanitario previsto dal D.M. 23 giugno 1981 [29].

D.lgs. 30 Ottobre 1987 (Conv. In L. 531/87)

Viene definita la prima legge italiana sulla Farmacovigilanza che stabilisce l'obbligatorietà della segnalazione spontanea. La legge definisce dettagliatamente le modalità ed i tempi per l'acquisizione, da parte del Ministero della Sanità, delle segnalazioni di ADRs provenienti dalle diverse fonti nazionali (medici, aziende farmaceutiche, cittadini).

Art. 4bis. Le USL sono tenute a portare a conoscenza dei cittadini la possibilità di segnalare direttamente le ADRs e di trasmetterle alla USL che dovranno trasmettere al Ministero della Salute una relazione semestrale sulle prescrizioni e sulla natura e frequenza degli effetti tossici e secondari correlabili all'impiego, nei casi di ADR ad esito fatale o che pongono il paziente in pericolo di vita devono segnalare entro 15 giorni dall'evento [30].

DPR 25 gennaio 1991 n.93

Il regolamento stabilisce che le schede di segnalazione di effetti tossici e secondari, conseguenti o comunque correlabili all'impiego di farmaci, debbano essere conformi ad un modello che sarà approvato successivamente con un Decreto del Ministero della sanità [31].

D. M. 20 aprile 1991

Modalità di attuazione della farmacovigilanza attraverso le strutture pubbliche.

Grazie a questo decreto vengono approvati i diversi modelli di scheda per le segnalazioni di ADR destinati al medico curante (modello A) e al cittadino (modello B). In particolare le USL cureranno la diffusione dell'informazione al cittadino avvalendosi alle farmacie aperte al pubblico [32].

D. Lgs. 18 febbraio 1997, n.44 (attuazione Dir.93/39/CEE) relative ai medicinali

I medici, i farmacisti e l'industria farmaceutica sono tenuti a segnalare ogni presunta reazione avversa della quale vengono a conoscenza nell'esercizio dell'attività professionale. Detto obbligo si applica anche ai medicinali, oggetto di sperimentazione clinica.

Inoltre le segnalazioni devono essere trasmesse dai sanitari operanti nel territorio all'unità sanitaria locale competente e dai sanitari operanti in strutture ospedaliere pubbliche e private alla direzione sanitaria della struttura stessa: entro tre giorni nel caso di reazioni avverse gravi ed entro sei giorni negli altri casi.

Le unità sanitarie locali e le direzioni sanitarie devono trasmettere le segnalazioni al dipartimento informando anche la Regione di appartenenza e il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale, sollecitamente e comunque, entro 3 giorni, le segnalazioni ricevute di reazioni avverse gravi ed entro 5 giorni, le altre segnalazioni.

Sono stabilite sanzioni da £1.000.000 a 10.000.000 per titolari di AIC, medici, farmacisti, sanitari o rappresentanti legali delle direzioni sanitarie e delle USL che violino l'obbligo della segnalazione [33].

D. Lgs. n.95 8 aprile 2003

Le strutture sono tenute a nominare un Responsabile di Farmacovigilanza e ad abilitarsi per la gestione delle segnalazioni.

Il Responsabile della Farmacovigilanza, entro 7 giorni, provvede a verificare la completezza e la congruità dei dati (con eventuale ricerca dei dati mancanti), all'inserimento della segnalazione nella

banca dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza ed a verificare l'effettivo inoltro del messaggio alla Regione ed all'azienda farmaceutica interessata.

Le schede originali di segnalazione devono essere conservate dalla struttura ricettrice ed inoltrate in copia al Ministero della Salute, alla Regione di appartenenza o al centro regionale di farmacovigilanza di riferimento.

Nel caso di reazioni avverse ad esito fatale, il responsabile di farmacovigilanza deve acquisire dal segnalatore (medico o operatore sanitario) una relazione clinica dettagliata da trasmettere al Ministero della Salute entro 15 giorni.

Solamente il responsabile di farmacovigilanza o il personale del Ministero della Salute possono richiedere al segnalatore eventuali aggiornamenti sulle sospette ADR.

Sono previste sanzioni disciplinari per il Responsabile di Farmacovigilanza che non ottempera alle disposizioni del decreto [34].

D.M. 12 dicembre 2003

Il Decreto riguarda un nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci.

Il modello A dell'allegato del decreto 7 agosto 1997 è sostituito dalla scheda di cui all'allegato 1 del presente decreto – scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR). Questa scheda sarà compilata da parte dei medici e degli altri operatori sanitari secondo le modalità previste nella “Guida alla compilazione” riportata nell'allegato 2 del presente decreto.

I cittadini possono comunicare direttamente alla ASL di appartenenza eventuali reazioni avverse utilizzando il modello riportato in allegato 4, che sostituirà il modello B [35].

2.2 Scheda elettronica

Questo strumento è nato grazie al Regolamento (CE) per invogliare la segnalazione attiva da parte del cittadino.

Attraverso tale mezzo, infatti, il cittadino poteva segnalare da casa e in maniera autonoma.

Inoltre così come migliorava tale strumento, migliorava, la piattaforma web dell'AIFA dove appunto è ancora possibile compilare tale scheda elettronica e inviarla direttamente alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (Rnf).

Regolamento (CE) N. 762/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio

Tale regolamento istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali.

Un articolo importante che riguarda le segnalazioni è l'art.25 che recita così:

“L’agenzia predispone, in collaborazione con gli Stati membri, modelli di schede strutturate per la segnalazione tramite Internet di sospetti effetti collaterali negativi da parte degli operatori sanitari e dei pazienti ai sensi delle disposizioni di cui all’articolo 107 *bis* della direttiva 2001/83/CE.”

Oltre a tale articolo vi è un altro articolo altrettanto importante, l’art.26 il quale afferma che:

“L’agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e con la Commissione, crea e gestisce un portale web europeo dei medicinali per la diffusione di informazioni sui medicinali autorizzati nell’Unione. Tramite questo portale, l’agenzia rende pubbliche tutte le informazioni sulla farmacovigilanza [36].

D.Lgs. n.219 24 Aprile 2006 (in vigore dal 7 luglio 2006).

I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengono a conoscenza, nell’ambito della propria attività. Vanno comunque segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate, gravi, non gravi attese ed inattese da tutti i vaccini e dai medicinali posti sotto monitoraggio intensivo.

Le segnalazioni riportate su apposita scheda, vanno inviate ai Responsabili di Farmacovigilanza aziendali i quali, previa verifica della completezza e congruità dei dati, le inseriscono, entro sette giorni dal ricevimento, nella banca dati della Rete di Farmacovigilanza Nazionale.

Nel caso di reazioni avverse gravi, il responsabile di Farmacovigilanza ha la facoltà di richiedere al segnalatore relazione clinica del caso [37].

Direttiva 2010/84/EU

L’articolo 107 bis afferma che ciascuno Stato membro deve registrare tutti i sospetti effetti avversi collaterali negativi che si verificano nel territorio di appartenenza. Infatti gli Stati membri garantiscono che i rapporti riguardanti tali effetti collaterali possano essere trasmessi attraverso portali web nazionali dei medicinali o mediante altri mezzi [38].

Decreto 30 Aprile 2015 (GU n. 143 del 23/06/2015)

L’Articolo 22 afferma che i medici, gli operatori sanitari e i pazienti devono trasmettere tramite apposite schede e secondo le modalità indicate dall’AIFA, le segnalazioni di sospette reazioni avverse o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza attraverso il portale web dell’AIFA [39].

Attraverso tale decreto, sono definiti gli obblighi a carico dei responsabili di farmacovigilanza che dovranno:

- inserire la scheda nel portale web dell’AIFA entro 7 giorni dalla ricezione
- archiviare le schede cartacee di segnalazione ricevute
- inviare l’informazione di ritorno al segnalatore in accordo alle linee guida operative di AIFA.

Decreto 23 Giugno 2015

L'articolo 20 di tale Decreto afferma che l'AIFA deve sviluppare e aggiornare la sezione dedicata ai medicinali e tutto ciò dovrà effettuarlo sul suo portale web, che sarà collegato al portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'art.26 del regolamento (CE) n.726/2004. Sul portale web l'AIFA metterà a disposizione del pubblico almeno gli elementi seguenti:

- a) rapporti di valutazione pubblici, unitamente a una loro sintesi redatti in conformità all'art.32;
- b) riassunti delle caratteristiche del prodotto e fogli illustrativi;
- c) riassunti dei piani di gestione del rischio per i medicinali autorizzati a norma del presente decreto;
- d) elenco dei medicinali di cui all'art. 23 del regolamento (CE) N.764/2004;
- e) informazioni sulle diverse modalità per la segnalazione di sospette reazioni avverse dei medicinali alle autorità competenti sul territorio nazionale da parte degli operatori sanitari e dei pazienti, compresi i moduli con maschera web di inserimento dati di cui all'art.25 del regolamento (CE) n.726/2004.

Inoltre tale Decreto afferma che dovrà essere rispettata una tempistica ben precisa per la segnalazione delle sospette reazioni avverse: il segnalatore è adesso tenuto a trasmettere la scheda entro 2 giorni, ridotti a 36 ore nel caso di farmaci di origine biologica (vaccini inclusi), al responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di competenza (ASL, Azienda Ospedaliera, IRCCS), il quale, entro 7 giorni dal ricevimento della scheda, deve inserirla nella RNF previa verifica della completezza e della congruità dei dati. Questa disposizione favorirà l'individuazione precoce dei segnali di sicurezza assicurando una segnalazione tempestiva delle reazioni avverse [40].

Come possiamo osservare negli anni si sono susseguiti svariati Decreti, che hanno permesso la trasformazione di questo strumento, quale la scheda. Infatti, a tali strumenti di segnalazioni sono state apportate sempre più delle migliorie, inoltre si può osservare, a occhio nudo come, sia la scheda cartacea, che la scheda elettronica siano tra di loro molto diverse, ciò è dovuto al fatto che l'uso della tecnologia sta soppiantando sempre di più quella del mezzo cartaceo. Analizzando i due strumenti, infatti, si può osservare che essi sono impaginati diversamente, infatti, la scheda elettronica è divisa in 6 parti, mentre la scheda cartacea è costituita da 15 punti. Per osservarle ancora più da vicino e in maniera approfondita notiamo che, la scheda elettronica a differenza della

scheda cartacea, contiene uno spazio dedicato alle informazioni sul paziente.



Scheda per il paziente di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci o vaccini

1. Informazioni sul paziente che ha avuto la reazione avversa

Chi ha avuto la reazione? Io Mio figlio/a Altra persona

Iniziali (Nome e cognome) _____ Data di nascita o età _____ Sesso M F

Peso (kg) _____ Altezza (cm) _____ Data ultima mestruazione _____

Gravidanza: 1° trimestre 2° trimestre 3° trimestre Sconosciuta Allattamento SI NO

Invece per quanto riguarda la scheda cartacea tutto ciò non è presente, infatti, la scheda, presenta nei primi punti delle domande riguardanti l'assunzione, la forma farmaceutica del farmaco e le informazioni sul tipo di disturbo che possedeva il paziente.

Modello di scheda per la comunicazione di effetti indesiderati dal cittadino

Comunicazione di effetti indesiderati dei farmaci

(da compilarsi a cura del Cittadino e da trasmettere al Responsabile di Farmacovigilanza)

1) Quale reazione indesiderata ha osservato? _____			
2) Quando? _____			
3) Quanto è durata? _____			
4) Quali medicinali stava prendendo?	5) Quante volte al dì?	6) Da quando tempo?	7) Per quale disturbo?
a fiale _____			
b supposte _____			
c uso locale _____			
d per bocca _____			
e _____			
f _____			

Continuando l'analisi si osserva che tali informazioni nella scheda elettronica sono richieste nella seconda parte della scheda.

2. Informazioni sulla sospetta reazione avversa

Quale reazione avversa è stata osservata?

La reazione avversa deriva da un errore (es. sbaglio di farmaco, di dose, via di somministrazione)

La reazione avversa deriva da un uso eccessivo del farmaco

Quando sono iniziati i sintomi? (indicare la data)

Quanto grave è stata la reazione? Non grave

Ricovero in ospedale

Pericolo di vita

Invalidità permanente

Difetto alla nascita

Morte

Quanto ha influito la reazione sulla qualità di vita? Indicare un valore da 1 (per niente) a 10 (moltissimo):

Scegliere valore

Quanto è durata?

Ha utilizzato dei farmaci o altro per curare la reazione?

Adesso la reazione avversa è?

Risolta

Risolta con conseguenze

Migliorata

Non ancora risolta

Non so

Dove appunto tale parte richiede le informazioni sulla sospetta reazione avversa toccando vari punti fino a domandare lo stato attuale della reazione.

Continuando con la scheda elettronica osserviamo che la terza parte richiede le informazioni sui farmaci assunti, ritenendo possibile che l'interazione di uno o più farmaci possa aver scatenato la reazione.

3. Informazioni sui farmaci assunti

Informazioni sul/i farmaco/i che possono aver causato la reazione

Se i farmaci sospettati sono più di due usare un foglio aggiuntivo

1. Nome del farmaco N. Lotto (se conosciuto)

Prescritto dal medico? Sì No

Data inizio assunzione Data fine assunzione

Quante volte al giorno? Come (per bocca, iniezione, uso cutaneo, ecc)?

Per quale motivo?

Il farmaco è stato sospeso a causa della reazione avversa? Sì No

Il farmaco era stato preso in passato? Sì No Era avvenuta la stessa reazione? Sì No

2. Nome del farmaco N. Lotto (se conosciuto)

Prescritto dal medico? Sì No

Data inizio assunzione Data fine assunzione

Quante volte al giorno? Come (per bocca, iniezione, uso cutaneo, ecc)?

Per quale motivo?

Il farmaco è stato sospeso a causa della reazione avversa? Sì No

Il farmaco era stato preso in passato? Sì No Era avvenuta la stessa reazione? Sì No

Oltre al farmaco/i indicati in precedenza riportare eventuali altri farmaci o prodotti (es: integratori, erbe medicinali) assunti contemporaneamente:

Tale parte inoltre presenta anche uno spazio, dove il paziente è libero di segnare se ha assunto eventuali altri farmaci o integratori in contemporanea.

Questa analisi nella scheda cartacea non c'è infatti, subito dopo il punto 7 vi sono delle domande riguardanti il medico curante e se in precedenza aveva già osservato una reazione simile.

8)	Il farmaco le è stato prescritto dal medico?	SI	NO
9)	L'aveva già preso in passato?	SI	NO
10)	Ha mai avuto la stessa reazione?	SI	NO
11)	Con quale medicinale?		
12)	Chi è il suo medico curante? (Cognome, nome, indirizzo e telefono)		
13)	Lo ha informato?	SI	NO
14)	Come è stata curata la reazione?		
	- sospeso il medicinale	SI	NO
	- ridotta la dose	SI	NO
	altro (specificare)		
15)	Adesso la reazione è scomparsa?	(barrare la risposta desiderata)	
	SI completamente	NON del tutto	NO
	Indirizzo e numero di telefono del paziente		Data
			FIRMA

La scheda termina con il punto 15 nel quale si richiede se la reazione è scomparsa e poi vi è uno spazio dove il paziente dovrà inserire l'indirizzo, il numero di telefono, la data e la firma.

Così termina la scheda cartacea, invece la scheda elettronica continua con la quarta parte, dove si richiedono le informazioni sul medico curante, la quinta parte dove si richiedono altre informazioni mediche rilevanti, riguardanti il paziente, e infine vi è la sesta parte dove si richiedono le informazioni sul compilatore della scheda.

4. Informazioni sul medico curante	
Il medico curante è stato informato di questa reazione?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Nel caso in cui fosse necessario approfondire il suo caso, possiamo contattare il suo medico curante?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Se Sì, potrebbe indicare le seguenti informazioni relative al suo medico curante :	
Nome	Cognome
Indirizzo	Numero di telefono
5. Altre informazioni mediche rilevanti	
Indicare eventuali altre malattie del paziente (per esempio allergie, malattie croniche)	
6. Informazioni sul compilatore della scheda	
Nome	Cognome
Indirizzo e telefono	
Indirizzo e-mail	
ASL di appartenenza	Regione
Data compilazione	Firma

COME INVIARE LA SCHEDA

Per FAX o E-MAIL o POSTA al Responsabile di Farmacovigilanza della propria ASL, gli indirizzi sono presenti sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it → Sicurezza → Responsabili di farmacovigilanza).

Un altro aspetto importante tra le due schede è che alla fine della scheda elettronica vi è una nota AIFA che spiega come tale scheda, deve essere inviata al responsabile della Farmacovigilanza della propria ASL, tale informazione manca invece nella scheda cartacea.

Questa analisi tra le due schede permette di constatare come tali strumenti, che possiedono la stessa finalità, siano tra loro molto diversi.

Probabilmente quest'aspetto, rende complicata l'analisi del segnale, poiché osserviamo che la scheda elettronica è indubbiamente ben schematizzata e completa, mentre la scheda cartacea possiede molti limiti e non tocca tutti i punti che invece la scheda elettronica tocca.

Potrebbe essere un buon invito, rivolto all'Agenzia del Farmaco, quello di creare una maggiore omogeneità tra le due schede al fine di rendere la segnalazione più armonica possibile.

3. COMUNICAZIONE DELLA GESTIONE DEL RISCHIO

Il paragrafo precedente ha illustrato l'evoluzione della normativa italiana che con gli anni ha trasformato e migliorato il sistema di Farmacovigilanza ed in particolare le modalità di segnalazione spontanea del cittadino. Tutti questi sforzi sono inutili se parallelamente il paziente non viene informato dell'esistenza di questo sistema di monitoraggio della sicurezza dei medicinali di cui usufruire nel momento in cui si verificano problemi, o più specificatamente reazioni avverse, in seguito l'assunzione di questi prodotti. In particolare, le informazioni relative alla possibile manifestazione e gestione del rischio possono essere fornite al cittadino tramite una corretta ed efficace comunicazione che nei paragrafi successivi verrà suddivisa in: Foglietto Illustrativo, comunicazione scritta e colloquio medico - paziente, comunicazione orale.

3.1 Comunicazione scritta

3.1.1 Funzione del Foglietto Illustrativo

Il Foglietto Illustrativo, che deve essere presente in ogni confezione, è una preziosa guida all'utilizzo del medicinale. Contiene, infatti, tutte le informazioni relative alla composizione del prodotto, alle patologie per le quali è indicato, alle modalità di somministrazione e di conservazione, ai rischi che si potrebbero verificare in caso, ad esempio, di sovradosaggio o di interazione con altri medicinali che si stanno assumendo [41].

Questo stampato ha un'ulteriore funzione, non meno importante della precedente, ovvero quella di essere il primo strumento di gestione e comunicazione del rischio in mano ai pazienti, messo in atto dalle agenzie regolatorie per garantire un uso responsabile e sicuro dei medicinali. Tutto ciò è stato istituito in quanto non bisogna dimenticare l'etimologia del termine "pharmakon" che può significare anche "veleno" e quindi sottolinea come nessun medicinale sia scevro da rischi [42].

Alla luce di ciò, il foglietto illustrativo deve rappresentare uno strumento informativo e comunicativo per evitare che si manifestino delle ADRs dovute ad un cattivo utilizzo del medicinale stesso. Risulta quindi estremamente importante per quei prodotti di automedicazione e di libera vendita la cui dispensazione spesso non è preceduta o accompagnata da alcun consiglio da parte del medico né del farmacista.

3.1.2 Perché *bugiardino*?

La realtà è molto diversa dalla situazione che abbiamo illustrato. Basti pensare al fatto che il foglietto illustrativo è conosciuto anche con il nome di *bugiardino* il cui termine è stato analizzato dall'Accademia della Crusca. Partendo dall'ovvio presupposto che l'espressione derivi dall'aggettivo *bugiardo* con il suffisso del diminutivo - *ino*, risulta adatto sia in riferimento alle dimensioni dell'oggetto sia per attenuare con una vena di ironia l'appellativo *bugiardo*. Probabilmente il nome è nato da un uso nominale dell'aggettivo *bugiardo*: in Toscana, per la precisione in area senese, gli anziani ricordano che il *bugiardo* era la locandina dei quotidiani esposta fuori dalle edicole e da qui, riducendo le dimensioni del foglio, si è forse potuti arrivare a denominare *bugiardino* il foglietto dei medicinali. Non c'è dubbio invece che questo termine voglia puntare l'attenzione sulle prerogative di queste particolari "istruzioni per l'uso" che, soprattutto negli anni di boom della farmacologia, tendevano a sorvolare su difetti ed effetti indesiderati del farmaco per esaltarne i pregi e l'efficacia. Non erano quindi vere e proprie "bugie" quelle che vi si potevano leggere, ma nell'insieme il foglietto risultava un "bugiardino" che diceva piccole bugie o, meglio, ometteva informazioni importanti ma che potevano essere compromettenti per il prodotto [43].

3.1.3 Criticità del Foglietto Illustrativo

Il Foglietto Illustrativo ha sempre presentato delle criticità che con il tempo le Autorità competenti hanno cercato di attenuare.

Il primo aspetto riguarda senz'altro la comprensibilità delle informazioni che dipende dal linguaggio utilizzato e dall'impostazione grafica.

Il linguaggio è sicuramente uno dei grossi limiti alla comprensione del contenuto e l'uso dei termini medici è poco accessibile alla popolazione media. La descrizione tecnica non è spesso accompagnata da dati come il momento della giornata in cui assumere il medicinale, le modalità di conservazione del prodotto e la percentuale di effetti collaterali segnalati. D'altra parte, anche l'utilizzo di termini generici non fornisce trasparenza e chiarezza alle informazioni riportate ed un esempio ne è la dizione "evitare l'uso prolungato" che esprime un concetto poco chiaro, tant'è che il paziente si chiede se "prolungato" significhi per giorni, mesi o anni. Inoltre, ci possono essere delle

carenze sulle istruzioni di utilizzo corretto, sulle precauzioni e sull'assunzione contemporanea di alcool [44]. Per quanto riguarda l'impostazione grafica, questa compromette seriamente la comprensione dei foglietti illustrativi in quanto non ne incoraggia la lettura. Il format grafico non rende facilmente reperibili le informazioni contenute e le avvertenze principali non sempre sono immediate.

Il secondo punto critico riguarda la leggibilità del foglietto. Il carattere di stampa è spesso molto piccolo e quindi illeggibile, soprattutto per gli anziani. Le interlinee sono compatte e troppo fitte così da riportare tante notizie in poco spazio, la carta troppo sottile e trasparente.

Altro aspetto importante, che in parte spiega il nomignolo *bugiardino*, riguarda la percezione da parte del cittadino che considera il foglietto illustrativo un oggetto complicato causa di confusione, quando non di preoccupazione, contenendo numerosi avvisi su possibili quanto improbabili effetti collaterali piuttosto che interazioni con altre terapie di cui evidentemente il paziente non ha conoscenza. Spesso, poi, viene visto come un mero strumento burocratico che assolve ad un obbligo giuridico delle aziende farmaceutiche, piuttosto che come strumento di informazione utile ad un corretto uso del medicinale [44; 45].

Ultimo, ma non meno importante, problema è rappresentato dal fatto che le aziende farmaceutiche possono aggiungere, oltre alle specifiche nozioni standard che gli enti regolatori esigono, tutte le indicazioni che ritengono più idonee. Naturalmente, queste informazioni devono rientrare nell'elenco delle caratteristiche per le quali il prodotto è stato approvato. Il risultato è che medicinali prodotti da aziende farmaceutiche diverse, ma contenti lo stesso principio attivo, possono essere accompagnati da foglietti illustrativi che presentano tra loro discrepanze [45]. In tabella 4 sono esplicitate le aree di criticità del foglietto illustrativo, i problemi specifici per ogni area ed infine possibili soluzioni alcune delle quali, negli anni, sono state apportate.

Aree di criticità	Problemi	Possibili soluzioni
Scarsa leggibilità del testo	<ul style="list-style-type: none"> • Corpi tipografici troppo piccoli. • Gerarchie inesistenti. • Sezioni non omogenee tra foglietti. • Linguaggio difficile. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento dei corpi tipografici rispetto alle direttive europee e decreto italiano del 16.10.1997. • Definizione di gerarchie. • Suddivisione in due sezioni d'informazione: per i pazienti, per il medico e il farmacista. • Linguaggio piano, comprensibile, con termini propri del linguaggio parlato.
Incomprensibilità delle avvertenze principali	<ul style="list-style-type: none"> • Non sono immediate le raccomandazioni. • Non è immediato ciò che "non si può fare". 	<ul style="list-style-type: none"> • L'uso di un repertorio iconico introduce categorie di "avvertenze rapide" e dichiara immediatamente ciò che "non si può fare".
Mancanza di un format comune	<ul style="list-style-type: none"> • I foglietti non hanno una redazione coerente e omogenea: a volte categorie e avvertenze non sono presenti su prodotti analoghi e concorrenti. Questa disomogeneità crea disorientamento tra gli utenti e difficoltà a rintracciare dati e indicazioni confrontabili. 	<ul style="list-style-type: none"> • Introduzione di una forma universale, con titolazioni convenzionali. Creazione di un'abitudine alla lettura reiterando il ritmo e la successione degli argomenti.

Tabella 4. Aree di criticità del foglietto illustrativo [45]

3.1.4 Miglioramenti al Foglietto Illustrativo

Con il tempo le Autorità competenti nazionali ed europee hanno vagliato diverse proposte per trasformare il foglietto illustrativo in uno strumento attraverso il quale il paziente potesse realmente acquisire le informazioni sul prodotto in modo chiaro ed efficace.

Un primo passo, a livello europeo, fu quello di uniformare i foglietti illustrativi dal punto di vista del contenuto in tutti i paesi membri. Fu così che venne emanata la Direttiva europea 92/27/CE in seguito alla quale comunque emerse che i foglietti illustrativi dei medicinali approvati per via centralizzata (EMA) e quelli recepiti a livello nazionale (Ministero della Salute) presentavano un risultato comunicativo diverso. Infatti la Direttiva non interveniva sulla modalità di scrittura delle informazioni e sull'impostazione grafica, ma solo sui contenuti scientifici e sulla loro suddivisione. Il modello dell'EMA offriva le stesse informazioni, ma in modo più aderente alle necessità del paziente. Il contenuto era articolato in domande e risposte che cercavano di evidenziare i problemi che interessavano di più il paziente ed erano scritte utilizzando un linguaggio più semplice e comprensibile. La lunga lista degli effetti collaterali era ridotta agli eventi più frequenti e veniva incentivato il rapporto con il medico nel caso in cui il prodotto dava luogo a problemi. Purtroppo la maggior parte degli stampati dei medicinali commercializzati in Italia era ancora legata al modello "notarile" e i foglietti – anche se rispondenti alle normative - contenevano una complessità ed ampia quantità di informazioni, spesso poco comprensibili dalla popolazione generale.

Sotto il profilo delle disposizioni tipografiche, anche se le normative europee sembravano essere più dettagliate di quelle nazionali, le indicazioni in generale erano carenti di un coordinamento unitario sul tipo di elementi da utilizzare nella costruzione del foglietto.

Il passo successivo da parte del Ministero della Salute fu quello di migliorare la leggibilità del foglietto illustrativo di alcuni prodotti, anche per avvicinarsi all'esempio europeo. Infatti nel 1997 la Commissione Unica del Farmaco (CUF) dettò alcune Linee Guida rivolte alle case farmaceutiche per rendere più comprensibili gli stampati dei medicinali di automedicazione. Queste indicazioni fissavano dei criteri "tipografici", affidando comunque al buonsenso e alla responsabilità dei produttori la comunicazione dei contenuti. Alcuni dei quali prevedevano che:

- Ogni medicinale dovesse avere uno specifico foglio illustrativo a seconda del diverso dosaggio o della differente forma farmaceutica;
- In testa al foglietto dovesse essere esplicitato che il medicinale in questione appartenesse alla categoria di automedicazione, cioè acquistabile senza prescrizione medica, e pertanto fosse necessario leggere attentamente tutte le informazioni contenute;
- Le frasi dovessero essere brevi e più facilmente comprensibili e le dimensioni dei caratteri non dovessero essere troppo piccole.

Raccomandazioni o note	Italia	Unione europea
	Decreto Ministeriale 16 ottobre 1997. Linea guida 18 novembre 1997.	Art.8 direttiva del Consiglio 92/27/E EC. Linea guida UE 29 settembre 1998.
Norme tipometriche per il testo	Caratteri del testo non inferiori a cp. 7 o 8 pt. Didot.	Caratteri del testo non inferiori a cp. 8 pt. Didot.
Carattere tipografico	Nessuna indicazione specifica (libere applicazioni).	Nessuna indicazione specifica (libere applicazioni).
Supporto di stampa	Suggerito formato A4/A5. Carta ≥40gr/mq (non indicato il tipo né il colore).	Suggerito formato A4/A5. Carta ≥40gr/mq (non indicato il tipo né il colore).
Colori di stampa per il testo	Usare colori diversi dal colore di fondo. Consigliato il rosso per le avvertenze più importanti, ma solo sul packaging esterno.	Usare colori diversi dal colore di fondo. Uno o più colori, ma diversi dal fondo. Consigliato colore diverso per la denominazione del medicinale (brand logo).
Editing e caratterizzazioni del testo	Usare neretto (grassetto) per evidenziazioni e intestazioni. Consigliate frasi brevi, massimo 70 caratteri per riga. Evitare il tutto maiuscolo. Nessuna indicazione su ordine, sequenza e gerarchia dei testi.	Usare neretto (grassetto) e regular (chiaro). Differenziare il lettering per evidenziare porzioni di testo. Consigliate le frasi di non più di 20 parole, circa 70 caratteri per riga. Differenziare maiuscolo/minuscolo. Uso discreto della punteggiatura. Utilizzare punti per formare elenchi (non più di 9).

Tabella 5. Elenco normative legate alla leggibilità del foglietto illustrativo [45]

La tabella 5 riporta un'analisi sinottica sugli aspetti normativi legati alla leggibilità del foglietto illustrativo. Sono messe a confronto le caratteristiche degli stampati in Italia e nell'Unione Europea e si può notare come per alcune disposizioni (carattere tipografico, supporto di stampa) ci fosse libertà di scelta, mentre per altre ci fossero delle piccole differenze tra le due normative. In particolare, quella europea risulta essere più dettagliata e precisa.

Successivamente, sempre a livello europeo, fu promulgata la Direttiva 2001/83/CE il cui Articolo 59 prevedeva che il foglio illustrativo dovesse riflettere il risultato di indagini compiute su gruppi mirati di pazienti, al fine di assicurare che le informazioni riportate fossero facilmente leggibili, chiaramente comprensibili ed indelebili, tali da consentire al paziente di usare correttamente il medicinale. Questa Direttiva, recepita a livello nazionale dal D.Lgs. 24 Aprile 2006 n° 219 e successivamente modificata da altre Direttive, presenta in allegato, a partire dal 2009, delle Linee Guida europee "Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use" il cui scopo è quello di fornire una traccia su come garantire che le informazioni sull'etichetta, sul foglietto illustrativo, sui concetti di design e di layout saranno di aiuto alla produzione di informazioni di qualità. Queste disposizioni dovranno essere applicate a tutte le procedure di autorizzazione e a tutti i medicinali, inclusi quelli che non richiedono la prescrizione medica. Tra i diversi capitoli riportati in questo documento ne è presente uno intitolato "Recommendations for the package leaflet", suddiviso in diverse sezioni che riguardano:

- Dimensione del testo e il carattere. Deve essere scelto un carattere facilmente leggibile e in cui lettere e numeri simili come “i”, “l” e “1” siano facilmente distinguibili. Per quanto riguarda la dimensione del testo deve essere più larga possibile, ma dipende dal tipo di carattere scelto. Per esempio, se viene usato il “Times New Roman” la dimensione minima deve essere 8, con uno spazio tra una riga e l’altra di 3 mm;
- Design e Layout delle informazioni. Lo spazio tra le linee è un importante fattore che influenza la chiarezza del testo. Una regola generale è che lo spazio tra una riga e quella successiva dovrebbe essere 1.5 volte rispetto lo spazio tra le parole nella riga stessa. Il contrasto tra il testo e lo sfondo del foglio è importante: fattori come, lo spessore e il colore del foglio, dimensione e spessore del carattere, colore del carattere e del foglio, devono essere considerati, in quanto una bassa contrapposizione tra il testo e il foglio pregiudica l’accessibilità alle informazioni. Il testo nel formato colonna può aiutare il lettore a scorrere meglio le informazioni, purché lo spazio tra le colonne sia sufficientemente largo da separarle adeguatamente;
- Intestazioni. Queste sono importanti e possono aiutare il paziente a scorrere meglio il testo, ancora meglio se scritte in grassetto o con un colore diverso. Quando il foglietto illustrativo riporta informazioni complicate, potrebbe essere utile applicare più livelli di intestazione così da separare in modo più adeguato le nozioni;
- Colore di stampa. Il testo deve essere stampato in uno o più colori facilmente distinguibili dallo sfondo del foglio. La dimensione del carattere o l’utilizzo di un colore diverso è uno dei criteri per scrivere le intestazioni in modo tale da avere una maggiore chiarezza. Come regola generale si utilizza un testo scuro su sfondo chiaro, anche se ci sono dei casi in cui i due aspetti possono essere invertiti;
- Sintassi. L’obiettivo è quello di usare parole semplici e di poche sillabe in quanto parte dei lettori ha scarse capacità di lettura e/o una bassa alfabetizzazione sanitaria. Sarebbe meglio utilizzare due frasi piuttosto che un’unica più lunga, specialmente per le nuove informazioni. Paragrafi lunghi possono confondere i lettori, soprattutto se vengono elencati gli effetti collaterali. Perciò è consigliabile utilizzare un testo puntato con non più di cinque o sei voci;
- Stile. Scrivere in forma attiva sarebbe meglio che utilizzare quella passiva: “assumere due compresse” e non “due compresse devono essere assunte”. Le abbreviazioni e gli acronimi non dovrebbero essere utilizzati se non risultano appropriati. Termini medici dovrebbero essere tradotti in modo tale che il paziente li possa capire e quindi risulta importante scrivere il termine da tradurre seguito prima dalla descrizione e subito dopo dai dettagli più tecnici.

- Foglio. Lo spessore scelto del foglietto dovrebbe essere tale da ridurre la trasparenza che rende la lettura difficile, in modo particolare se la dimensione del carattere risulta piccola. Una carta lucida riflette la luce così da rendere difficile leggere le informazioni.
- Utilizzo di simboli e pittogrammi. È permesso l'uso di immagini, pittogrammi e altri grafici per aiutare la comprensione delle informazioni, ma sono escluse le immagini di natura promozionale. Simboli e pittogrammi possono essere utili se risultano chiari e la loro dimensione sia facilmente leggibile in quanto il loro scopo dovrebbe essere quello di chiarire o sottolineare alcuni aspetti del testo e non rimpiazzarlo, non devono quindi generare confusione.

Queste sono alcune disposizioni che l'azienda farmaceutica deve seguire per la stesura del testo dal punto di vista dell'impostazione grafica e della leggibilità.

La vera novità, come accennato precedentemente, è rappresentata dall'Articolo 59 della Direttiva 2001/83/CE che prevede una consultazione da parte di un gruppo mirato di pazienti, "user consultation", per dimostrare la leggibilità e l'utilità del foglietto illustrativo. Questo test di leggibilità dovrà essere effettuato obbligatoriamente per tutti i medicinali approvati con una procedura nazionale e comunitaria e i risultati dovranno essere riportati nel modulo 1 del Dossier di registrazione che le aziende farmaceutiche devono presentare alle Autorità competenti per richiedere l'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio). Se invece si tratta di medicinali autorizzati precedentemente questa Direttiva, le aziende dovevano presentare il Dossier modificato entro il 1 Luglio 2015 alle Autorità per la valutazione della variazione apportata al modulo 1 [46].

Il test consiste nel selezionare un gruppo di almeno venti persone che riflettano la popolazione per la quale il medicinale è rivolto, facendo attenzione di non reclutare persone direttamente coinvolte con il medicinale quali medici, infermieri e farmacisti. Questo metodo è uno strumento utile per verificare che le informazioni riportate trasmettano il messaggio corretto a coloro che lo leggono. Per questo motivo, il test si articola in una prima fase di lettura durante la quale viene fornito il foglietto illustrativo identico a quello che si troverà nella confezione commercializzata quindi con gli stessi colori, lo stesso carattere e tipo di carta.

Dovrà essere stilato un protocollo per ogni medicinale che si vuole far testare nel quale includere domande che indaghino tutte le tematiche più importanti e critiche come la sicurezza, l'efficacia e gli effetti collaterali e pianificare il test in modo tale che non duri più di 45 minuti questo vuol dire che non dovrebbero esserci più di 12 - 15 domande.

In un secondo momento, si svolge il colloquio con i lettori durante la quale l'intervistatore può essere affiancato da colui che ha scritto il foglietto illustrativo che aiuterà anche nella stesura delle

domande da porre e, sulla base dei risultati del test, potrà rivedere alcuni punti del documento stesso prima di presentarlo alle Autorità [47].

Grazie a questi sforzi da parte delle Autorità, il foglietto illustrativo, oggi, ha una struttura univoca per tutti i medicinali, usa un linguaggio più diretto ed esplicito, si compone di sei precisi paragrafi e le informazioni sono rese in modo più comprensibile, grazie all'introduzione di questi test di leggibilità. Nonostante queste disposizioni, AIFA comunque continua ad intervenire con controlli di qualità per verificare che i test siano condotti secondo gli standard e soprattutto per garantire che le informazioni sulla sicurezza del medicinale siano correttamente inserite e comprese dai partecipanti. Nel Comunicato AIFA n° 518 del 3 Novembre 2016, il Professore Melazzini dichiara: “è un lavoro incessante totalmente paziente - centrico. Il destinatario delle informazioni è il paziente stesso, ma in un certo senso ne è anche il “provider”, contribuendo a tararle sulle sue necessità comunicative. Speriamo che da oggi in poi il foglietto illustrativo sia chiamato sempre meno “bugiardino””.

3.1.5 Il cittadino al centro

Di seguito verranno riportati quattro progetti pensati per il cittadino e soprattutto per garantirgli un'informazione immediata e chiara riguardo i medicinali.

- Nel 2010 l'Associazione Difesa Consumatori ha realizzato in collaborazione con l'Associazione Titolari Farmacie private della provincia di Venezia, una guida al giusto uso dei medicinali in famiglia chiamata “Traduttore Farmaceutico”. L'opuscolo, che si trova anche online al link <http://www.associazionedifesaconsumatori.it/traduttore/>, comprende consigli, definizioni ed un glossario per tradurre le indicazioni e i termini troppo tecnici, che possono generare confusione, contenute nelle istruzioni dei medicinali. Lo scopo è quello di contribuire alla crescita di un'attenta informazione e un'adeguata formazione del cittadino consumatore, suggerendo un uso corretto del medicinale in quanto, se la vita media si è allungata lo si deve anche a questo. Bisogna ricordare, però, che i medicinali, oltre a comportare un beneficio terapeutico, possono causare effetti indesiderati più o meno gravi qualora se ne faccia un uso indiscriminato ed improprio. Alla luce di ciò, risulta estremamente importante un corretto approccio del consumatore al medicinale e questa guida lo vuole aiutare ad acquisire una reale cognizione sulle loro potenzialità e sui rischi legati ad un loro uso improprio, effettuare una corretta lettura dell'etichetta e del foglietto illustrativo e fargli comprendere il giusto significato di alcuni termini specifici soprattutto quelli inseriti nelle controindicazioni. Quest'ultimo fine è doppiamente importante quando si acquistano medicinali senza prescrizione medica e la vigilanza rassicurante del medico e del farmacista, come avviene nel caso della cosiddetta “automedicazione” che dovrebbe essere incoraggiata solo se perseguita in maniera responsabile.

La guida si articola in diversi capitoli tra cui: Farmaco, Etichetta, Conservazione e Glossario. Quest'ultimo presenta 700 termini elencati in ordine alfabetico di difficile comprensione spiegati con un linguaggio semplice ed accessibile [48].

- La Banca Dati Farmaci predisposta da AIFA è l'unica banca dati ufficiale che permette la consultazione dei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e dei Foglietti Illustrativi (FI) aggiornati dei medicinali autorizzati in Italia. È inoltre possibile stampare copie di ogni documento presente nella Banca Dati, acquisendo in questo modo utili informazioni che riguardano i prodotti. Tutti i documenti pubblicati sono stati approvati da AIFA o da EMA (European Medicines Agency). L'aggiornamento della Banca Dati è di esclusiva competenza di AIFA, inoltre è pubblica e destinata a chiunque sia interessato ad acquisire informazioni. È uno strumento di particolare utilità per gli operatori sanitari, che hanno la costante necessità di aggiornare le loro competenze per poter prescrivere correttamente ed utilizzare al meglio i medicinali, ma è importante anche per i pazienti che consultandola possono meglio comprendere i benefici e i possibili effetti indesiderati dei medicinali che sono stati a loro prescritti [49]. Accedendo a questa Banca Dati e scaricando il foglietto illustrativo si può notare un passo in avanti nell'ambito della Farmacovigilanza. Al termine del paragrafo sugli effetti avversi compare un sottotitolo "Segnalazione degli effetti indesiderati" (Figura 4).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Figura 4. Farmacovigilanza nel foglietto illustrativo.

Questo paragrafo permette al cittadino di sapere come comportarsi in caso di problemi in seguito all'assunzione del medicinale e soprattutto viene a conoscenza del fatto che esiste un apposito sistema che ha il compito di monitorare la sicurezza dei medicinali.

- Dal 3 giugno 2014, come riportato nel Comunicato AIFA n° 360 del 7 maggio 2014 conseguente alla Determina n° 371 del 14 aprile 2014, in tutte le farmacie, parafarmacie e corner della grande distribuzione (GDO) il cittadino che acquista un medicinale su cui è intervenuta una recente modifica delle informazioni di sicurezza del foglio illustrativo, non ancora riportata nel documento all'interno della confezione, riceverà dal farmacista il documento aggiornato e approvato da AIFA. Questo servizio sarà garantito grazie a un'Applicazione chiamata "Farmastampati" che tutti i punti vendita dovranno scaricare sui

propri computer. In questo modo tutti gli aggiornamenti, che si renderanno necessari, verranno caricati automaticamente dall'Applicazione stessa senza alcuna operazione da parte dell'utente. Il Direttore Generale Pani dichiara: "Si tratta di un ulteriore passo a favore del cittadino e degli operatori sanitari. Con la Banca Dati Farmaci sempre aggiornata e la consegna, al momento dell'acquisto, dei fogli illustrativi appena modificati, si conferma l'impegno di AIFA per un'informazione continua, autorevole e certificata sui medicinali a garanzia della sicurezza e dell'efficacia delle cure. Il nuovo servizio darà al cittadino la certezza di un foglio illustrativo sempre aggiornato ed eviterà lo spreco di interi lotti di farmaci perfettamente integri e quindi sicuri ed efficaci. Assicurerà, inoltre, la continuità terapeutica che poteva essere a rischio in caso di non perfetto allineamento tra il ritiro dei lotti e la fornitura di quelli con il documento aggiornato". Ogni anno sono migliaia le variazioni dei fogli illustrativi approvate dall'AIFA (oltre 5.000 nel solo 2013) che devono essere riportate nei nuovi lotti dei medicinali. Può trattarsi di aspetti di natura amministrativa, che non hanno alcun impatto sulla salute dei cittadini, ma anche di nuove evidenze scaturite dalla pratica clinica o da recenti studi. In questi casi, le aziende titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) erano tenute al ritiro e alla sostituzione dei lotti contenenti i fogli illustrativi non aggiornati, che andavano distrutti con conseguente spreco di farmaci perfettamente integri e sicuri ed inevitabile impatto sull'ambiente [50].

- A gennaio 2016 un'azienda farmaceutica ha reso disponibile il foglietto illustrativo di due suoi medicinali, usati per il trattamento del mal di testa, in formato multilingue e digitale. Tutto ciò è possibile utilizzando il codice QR stampato sulla confezione del medicinale, una soluzione, questa, pensata soprattutto per minimizzare il rischio di un uso improprio dei medicinali per problemi linguistici. L'accesso attraverso il QR code è possibile da qualsiasi cellulare e tablet abilitato con l'apposita applicazione di lettura che permetterà di accedere al foglietto illustrativo e di stamparlo in una delle dieci lingue disponibili. È sufficiente inquadrare il codice con la fotocamera per leggerne automaticamente il contenuto. Questo è il primo servizio multilingue e disponibile velocemente sulla confezione di un medicinale di automedicazione. Sarà di utilità non solo alla popolazione residente in Italia ma soprattutto a quella parte di stranieri, residenti o di passaggio, che si trovano spesso ad affrontare il foglietto illustrativo con difficoltà legate alla lingua e alla comprensione delle informazioni veicolate, correndo il rischio di errori nell'assunzione di questi medicinali. L'obiettivo dell'azienda è quello di coniugare informazione e innovazione tecnologica per raggiungere in modo capillare tutta la popolazione, anche quella che, a causa della lingua, può trovarsi in una posizione più marginale per quanto concerne l'utilizzo e la comprensione dei medicinali [51].

3.2 Comunicazione verbale

3.2.1 Comunicazione medico-paziente

Il colloquio tra medico e paziente rappresenta un momento importante per ricavare informazioni anamnestiche ai fini della diagnosi, per instaurare una relazione terapeutica e garantire così l'aderenza alla cura da parte del paziente stesso. Un'efficace comunicazione tra i due può diventare un significativo strumento di Farmacovigilanza per la prevenzione e la corretta gestione delle reazioni avverse da medicinali. Il medico, a nostro avviso, non fa Farmacovigilanza soltanto riconoscendo, segnalando tempestivamente l'ADR e compilando in modo chiaro e completo la scheda di segnalazione, ma anche parlando con il paziente. Chiariamo il concetto, le ADRs si manifestano anche in seguito ad un errato utilizzo del medicinale e quindi questi eventi sono facilmente evitabili se il medico dedicasse pochi minuti della visita ambulatoriale a spiegare dettagliatamente l'assunzione del medicinale e, se necessario, rendere le informazioni in forma scritta. Questo metodo è effettivamente una soluzione facilmente attuabile come suggerisce la tabella 6 in cui sono indicati gli ambiti di carenza nella comunicazione e le relative metodologie per ridurre l'errore.

Possibili ambiti di carenza di comunicazione	Tipo di comunicazione per ridurre la probabilità di errore
Insufficiente spiegazione e verifica della comprensione sulla modalità di assunzione dei farmaci	Nota integrata con uno schema scritto secondo le necessità del paziente
Mancanza di verifica periodica delle corrette modalità di assunzione	Nota con richiesta al paziente di riferire le modalità di assunzione
Mancanza di informazione sulle interazioni tra farmaci e tra farmaci ed alimenti in pazienti in mono o politerapia	Nota e/o schema scritto
Mancata o insufficiente verifica periodica delle motivazioni del paziente e della fiducia del paziente nella terapia	Nota, counselling
Mancata comunicazione con i familiari o con gli assistenti informali, in caso di paziente non in grado di collaborare	Nota e/o schema scritto
Non accertamento su eventuali assunzione di farmaci non prescritti dal medico curante	Nota, counselling

Tabella 6. Carenze e soluzioni nella comunicazione verbale [52]

Come si può notare, nella maggior parte dei casi, la soluzione alle problematiche è quella di riportare in forma scritta le nozioni base in modo tale che il paziente le abbia sempre a portata di mano. Sicuramente il medico, durante la visita ambulatoriale, comunica le modalità di assunzione, ma a causa dei tempi limitati potrebbe non spiegarli in modo appropriato e il paziente potrebbe avere delle difficoltà a prendere nota mentalmente di queste nozioni.

L'obiettivo quindi dovrebbe essere quello di garantire al paziente un dialogo completo e soddisfacente con il proprio medico riguardo l'efficacia, i benefici attesi e i rischi del loro trattamento; per fare ciò bisognerebbe revisionare periodicamente gli esiti del trattamento rispondendo alle domande e monitorando il progresso del paziente [53].

Per assicurare questo tipo di comunicazione, l'impegno deve pervenire da entrambe le parti coinvolte: medico e paziente. A tal scopo riporteremo di seguito uno studio svolto dal Laboratorio di Medicina Narrativa di ASF (Azienda Sanitaria di Firenze) che ha permesso di analizzare in che modo si svolgono i colloqui tra medico e paziente e da questi individuare eventuali criticità e aspetti da migliorare. Si tratta del progetto NaMe2 (interviste semi-strutturate a pazienti e analisi di colloqui medico/paziente videoregistrati), promosso con il contributo di Pfizer, che è stato svolto nei reparti di Cardiologia, Oncologia e Rianimazione. Le videoriprese delle visite sono state analizzate da un gruppo di psicologi e sociologi e da ciò sono emerse alcune importanti osservazioni, le quali hanno permesso di individuare alcuni consigli pratici per un corretto approccio comunicativo e stilare il "Decalogo del buon paziente e del buon medico" contenente aspetti da "non dimenticare" nella comunicazione medico-paziente (Figura 5).

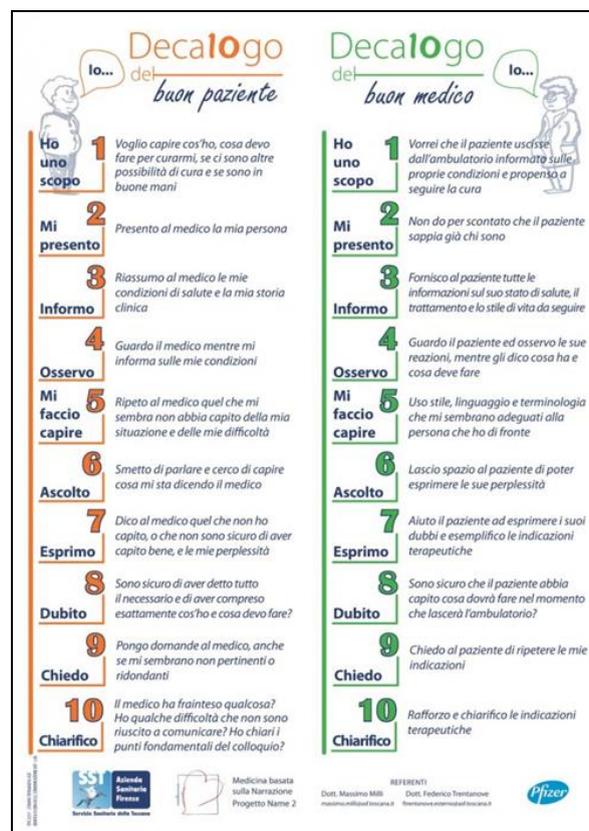


Figura 5. Decalogo del buon paziente e del buon medico [54]

Il Decalogo è composto da una locandina che riporta i dieci comportamenti che il medico e il paziente dovrebbero assumere durante il loro incontro e una breve spiegazione delle modalità di applicazione. I comportamenti sono gli stessi ma da due prospettive diverse e quindi dovranno essere attuati in maniera diversa. Questa guida è nata in seguito a necessità pratiche e vorrebbe, attraverso consigli semplici, migliorare quella tappa fondamentale della vita sanitaria di un paziente che è il colloquio con il medico. Il Decalogo, migliorando la comunicazione e la comprensione, vuole muoversi verso una cura partecipata ed il più possibile adeguata alle esigenze del malato, cercando di contribuire alla costruzione di quel ponte che permette di stabilire una corretta relazione di fiducia tra il medico e il paziente [54].

Alcuni punti di questo Decalogo li possiamo ritrovare in un altro lavoro intitolato “*Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study*” del Dottor Wolf Langewitz e colleghi. È uno studio per riflettere sul momento della comunicazione medico-paziente e suggerisce che se il medico analizzasse razionalmente il colloquio con il paziente, capirebbe e avrebbe la dimostrazione che ciò che considera una perdita di tempo in realtà non lo sarebbe. Il dato più stupefacente è rappresentato dal fatto che se il medico lasciasse parlare liberamente il paziente dopo due minuti smetterebbe di parlare. Questo è il tempo necessario, nell’80% delle persone coinvolte nello studio, per esprimersi completamente. Durante questo lasso di tempo il medico comunque deve essere in grado di ascoltare attivamente il paziente per ricavare un’idea generale sulla situazione da cui eventualmente partire con domande più focalizzate. In questo lavoro si delineano le caratteristiche del “buon medico” e della buona comunicazione con il paziente. Nel primo caso, il curante deve interessarsi alla situazione patologica della persona che si trova di fronte, spiegare dettagliatamente cosa il paziente vuole conoscere della sua condizione, aiutare a gestire le emozioni che queste informazioni possono generare, ascoltare, coinvolgere la persona nelle decisioni da prendere nell’iter terapeutico. In conclusione, il medico non deve possedere solo competenze tecniche, ma anche quelle relative all’ascolto, all’attenzione alla condizione del paziente e ai suoi possibili risvolti emotivi e quotidiani. Per quanto riguarda la comunicazione, questa deve essere semplice il che significa che il paziente deve ricordarsi cosa gli è stato spiegato e a tal fine il medico deve dire poco ma in modo esplicito, ordinato e coerente [55].

A nostro avviso, può risultare utile, soprattutto in alcuni casi, fornire al paziente un diario in cui segnare tutte le informazioni riguardanti la terapia, ma anche le possibili condizioni fisiche e psicologiche che pensa possano essere legate all’assunzione del/dei medicinale/i. Inoltre, sarebbe anche funzionale se la persona segnasse l’assunzione di integratori alimentari, fitoterapici, tisane o di alimenti particolari perché anche queste sostanze possono generare di per sé o in associazione con alcuni medicinali delle reazioni avverse. Questo permetterebbe al medico di medicina generale,

in primo luogo, di controllare l'effettiva aderenza alla terapia, soprattutto se si tratta di una persona in multiterapia, e successivamente di capire l'origine di eventuali reazioni avverse o di un comportamento sbagliato che potrebbe mettere ulteriormente a rischio la salute del paziente. Altro aspetto da considerare è che le persone in multiterapia si rivolgono anche a medici specialisti che non sempre chiedono al paziente se presentano ulteriori patologie e quindi se assumono altre terapie. In questo modo lo specialista, grazie alla supervisione di questo diario, può avere uno scenario completo della situazione patologica e terapeutica e prescrivere il proprio trattamento senza mettere in pericolo il paziente. Si consideri anche che, in questo modo, si potrebbe migliorare la comunicazione e generare un filo conduttore tra il medico di famiglia – paziente - specialista.

Questi diari sono già presenti e monitorano l'andamento della terapia o una situazione fisiologica che rischia di diventare patologica e quindi necessaria di trattamento. I più conosciuti e semplici sono sicuramente quelli in cui riportare la pressione arteriosa o la glicemia e generalmente presentano una tabella nella quale riportare data e ora in cui si effettua la misurazione. Tale strumento viene utilizzato, a maggior ragione, anche per situazioni più complicate, come per esempio per le persone affette da leucemia mieloide cronica. La compilazione di un diario terapeutico vuole essere un aiuto nella gestione del trattamento dove annotare giornalmente le somministrazioni dei medicinali, le eventuali reazioni avverse e qualunque cambiamento intervenga nello stato di salute. L'aggiornamento regolare del diario aiuta infatti a tenere conto delle assunzioni del medicinale, aumentando la compliance alla terapia, e a identificare precocemente l'insorgenza di eventuali effetti collaterali, che potranno essere correttamente riferiti al medico e gestiti con il minore impatto possibile sulla prosecuzione del trattamento [56].

Riprendendo ciò che abbiamo precedentemente scritto, il cittadino è la figura centrale di tutte le modifiche che sono state apportate al sistema di Farmacovigilanza. Le Autorità hanno compreso l'importanza del suo ruolo che rappresenta la base della piramide della Farmacovigilanza; senza il segnalatore non si può svolgere una completa attività di monitoraggio sulla sicurezza dei medicinali. Il cittadino però deve essere consapevole della possibilità, delle modalità e di quali eventi segnalare. La comunicazione, quindi, non avviene solo attraverso il foglietto illustrativo e il colloquio con un operatore sanitario, ma anche grazie a progetti territoriali che hanno l'obiettivo di raggiungere in modo più capillare la popolazione e sensibilizzare maggiormente il cittadino a questa tematica.

4. PROGETTI REGIONALI SULLA FARMACOVIGILANZA

Vorremmo partire da una frase celebre dell'economista statunitense Kenneth Joseph Arrow, premio Nobel per l'economia nel 1972.

“La mancanza di adeguata informazione unita al comportamento opportunistico della burocrazia, impediscono una pianificazione efficace anche in presenza della decentralizzazione, soprattutto a lungo termine. E la cosa vale non soltanto per lo stato, ma anche per le imprese” Kenneth Joseph Arrow

Essa si sposa molto bene con l'attuale contesto sanitario italiano, nel quale il processo di aziendalizzazione, avvenuto in seguito alla crisi finanziaria con la legge 502/92, ha portato a modifiche nell'assegnazione delle risorse alle singole regioni e soprattutto ha reso ogni singola regione italiana responsabile delle proprie risorse finanziarie, tanto da pensare a 20 nazioni in un'unica nazione. In ogni periodo storico, le risorse finanziarie non sono mai risultate sufficienti, tuttavia si potrebbe partire dagli errori del passato per elaborare una più accurata strategia a livello regionale. Dopo una chiara mappatura delle esigenze sanitarie, la valutazione dei rischi e l'identificazione dell'opportunità, l'unico modo a nostro avviso per un sistema sostenibile è la progettualità. I progetti sono un mezzo utilizzato in ogni ambito aziendale e sanitario in generale e lo sono anche nell'ambito della farmacovigilanza. Sono tanti gli elementi che li rendono importanti: per i finanziatori i progetti sono la testimonianza di un adeguato impiego di risorse, sono indispensabili per coinvolgere più regioni che altrimenti non parteciperebbero spontaneamente o in misura adeguata, alla segnalazione di eventi avversi, sono altresì importanti per formare ogni singolo operatore sanitario territoriale e renderlo consapevole del ruolo rilevante che egli riveste nel processo di segnalazione, e soprattutto sono fondamentali per coinvolgere, educare e sensibilizzare sempre più il cittadino al processo di segnalazione.

4.1 Varie tipologie di segnalazione delle reazioni avverse.

Partiamo dalla considerazione che il successo o il fallimento di qualsiasi attività di farmacovigilanza dipenda dalla segnalazione di sospette reazioni avverse, tuttavia bisogna distinguere diverse metodiche di segnalazione che concorrono seppur in maniera sostanzialmente diversa all'ottenimento del risultato finale. Secondo l'ICH Harmonised Tripartite Guideline – Pharmacovigilance Planning E2E, 18 novembre 2004, esistono differenti modalità di sorveglianza delle reazioni avverse: la segnalazione passiva, la segnalazione stimolata, gli studi osservazionali, il monitoraggio di studi clinici e studi descrittivi, la storia naturale della patologia e i “drug utilization study” [57;58].

I dati che risultano più interessanti da analizzare sono quelli relativi alle segnalazioni di natura spontanea e quelli derivanti da progetti di segnalazione attiva, che evidenziano come l'investimento di risorse da parte di AIFA sia indispensabile per l'ottenimento di risultati rilevanti per l'aumento delle segnalazioni.

- **Segnalazioni spontanee**

Tali segnalazioni derivano dalla comunicazione non sollecitata, attuata dagli operatori sanitari, da centri regionali, da titolari di AIC o dal cittadino in prima persona, e descrivono una o più reazioni avverse ai farmaci in un paziente che ha assunto uno o più prodotti medicinali. Esse giocano un ruolo di primaria importanza nell'identificazione di segnali di sicurezza nella fase di post-marketing del farmaco, in quanto possono fornire importanti informazioni su gruppi di pazienti a rischio e sulle caratteristiche cliniche delle ADR gravi e note. Tuttavia le problematiche al riguardo sono tante, in quanto i dati che accompagnano le segnalazioni spontanee sono spesso incompleti e la percentuale con la quale queste sono riportate dipende da numerosi fattori, tra i quali il periodo intercorso dalla commercializzazione del farmaco, l'attività di farmacovigilanza attuata dall'autorità regolatoria, l'attenzione dei media e l'indicazione terapeutica del farmaco. I dati ottenuti da tale metodica di segnalazione vengono raccolti nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), istituita nel 2001 e nel database regionale GIF [59]. Il GIF, possedeva un patrimonio ricco di conoscenze sulle ADR raccolte in diverse Regioni, organizzate in una banca dati comune, infatti è stato fondamentale negli anni 1998-2005 per elaborare i dati provenienti dalle regioni aderenti, in quanto tali valutazioni a livello AIFA non erano ancora possibili da effettuare.

- **Segnalazione stimolata**

Una metodica che ha permesso di ottenere maggiori risultati nelle segnalazioni è la segnalazione stimolata, che vede come protagonisti le autorità, si basa infatti su una stretta collaborazione tra Stato e regioni. Sono stati introdotti svariati metodi allo scopo di incoraggiare alla segnalazione operatori sanitari sia a livello territoriale sia ospedaliero, ma restano ancora non accurati e spesso risultano completamente assenti metodi di stimolazione del cittadino [60]. Tra quelle di maggiore importanza ci sembra doveroso includere metodiche di agevolazione del processo di segnalazione, monitoraggio di alcuni contesti particolari o di determinate tipologie di farmaco e tutta una serie di nuove segnalazioni per via telematica. Sebbene questi metodi abbiamo dimostrato di migliorare le segnalazioni, resta insufficiente la completezza dell'informazione verso gli operatori che dovrebbero essere coinvolti. Tutti i dati raccolti da tali segnalazioni vengono successivamente

sottoposti ad analisi sia quantitative che qualitative. L'obiettivo di tale analisi e della loro pubblicazione è di informare precocemente la rete di farmacovigilanza [61].

I cambiamenti più rilevanti di collaborazione tra stato e regioni iniziarono a manifestarsi a partire dal 2006, quando l'attività del GIF passò ad avere una validità all'interno dell'AIFA e iniziò ad avere collaborazioni attive con il centro OMS di Uppsala. L'AIFA nel corso degli anni ha dovuto più volte sottostare a modifiche varate dalla legge in merito ai finanziamenti da predisporre in materia di farmacovigilanza. Le prime misure di finanziamento per iniziative di farmacovigilanza e di informazione sui farmaci risalgono alla legge progetti 27 dicembre 1997 n°449, art 36, comma 14, che predispondeva la spesa di 100 miliardi di lire per iniziative di farmacovigilanza e di informazione degli operatori sanitari sulle proprietà, sull'impiego e sugli effetti indesiderati dei medicinali, nonché per le campagne di educazione sanitaria nella stessa materia, ed è stata autorizzata a decorrere dall'anno 1999 [62].

La legge finanziaria 2007 ha previsto la definizione degli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva, attraverso la stipula di convenzioni tra AIFA e le singole regioni per l'utilizzazione delle risorse confluite nei fondi di bilancio ordinario dell'agenzia in base alla legge 27 dicembre 1997 n°449, art 36, comma 14 [63]. Attraverso l'attuazione di tale legge è stata possibile l'attivazione di progetti regionali di valenza multi regionale o nazionale.

Già con la finanziaria del 2007, si sentì la necessità di introdurre una metodica di valutazione e monitoraggio della spesa finanziaria da parte di AIFA ai fini di migliorare la rete di farmacovigilanza, l'informazione degli operatori e la valutazione dei dati ottenuti. Con essa si identificava: un responsabile di farmacovigilanza regionale, si obbligava all'uso dei finanziamenti per la realizzazione di progetti regionali e multi regionali, si dividevano i fondi in base ai progetti e soprattutto si richiedeva un report finale sulle attività svolte riguardante i risultati ottenuti e le spese sostenute. Alla comunicazione di inizio progetto, l'AIFA disponeva l'80% del finanziamento previsto ai centri coordinatori e l'erogazione del restante 20% veniva dato solo in seguito a presentazione della relazione e rendicontazione finale. Nonostante queste misure attuate, i risultati non furono così soddisfacenti [64].

Negli anni successivi AIFA ha dovuto ridimensionare le cifre predisposte per i progetti di farmacovigilanza attiva e provvedere ad una gestione adeguata dei fondi investiti per la farmacovigilanza, con la direttiva del 2010/84/UE di modifica della direttiva 2001/83/CE, con la quale è stato possibile introdurre delle tariffe a carico dei titolari di AIC per lo svolgimento delle attività di controllo in misura non inferiore ad un quinto delle tariffe applicate dall'EMA. Ma il decreto che recepiva tale direttiva è stato firmato solo nel maggio 2015 dal Ministro della Salute [65].

Tutte le misure di sicurezza previste dai decreti sopracitati, hanno introdotto senza dubbio un miglioramento delle segnalazioni, attraverso una sempre più efficiente rete di segnalazioni, dove il maggior responsabile del coordinamento risultava il centro regionale responsabile, il quale aveva anche il compito di supportare i responsabili locali di farmacovigilanza per l'inserimento dei dati nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), di promuovere progetti collaborativi con altri partner quali Università, Centri di ricerca, ministero della salute, Istituto superiore di Sanità, Reti di patologia, gruppi di area specialistica, società scientifiche e ovviamente con AIFA. La necessità di definire progetti regionali per implementare le segnalazioni, vede al centro della rete proprio i centri regionali.

I Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) sono in primis i responsabili del controllo qualità delle schede di segnalazione che pervengono, mediante ricerca delle incongruità rispetto al dizionario MEDdRA, e mediante la definizione del nesso di causalità tra farmaco sospetto e reazione avversa. Il ruolo chiave nell'ambito dei progetti è quello di definire, coordinare e monitorare i progetti di Farmacovigilanza attiva, essi delineano le necessità e le eventuali carenze tra le diverse aree tematiche (valutazione dell'uso dei farmaci, informazione e formazione, studio delle reazioni avverse ai farmaci) riguardanti i progetti di farmacovigilanza regionale [66].

I progetti regionali di cui sono disponibili dati qualitativamente ottimali sono: quelli dedicati alla formazione dei responsabili locali di FV o degli operatori sanitari, uno dei più importanti progetti della regione Lombardia è MEREAFaPS il cui scopo era quello di analizzare gli accessi al pronto soccorso attribuibili a reazioni avverse e eventi avversi evitabili da farmaci, con esso si è avuto un aumento veramente significativo delle segnalazioni, i progetti MEAP e VIGER a livello di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta effettuato nel 2013, che migliorarono il tasso di segnalazione e nel 2014 in concomitanza al loro termine, si assistette ad una riduzione del 2,8% rispetto all'anno prima [67]. Altro progetto molto importante per i risultati ottenuti è quello di Vigirete, che vede coinvolte le farmacie territoriali in un progetto che vuole avvicinarsi al cittadino fornendogli mezzi di segnalazione telematici. Tutti questi progetti hanno contribuito ad un incremento della segnalazione.

4.2 Analisi dei dati di segnalazione in Italia: riferimento all'introduzione di progetti regionali

L'incremento delle segnalazioni nel corso dell'ultimo decennio può essere associato all'attivazione di progetti di Farmacovigilanza attiva ma è anche legato, soprattutto nell'ultimo anno, alla nuova definizione di ADR introdotta dalla nuova normativa decreto 30 aprile 2015, che include tra le segnalazioni anche gli errori terapeutici e gli usi non conformi a quanto autorizzato [68]. Dalle rilevazioni 2015 effettuate da AIFA su ADR, si evince che dal 1 gennaio 2001 e il 31 dicembre

2013 sono state registrate in totale 202.204 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini. Escludendo le segnalazioni provenienti da casi pubblicati nella letteratura scientifica, il totale si riduce a 189.305. Nel 2013 il numero di segnalazioni inserite nella RNF è stato pari a 40.957, equivalente a un tasso di 690 segnalazioni per milione di abitanti (Figura 6). Con tali dati si è riusciti a superare il gold standard dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) secondo cui un tasso di segnalazione di almeno 300 segnalazioni per milione di abitanti è indicativo di un efficiente sistema di Farmacovigilanza in grado di identificare tempestivamente i segnali di allarme conseguenti all'uso dei medicinali [69].



Figura 6. Distribuzione annuale del numero e del tasso di segnalazione per milione di abitanti (2001-2015)

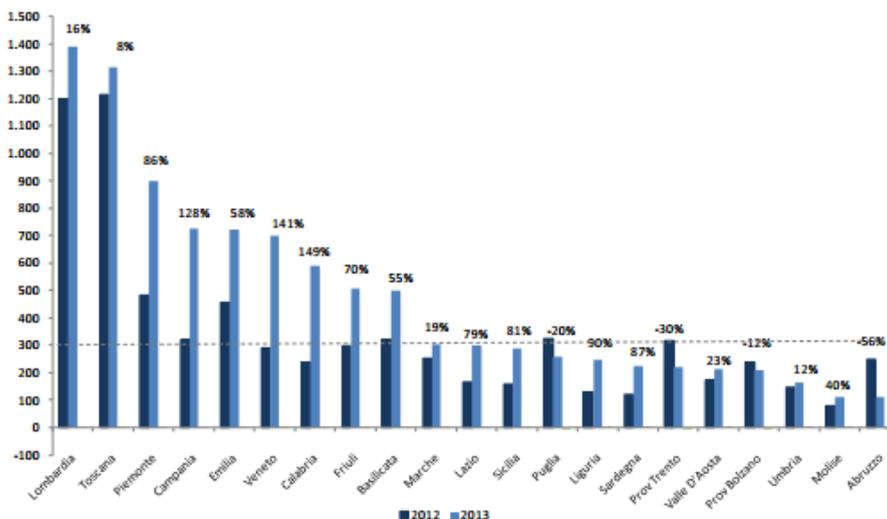


Figura 7. Distribuzione regionale del tasso di segnalazione per milione di abitanti e variazione percentuale negli anni 2012 e 2013

La crescita della Farmacovigilanza ha interessato quasi tutte le Regioni, ad esclusione di Puglia (-20%), Abruzzo (-56%), provincia autonoma di Trento (-30%) e di Bolzano (-12%). Rispetto al 2012 gli incrementi più consistenti sono stati registrati in Campania (+128%), in Veneto (+141%) e in Calabria (+149%). Più della metà delle Regioni nel 2013 ha un tasso di segnalazione per milione di abitanti superiore o pari al gold standard [70]. Lombardia e Toscana, che hanno raggiunto nel 2013 rispettivamente 1.387 e 1.316 segnalazioni per milioni di abitante, sono le Regioni con il più alto tasso di segnalazione, mentre la Regione con il più basso tasso di segnalazione è l'Abruzzo, il cui valore (109) è ben al di sotto del gold standard comunemente definito (Figura 7). Le segnalazioni provenienti dalla Regione Lombardia e Toscana rappresentano il 45% delle segnalazioni complessive, e sono tra le regioni che hanno proposte più innovative nel ambito dei progetti regionali.

Da una analisi più approfondita dei progetti si evince tuttavia una carenza di progetti che abbiano come scopo finale il coinvolgimento del cittadino alla segnalazione e la sua educazione alla farmacovigilanza e sono pochi o poco pubblicizzati i progetti che adottino metodi di segnalazione semplici e agevoli per lo stesso. Quando invece sono presenti progetti rivolti all'educazione del cittadino, risultano privi di dati che ne confermino l'efficacia, oppure mancano processi propagandistici e divulgativi. La figura 8, che racchiude dati estratti dalla tabella riepilogativa dei progetti regionali-Fondi di farmacovigilanza 2010-2011 (Tabella 7), permette di evidenziare il numero limitato di progetti regionali che ha come scopo quello dell'informazione del cittadino, sono invece molti i progetti che hanno lo scopo di trattare le tematiche della valutazione dell'uso dei farmaci e lo studio delle reazioni avverse ai farmaci [71]. I numeri riportati accanto all'area tematica di riferimento, non definiscono il numero di progetti i cui fondi sono stati approvati da AIFA, ma hanno lo scopo di rintracciare anche nello stesso progetto la tematica che viene presa in esame. In particolare sono solo due i progetti che più da vicino si occupano di informazione del cittadino: il progetto proposto dalla regione Lazio *“C'era una volta ...il farmaco. Nonno mi aiuti? Progetto di informazione e formazione sull'uso sicuro dei farmaci rivolto ai bambini e ragazzi della Regione Lazio”*, della commissione regionale di Farmacovigilanza Regione Lazio; e il progetto regione Campania *“Il progetto sull'importanza della segnalazione delle reazioni avverse successive alla somministrazione dei vaccini. L'importanza della Formazione e Informazione ai pediatri e ai genitori riguardo la segnalazione degli eventi avversi successivi alla somministrazione di vaccini”*, del dipartimento di Scienze Mediche Preventive Università degli Studi di Napoli Federico II. Tuttavia si tratta di progetti per i quali sono stati erogati i fondi stanziati da AIFA solo nel 2013, in seguito all'accordo stato-regioni del 26 settembre 2013, che permette l'utilizzo delle risorse di cui all'art.36, comma 14, della legge n°449/1997, per gli anni 2010/2011 [72]. Per questo ritardo, ad

oggi, non sono ancora disponibili sul portale AIFA dati che attestino la qualità dei progetti attivati, e non sono ancora disponibili reportistica e valutazioni.

Regione	Area tematica	Numero progetti per area tematica
Abruzzo	Valutazione dell'uso dei farmaci	1
Basilicata	Valutazione dell'uso dei farmaci	0
	Informazione e formazione Studio	1
	delle reazioni avverse ai farmaci	2
Calabria	Valutazione dell'uso dei farmaci	2
	Informazione e formazione Studio	1
	delle reazioni avverse ai farmaci	2
Campania	Valutazione dell'uso dei farmaci	8
	Informazione e formazione Studio	9
	delle reazioni avverse ai farmaci	7
Emilia Romagna	Valutazione dell'uso dei farmaci	1
	Informazione e formazione Studio	1
	delle reazioni avverse ai farmaci	2
Friuli Venezia Giulia	Valutazione dell'uso dei farmaci	1
	Informazione e formazione	1
	Studio delle reazioni avverse ai farmaci	0
Lazio	Valutazione dell'uso dei farmaci	1
	Informazione e formazione Studio	2
	delle reazioni avverse ai farmaci	1
Liguria	Valutazione dell'uso dei farmaci	2
	Informazione e formazione Studio	3
	delle reazioni avverse ai farmaci	3
Lombardia	Valutazione dell'uso dei farmaci	2
	Informazione e formazione Studio	4
	delle reazioni avverse ai farmaci	4

Marche	Valutazione dell'uso dei farmaci	Informazione	3
	e formazione	Studio delle reazioni	5
	avverse ai farmaci		4
Molise	Valutazione dell'uso dei farmaci	Informazione	2
	e formazione	Studio delle reazioni	1
	avverse ai farmaci		2
Piemonte	Valutazione dell'uso dei farmaci	Informazione	1
	e formazione	Studio delle reazioni	2
	avverse ai farmaci		2
Puglia	Studio delle reazioni avverse ai farmaci		1
Sardegna	Valutazione dell'uso dei farmaci		3
Sicilia	Valutazione dell'uso dei farmaci	Informazione	3
	e formazione	Studio delle reazioni	1
	avverse ai farmaci		4
Toscana	Valutazione dell'uso dei farmaci	Studio	1
	delle reazioni avverse ai farmaci		3
Umbria	Valutazione dell'uso dei farmaci	Informazione	1
	e formazione	Studio delle reazioni	1
	avverse ai farmaci		1
Valle d'Aosta	Informazione e formazione	Studio delle	1
	reazioni avverse ai farmaci		1
Veneto	Valutazione dell'uso dei farmaci	Informazione	5
	e formazione	Studio delle reazioni	5
	avverse ai farmaci		4

Tabella 7. Tabella riassuntiva delle tre aree tematiche (valutazione dell'uso dei farmaci, informazione e formazione, studio delle reazioni avverse ai farmaci) dei Progetti di Farmacovigilanza per ogni Regione italiana-Fondi regionali 2010/2011

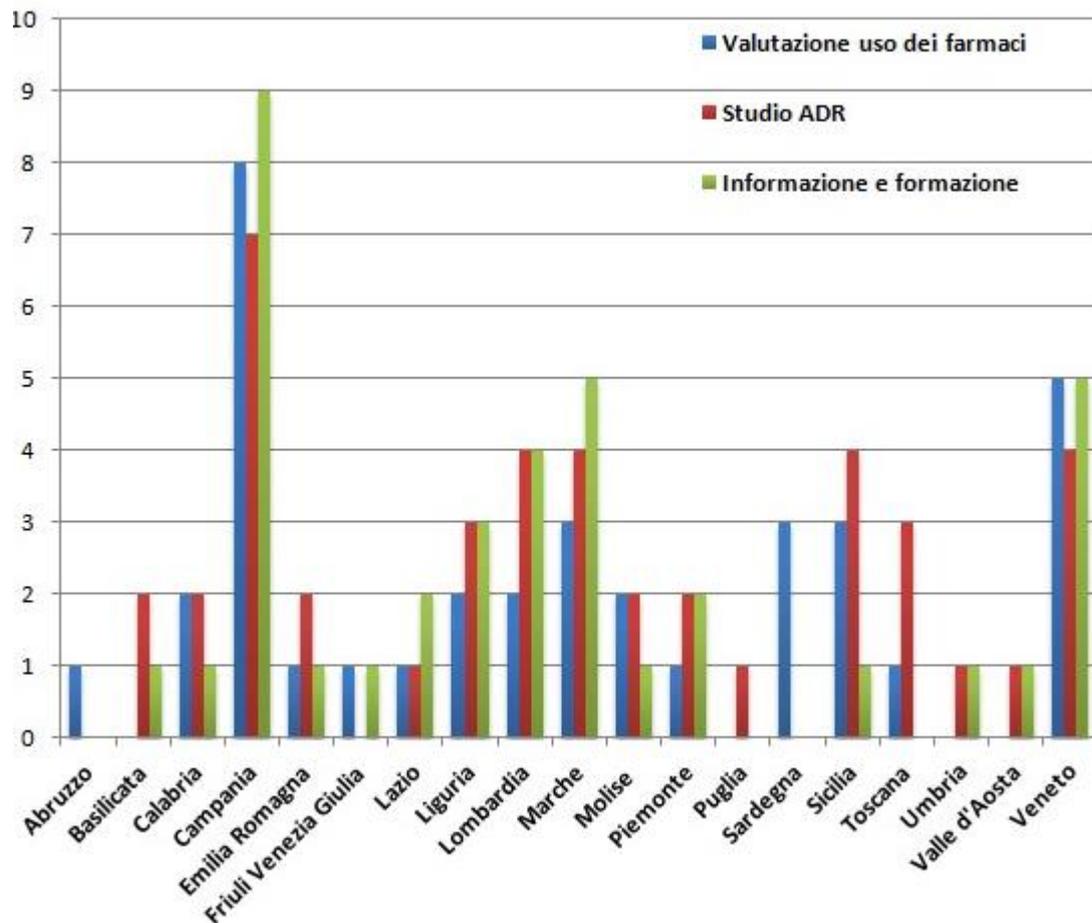


Figura 8. Rielaborazione dati estratti dalla tabella riassuntiva delle tre aree tematiche (valutazione dell'uso dei farmaci, informazione e formazione, studio delle reazioni avverse ai farmaci) dei progetti di Farmacovigilanza per ogni Regione italiana-Fondi regionali 2010/2011

4.3 Progetti Regionali Italiani di maggiore rilevanza per la sicurezza del cittadino

Quello che si cerca di ottenere con un progetto è di liberare un'energia che è già presente, ma che con altri metodi di segnalazione non verrebbe alla luce. I progetti regionali che riescono ad ottenere questo successo non sono molti. Tra i più rilevati per i risultati ottenuti troviamo il progetto del Centro regionale Lombardo, il progetto MEREAFaPS sviluppato dall'A.O. Ospedale Niguarda di Milano, il cui scopo era quello di analizzare gli accessi al pronto soccorso attribuibili a reazioni avverse (ADR) e eventi avversi evitabili da farmaci (ADE) in 8 aziende ospedaliere lombarde nell'arco di 18 mesi (ottobre 2006-sett. 2008) [73]. Tra gli obiettivi specifici del progetto vi era la verifica delle percentuali di visite in pronto soccorso e la percentuale di ricoveri ospedalieri dovuta ad ADR e ADE, le classi di farmaci maggiormente coinvolte, il tipo di frequenza osservate, la tipologia di popolazione coinvolta considerandone età, sesso, etnia e patologie concomitanti, il numero delle reazioni che potevano essere evitate sia ai fini della salute pubblica ma anche per

evitare ricadute economiche dirette e indirette. Il progetto MEREAFaPS tra gli obiettivi secondari aveva anche quello di aumentare la sensibilità di medici ed infermieri, i quali sono gli attori fondamentali del processo di segnalazione e i diretti interlocutori con colui che deve riferire le informazioni sul farmaco. In seguito alle informazioni ottenute dalla intervista effettuate a specialisti medici di medicina generale e medici impegnati nella medicina di primo soccorso su ambulanze, abbiamo riscontrato quanto sia indispensabile una continua formazione di tutti gli operatori al fine di identificare nel modo corretto il tipo di reazione che ha portato il paziente al pronto soccorso, le cause che l'hanno determinata e soprattutto sviluppare la capacità di riportare il dato nel modo qualitativamente migliore. Dal monitoraggio dello studio epidemiologico lombardo, si evince come punti di forza del progetto sono stati la formazione a tutti i professionisti del pronto soccorso, il potenziamento della scheda informatizzata e gestionale web based e la restituzione delle analisi a tutti i professionisti del PS. L'elemento fondamentale è stata l'introduzione di tre fasi di valutazione del progetto, la prima fase (giugno 2006-maggio 2009) vedeva coinvolti 15 PS ed un numero di segnalazioni pari a 5563, la seconda fase (giugno 2009-maggio 2011) 45 PS ed un numero di 11531 di segnalazioni e la terza ha portato l'estensione del progetto a ben 49 PS ed un numero finale di segnalazioni 28239 con l'estensione del progetto a diverse regioni tra cui Piemonte, Emilia Romagna, Toscana, Marche, Abruzzo, Campania, in 8 anni hanno raggiunto 45333 segnalazioni. Tre diverse valutazioni sono fondamentali per il raggiungimento dell'estensione ad altri contesti regionali, l'esito del progetto avvalorava il progetto stesso e lo rende attraente e accessibile anche per altre realtà. Ciò che rende i progetti un mezzo indispensabile per utilizzare al meglio il budget investito o dalla azienda farmaceutica o dall'AIFA è la sostenibilità dei progetti stessi, è chiaro che l'organizzazione sanitaria non aiuta in questo, in quanto le valutazioni fatte a livello di AIFA o titolari di AIC o di qualsiasi altro payors, sono spesso distanti dalle problematiche finanziarie che riguardano ogni singola regione, il CRFV lombardo, infatti, dopo la riforma legge 23/2015, è stato sottoposto a tagli eccessivi che vanno ad influire sulla continuità dei progetti [74].

Altro progetto di rilevante importanza è quello che vede coinvolta la regione Veneto, si tratta di una delle regioni più lenta nella fase decisionale e che ha per giunta il numero di consumo di farmaco procapite più basso in Italia. Il Veneto ha avviato un progetto rivolto alle farmacie territoriali Vigirete, esso nasce nel 2014 dalla necessità dei farmacisti di avere un aggiornamento continuo e consolidare la pratica di FV e ha visto coinvolte 152 farmacie e 496 farmacisti veneti. Gli obiettivi del progetto erano di aumentare il coinvolgimento del cittadino, aumentando anche il rapporto tra il farmacista e il cittadino, aumentando l'informazione della popolazione sull'importanza della segnalazione spontanea di sospette ADR e soprattutto creando una rete

integrata di farmacie operanti nella pratica della farmacovigilanza. Anche in questo caso i dati parlano chiaro, 8704 segnalazioni inviate nel 2015, infatti la regione Veneto si colloca al secondo posto nella classifica delle amministrazioni regionali più attive in FV. I dati provengono dal CRFV e da Federfarma Veneto e confermano l'efficacia del progetto VIGIRETE, attraverso la piattaforma on-line Vigifarmaco [75]. Dal 2015 Vigirete è diventato un progetto multiregionale, coordinato dal Centro di FV del Veneto, approvato e finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco e le regioni aderenti sono la Basilicata, la Campania, il Lazio, la Liguria, le Marche, la Puglia e il Veneto. La piattaforma Vigifarmaco consente di trasmettere tutte le informazioni via web e permette la tracciabilità delle informazioni evitando errori, nella piattaforma sono presenti due moduli diversi uno per l'operatore e l'altro per il cittadino e per la segnalazione non è nemmeno necessario autenticarsi questo però rappresenta un punto sfavorevole perché potrebbe portare al problema della non identificabilità del soggetto, la segnalazione viene direttamente inviata al responsabile di FV del CRFV di riferimento e i segnalatori ricevono una copia della segnalazione via mail [76]. Il processo di inserimento delle informazioni per un cittadino qualunque, risulta sicuramente efficace ma richiede del tempo, potrebbe portare alla definizione errata della reazione avversa e potrebbe senza dubbio essere ulteriormente migliorata per renderla accessibile a tutti i cittadini. L'inserimento di tale piattaforma nell'era della digitalizzazione dei processi di segnalazione sottolinea la consapevolezza di dover guardare oltre i processi di sempre e adattarsi e adeguarsi nel modo qualitativamente migliore ad essi, al fine di ottenere un obiettivo che superi i gold standard definiti dal resto della rete di FV. Anche la Regione Toscana ha promosso un'ampia tipologia di progetti di FV, essa infatti ha ottenuto con la Regione Lombardia i più elevati risultati in ambito di segnalazioni di ADR, proprio grazie a proposte di progetti sempre innovativi. Dal bollettino ufficiale della regione toscana si evince la partecipazione a progetti di valenza regionale e tutta una serie di progetti a valenza multi regione. In particolare la Toscana ha attivato 3 progetti a valenza regionale: progetto Asteroid, Drug on Drug e Pharmacowikilance, 2 progetti a valenza multi regione: progetto Tyrion, per la valutazione della terapia anticoagulante in pazienti a rischio di sanguinamento in seguito a dimissione ospedaliera, e il progetto Pharmalert sulla sorveglianza attiva in FV attraverso un portale curato e l'analisi semantica dei contenuti generati dagli utenti dei social media e in più aderisce al progetto MEREAFaPS lombardo [77]. Il progetto più innovativo è Pharmacowikilance, progetto nato dalla collaborazione tra l'Università di Pisa e l'Istituto di Fisiologia Clinica (CNR), con lo scopo di monitorare la tossicità dei farmaci e le terapie di pazienti oncologici e pazienti geriatrici arruolati presso i pronto soccorsi di alcuni ospedali toscani [78]. Il sistema di segnalazione ideato è molto innovativo perché costituito da un software dotato di un numero elevato di risorse digitali: dizionari specifici per la patologia, strutture dati atte a raccogliere

parametri di monitoraggio quali: esami diagnostici, visite in pronto soccorso, dati di interazione tra farmaci, criteri di definizione delle ADR ed inoltre permette un opportuno interfacciamento con AIFA per le segnalazioni delle reazioni avverse storicizzate. Il progetto Pharmacowikilance tuttavia non ha ancora fornito dati di monitoraggio utili per l'analisi qualitativa e quantitativa degli stessi [79].

In conclusione l'analisi effettuata sui risultati ottenuti da alcuni progetti a livello regionale, ci fornisce dati sufficienti per promuovere in maniera adeguata progetti che abbiano obiettivi comuni. Il perché una azienda farmaceutica, i centri regionali e l'AIFA dovrebbero investire in tali progetti è evidente dai risultati ottenuti, il fine dovrebbe essere non solo quello di raggiungere un obiettivo a breve termine, come spesso succede, ma quello di ottenere una più sana riallocazione delle risorse che conduca al raggiungimento di obiettivi a lungo termine di sostenibilità finanziaria e sostenibilità degli esiti per un maggior successo sulla salute pubblica.

Il nostro progetto ha l'obiettivo di ampliare il bacino di segnalazione e per fare ciò proponiamo un mezzo che sia alla portata di un numero ancora più ampio di cittadini, che faciliti e velocizzi la pratica di segnalazione riducendo al massimo le possibilità di errore, che permetta la tracciabilità della segnalazione a partire da colui che l'ha riscontrata e che permetta anche una velocizzazione dell'invio della notifica ad un centro regionale coordinatore preventivamente selezionato. Avete già in mente di cosa si possa trattare e da cosa ci siamo fatti ispirare?

5. IL RUOLO DEL WEB NEL PROCESSO DI SEGNALAZIONE

In un contesto in cui la tecnologia sta assumendo un ruolo sempre più importante nelle nostre vite, viene influenzato anche il modo in cui i pazienti si informano sulla loro salute. Infatti capita sempre più spesso che, ai primi segnali di un disturbo, ricorriamo ad un clic per valutare i nostri sintomi. Questa propensione ad usufruire della rete, per cercare risposte o cure "fai da te", è stata studiata dalla Ibsa Foundation, organizzazione non-profit che ha lo scopo di promuovere, sostenere e contribuire allo sviluppo della ricerca scientifica. Tale organizzazione ha promosso un incontro presso l'Università La Sapienza di Roma dal titolo "*La salute in rete: progresso o pericolo?*", durante il quale diverse figure professionali come esperti, studiosi ed istituzioni come l'AIFA e l'Istituto Superiore di Sanità si sono confrontate sui risultati di una ricerca realizzata su un campione di 2.066 individui.

Il primo dato emerso è che 1 italiano su 2 ricerca attivamente informazioni sulla salute, 2 su 3 nella fascia tra i 25 e i 55 anni. Per tutti, il medico è il riferimento centrale (85% medico di base, 68% medico specialista), subito seguito dal web, il cui ruolo rilevante viene confermato dal 49% degli

intervistati. Vengono dopo i consigli del farmacista (37%), quelli di parenti e amici (36%) e infine quelli dei media (24%). Varia il channel mix in base al livello di istruzione: i laureati utilizzano molteplici canali ricorrendo al medico di medicina generale per il 79% e al web per il 73%, mentre chi ha la sola licenza elementare registra una fortissima prevalenza del medico di base, 91%, a fronte di un ricorso all'8%. Chiaramente sono diverse le informazioni ricercate anche a seconda della gravità delle condizioni di salute, chi ha problemi più gravi cerca per il 59,3% informazioni sui centri di eccellenza e per l'83,7% lo specifico problema di salute, mentre tra chi non ha problemi di salute specifici il 58,2% cerca informazioni su corretti stili di vita o comportamenti salutistici [80].

Dunque molte informazioni vengono condivise giornalmente su siti e pagine web, blog, vlog, social network, forum, chat room e portali sulla salute, tuttavia la maggior parte di queste non possono essere validate all'interno del sistema di farmacovigilanza in quanto, non è per nulla facile risalire alla struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore e di conseguenza al Responsabile di Farmacovigilanza a cui inviare la segnalazione stessa, poiché non possono essere ricondotte ad un soggetto identificabile e contattabile, considerando che la maggior parte delle persone che comunicano attraverso questi canali, usano dei nickname. Spesso l'anonimato che si ottiene con la protezione dell'identità anagrafica, facilita l'emergere di conversazioni e discussioni su esperienze di vita e problematiche associate all'utilizzo di farmaci che risultano ricche di dettagli per quanto riguarda reazioni avverse, usi off label, coesistenza di più patologie e interazioni tra farmaci che magari non verrebbero a galla facilmente se la persona dovesse esporsi in prima persona utilizzando i dati personali. Tuttavia l'adozione nel 2010 del Regolamento UE 1235/2010 e la Direttiva 2010/84/UE hanno ridefinito la normativa relativa alla Farmacovigilanza, con il fine di incrementare la partecipazione di pazienti, operatori sanitari e aziende farmaceutiche al sistema di segnalazione delle reazioni avverse garantendo una migliore sicurezza dei pazienti. Così anche le segnalazioni spontanee, provenienti da canali di comunicazione alternativi come i digital media o internet e che oggi hanno un'importanza sempre maggiore, hanno acquistato una loro valenza. Le aziende infatti attualmente, sono invitate a porre sempre maggiore attenzione a tali fonti e ciò è stato reso possibile dall'individuazione di una modalità di reporting alternativa, che garantisca la mancata dispersione del segnale ma che nello stesso tempo evitasse la possibilità di incorrere nella duplicazione di uno stesso caso all'interno della RNF [81].

La nuova normativa di farmacovigilanza, dispone che i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) abbiano l'obbligo di eseguire regolarmente lo screening sui siti internet e i media digitali sotto la loro gestione o responsabilità per verificare potenziali segnalazioni di sospette reazioni avverse. Se da queste attività il titolare di AIC dovesse venire a conoscenza di una qualsiasi

ADR conseguente all'uso di un medicinale, esso è tenuto a considerare tali informazioni come segnalazioni spontanee e a gestire dal punto di vista regolatorio quelle considerate come valide. In particolare a partire dal giorno 1 aprile 2015, AIFA chiede ai titolari di AIC di provvedere autonomamente alla registrazione in RNF di tutte quelle segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi e non gravi, avvenute in territorio italiano, riferite a farmaci o a principi attivi di propria competenza per le quali non sia possibile risalire alla struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore e quindi al Responsabile di Farmacovigilanza. E' annullata quindi la precedente modalità che prevedeva per i titolari AIC l'inserimento di tali casi direttamente in Eudravigilance o l'invio ad AIFA tramite fax, mail o posta prioritaria [81].

Il monitoraggio del web per la ricerca di segnalazioni su potenziali reazioni avverse va fatto inoltre in ottemperanza alle Good Pharmacovigilance Practices (GVP) paragrafo **VI.B.1.1.4** "Informazione sulle sospette reazioni avverse attraverso Internet e i Digital Media" riportato qui di seguito in versione integrale.

"VI.B.1.1.4. Information on suspected adverse reactions from the internet or digital media"

Marketing authorisation holders should regularly screen internet or digital media under their management or responsibility, for potential reports of suspected adverse reactions. In this aspect, digital media is considered to be company sponsored if it is owned, paid for and/or controlled by the marketing authorisation holder. The frequency of the screening should allow for potential valid ICSRs to be reported to the competent authorities within the appropriate reporting timeframe based on the date the information was posted on the internet site/digital medium. Marketing authorisation holders may also consider utilising their websites to facilitate the collection of reports of suspected adverse reactions (See VI.C.2.2.1).

If a marketing authorisation holder becomes aware of a report of suspected adverse reaction described in any non-company sponsored digital medium, the report should be assessed to determine whether it qualifies for reporting.

Unsolicited cases of suspected adverse reactions from the internet or digital media should be handled as spontaneous reports. The same reporting time frames as for spontaneous reports should be applied (see VI.B.7).

In relation to cases from the internet or digital media, the identifiability of the reporter refers to the existence of a real person, that is, it is possible to verify the contact details of the reporter (e.g., an email address under a valid format has been provided). If the country of the primary source is missing, the country where the information was received, or where the review took place, should be used as the primary source country [82].

Il web quindi risulta essere un potenziale ed efficace strumento attraverso il quale le aziende non solo potrebbero ascoltare i pazienti, in modo da mettere a disposizione prodotti sempre più sicuri, ma anche identificare i bisogni insoddisfatti e comprendere sempre meglio i pazienti. Per arrivare a questi risultati ci sarebbe però da superare l'ostacolo dato dall'analizzare e reperire questi numerosi dati con ricerche manuali, motivo per il quale le aziende non investono ancora molto in questo tipo di ricerca.

Ma il web contiene tantissime informazioni anche su manifestazioni di eventi avversi correlati all'utilizzo di farmaci a base di sostanze naturali. Già attraverso studi condotti nel '68 (Tabella 8) si è evidenziato come fosse radicato, per alcuni paesi europei, l'utilizzo di queste sostanze che oggi va via via diffondendosi e crescendo sempre di più in tutto il mondo, determinando in concomitanza una crescita smisurata di eventi avversi legati al loro utilizzo [84]. Fondamentale è stata, a tal proposito, l'introduzione del concetto di "farmacovigilanza in fitoterapia", (fitoterapia intesa come pratica che prevede l'uso di piante per la cura di patologie) perché questi prodotti, valutati in maniera sbagliata e per definizione non dannosi, in realtà possono portare ad effetti tossici, reazioni allergiche e interferenze farmacologiche.

Tabella 1. - N° di segnalazioni di eventi avversi legati all'uso di erbe medicinali inserite nel database dell'Organizzazione Mondiale della Sanità dal 1968 al 1997.

Paese	SOSPETTE ADR DA			
	Singola erba medicinale	Più erbe medicinali*	Un solo rimedio contenente sia erbe medicinali che ingredienti non erboristici	Più di un rimedio, di cui almeno un costituente non di origine erboristica**
Germania	611	110	806	269
Francia	85	35	432	937
Usa	213	56	622	182
Regno Unito	464	30	456	43
Australia	253	25	179	353
Spagna	61	11	344	178
Canada	357	18	93	85
Svezia	167	16	170	52
Paesi Bassi	22	2	108	9
Danimarca	24	3	81	19
Giappone	16	3	68	34
Irlanda	36	1	51	14

* contenute in un singolo rimedio erboristico o contenute singolarmente in più rimedi erboristici assunti contemporaneamente
 ** farmaco e rimedio erboristico assunti contemporaneamente, oppure più di un rimedio contenente sia erbe medicinali che ingredienti non erboristici

Tabella 8. Segnalazioni di ADR legate all'uso di erbe medicinali inserite nel database dell'OMS

A questo proposito è doveroso spendere qualche parola in più su questo argomento che gode di non poca importanza. L'uso delle piante medicinali, a scopo terapeutico è negli ultimi anni diventata una realtà indiscussa. Sono sempre in aumento le persone che ogni giorno sul web si scambiano opinioni, consigli o che promuovono l'utilizzo di fitoterapici. Si assiste in altre parole ad una crescita esponenziale del numero di utenti che ne usufruiscono, in maniera sempre più autonoma e senza il consulto di un medico. Una grande varietà di prodotti di origine naturale infatti può essere utilizzata per finalità diverse: a scopo alimentare, voluttuario, estetico o terapeutico e non richiedono la prescrizione medica. L'errata convinzione che la fitoterapia non determini "effetti collaterali" e che rappresenti una via alternativa di cura maneggevole e alla portata di tutti, è in

realtà una forte minaccia. Se da una parte risulta vero che il fitoterapico, nella maggior parte dei casi non è nocivo, dall'altra molti non sanno che in determinate circostanze, come per esempio nell'associazione, del tutto casuale, che può essere fatta con i farmaci di sintesi, si possono innescare diversi effetti collaterali inattesi e anche potenzialmente gravi. Altri fattori come l'età, il clima, l'alimentazione o condizioni fisiopatologiche particolari possono provocare variazioni nella normale risposta da parte del nostro organismo a queste sostanze e siccome gran parte di queste sono utilizzate anche normalmente nella quotidianità, diventa sempre più difficile in alcuni casi comprendere la reale causa dell'insorgenza di determinate reazioni, soprattutto quando assumiamo contemporaneamente più farmaci di sintesi. Nella figura 9 sono riportati alcune delle più comuni alterazioni fisiologiche causate da comunissime piante medicinali in associazione con i più utilizzati farmaci di sintesi [84].

SINTESI DI ALCUNE INTERAZIONI TRA FARMACI E FITOTERAPICI

PIANTA MEDICINALE	FARMACI INTERAGENTI	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTI
Aglio	Anticoagulanti e aspirina	Ignoto	Aumentato sanguinamento
Angelica	Warfarin	Ignoto	Aumentato sanguinamento
Arancio	Felodipina	Aumento della biodisponibilità	Ipotensione
Efedra	Inibitori delle MAO	Interazioni simpatomimetiche	Crisi ipertensive
	Antipertensivi	Gli alcaloidi della efedra aumentano la pressione	Ipertensione
	Teofilina	Effetti stimolanti sul SNC aumentati	Tossicità da teofilina
	Caffeina	Effetti stimolanti sul SNC aumentati	Tossicità da alcaloidi dell'efedra
Finocchio	Ciprofloxacina	Ridotta biodisponibilità	Infezioni
Ginger	Anticoagulanti	Inibizione della sintesi del trombossano	Aumentato sanguinamento
Ginkgo biloba	Anticoagulanti e aspirina	Inibizione del PAF	Aumentato sanguinamento
Ginseng	Warfarin	Ridotta concentrazione ematica della warfarina	Rischio di trombosi
Kava Kava	Benzodiazepine	Sedazione aumentata con le benzodiazepine	Ipersedazione, coma
Iperico	Ciclosporina	Ridotta biodisponibilità e aumento della clearance	Ridotta immunosoppressione, possibile rigetto del trapianto
	Digossina	Ridotta biodisponibilità	Inefficacia nel controllo della insufficienza cardiaca congestizia
	Indinavir e altri inibitori delle proteasi	Ridotta biodisponibilità	Inefficacia nella terapia per HIV
	Teofilina	Aumentata clearance	Concentrazioni subterapeutiche di teofilina
	Antidepressivi (inibitori selettivi della sintesi della serotonina)	Inibizione della ricaptazione della serotonina	Sindrome serotoninergica

Liquirizia	Diuretici	Ritenzione di sodio e deplezione di potassio	Ipertensione ed ipokalemia
	Farmaci antiaritmici	Deplezione di potassio	Aumentato rischio di aritmia
	Digossina	Deplezione di potassio	Tossicità da digossina
Partenio	Prednisolone	Ridotta clearance del prednisolone	Ridotta immunosoppressione
	Anticoagulanti	Inibizione della funzione delle piastrine	Aumentato sanguinamento
Primula	Anticonvulsivanti	Riduzione della soglia per le epilessie	Riduzione del controllo degli attacchi epilettici
Salvia	Warfarina	Aumento della biodisponibilità, riduzione della eliminazione	Aumentato sanguinamento
Schisandra	Ciclosporina	Ridotta biodisponibilità e aumento della clearance	Ridotta immunosoppressione, possibile rigetto del trapianto
Succo di pompelmo	Ciclosporina	Aumentata biodisponibilità	Aumento della immunosoppressione o della tossicità
	Felodipina	Aumentata biodisponibilità	Ipotensione
	Itraconazolo	Ridotta biodisponibilità	Infezioni fungine
Tarassaco	Ciprofloxacina	Riduzione della biodisponibilità	Infezioni
Valeriana	Barbiturici	Prolungamento della sedazione da barbiturici	Aumento della sedazione

Figura 9. Sintesi di alcune interazioni tra farmaci e fitofarmaci.

Succede spesso che i mezzi di informazione tendano a pubblicizzare con eccessiva enfasi le virtù terapeutiche, soffermandosi troppo poco sulle controindicazioni che potrebbero apportare queste sostanze e risulta tra l'altro difficile diffondere questo messaggio tra i pazienti che spesso ricorrono all'autocura con eccessiva fiducia. A "peggiore" in taluni casi la situazione è il web, diventato ormai un canale di vendita altamente competitivo sia per quanto riguarda la facilità di reperimento di questi prodotti sia in termini di convenienza economica. Comprare su internet prodotti per la salute (siano essi farmaci o prodotti di derivazione naturale) non restituisce però nessuna garanzia sull'efficacia e sui relativi controlli di qualità per i prodotti acquistati. Il comprare fitoterapici online, innesca una duplice problematica: la prima è relativa alla oggettiva variabilità intrinseca dei

prodotti ovvero informazioni circa la reale concentrazione di principi attivi che dipendono dalla specie e dalla parte di pianta utilizzata, informazioni sulle condizioni climatiche di crescita della pianta o il tempo di raccolta, il tipo di estratto, la tipologia di formulazione e preparazione del prodotto finito; l'altra problematica è attinente invece, alla concreta difficoltà, da parte del consumatore, di verificare che la dose degli ingredienti riportati sull'etichetta sia effettivamente quella reale e sulla eventuale presenza di contaminanti come metalli pesanti, residui di pesticidi o batteri. Si pone, dunque, il problema della sicurezza d'impiego di questi prodotti. Poiché, le reazioni avverse da prodotti di origine naturale, non possono essere inserite nel sistema nazionale di farmacovigilanza gestito da AIFA, è stato istituito un sistema di raccolta delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a questi prodotti dall'Istituto superiore di sanità (ISS) in accordo con l'AIFA e il Ministero della Salute.

Il medico o il paziente stesso è tenuto alla segnalazione di queste reazioni avverse attraverso schede di segnalazione, integrate con voci relative ai fitoterapici (figura 10) da inviare al Servizio Farmaceutico dell'azienda USL di competenza. Queste schede sono reperibili sul sito Epicentro.it o in maniera indiretta sul sito dell'AIFA che rimanda comunque con un link alla pagina del sito poc'anzi menzionato [85]. La scheda, uguale a quella riportata di seguito, dovrà essere compilata ed inviata via fax al Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'Istituto Superiore di Sanità come riportato sul portale Epicentro.it. Non è necessario che chi segnala sia assolutamente certo che l'evento avverso sia riconducibile al prodotto a base di piante, poiché in Fitosorveglianza, come in farmacovigilanza, si lavora nell'incertezza di un rischio sulla base delle maggiori conoscenze possibili. Gli eventi avversi vengono poi valutati da un gruppo di esperti [85].

**SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI**

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE				
1. INIZIALI	2. ETÀ	3. SESSO	4. PESO CORPOREO	5. ORIGINE ETNICA
6. EVENTUALE STATO DI GRavidANZA ALLATTAMENTO: <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO		7. DATA INSOrgENZA REAZIONE		
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALI DIAGNOSI		11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO		
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI ED DI LABORATORIO RILEVANTI		12. È STATA ESAGGITA TERAPIA SPECIFICA? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO		13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE
				14. ENTITÀ
16. COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE OPPURE		13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE		
		<input type="checkbox"/> INSERIBILIZZAZIONE <input type="checkbox"/> INVASIVA GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> PERICOLOSA VITA <input type="checkbox"/> MORTE		
		14. ENTITÀ		
		<input type="checkbox"/> RIVOLUZIONE COMPLETA <input type="checkbox"/> RIVOLUZIONE PARZIALE <input type="checkbox"/> REAZIONE PROGRESSIVA <input type="checkbox"/> MORTE		
INFORMAZIONI SUL PRODOTTO				
15. PRODOTTO SOSPETTO (Indicare la denominazione e la composizione come descritto in etichetta)				
15-a QUALIFICAZIONE DEL PRODOTTO <input type="checkbox"/> QUALIFICATO <input type="checkbox"/> PRODOTTO ERBORISTICO <input type="checkbox"/> INTEGRATORE <input type="checkbox"/> ALIMENTO <input type="checkbox"/> ALTRO		15-b PRODUTTORE		
16. DOSAGGIO / DIE	17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	18. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____	19. RIPRESA DELL'USO <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO RICOMPARSA DEI SINTOMI <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO				
21. FARMACI O CONDIZIONI PATOLOGICHE, DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO				
22. USI CONCOMITANTI DI ALTRI PRODOTTI (specificare)				
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREESISTENTI				
INFORMAZIONE SUI SEGNALATORI				
24. QUALIFICA <input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA		25. DATI DEL SEGNALATORE NOME E COGNOME INDIRIZZO TEL. / FAX E-MAIL		
26. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA		

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248

Figura 10. Modello di scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a prodotti a base di piante officinali o integratori alimentari.

Dunque alla luce dell'importanza che il web acquisisce in questo contesto, vogliamo evidenziare come potrebbe essere utile pubblicizzare e rendere più comune la conoscenza di questi due sistemi di "Vigilanza" tra i cittadini, che potrebbero essere resi ancora di più, i soggetti diretti del sistema di segnalazione. A tal proposito abbiamo voluto constatare come poco siano "pubblicizzate" in realtà la Farmacovigilanza e la Fitovigilanza nei vari canali di comunicazione. A partire proprio dal web la cosa più semplice che ci è venuta in mente di fare è stata quella di ricercare la parola "farmacovigilanza" all'interno di piattaforme digitali, che potessero restituirci informazioni utili a riguardo, come quella Youtube, e ci siamo accorte effettivamente come i video associati siano tutto sommato molto pochi. Possiamo vedere dall'immagine riportata di seguito (figura 11) che sono circa 610 i contenuti caricati sotto questa voce e tra quelli con maggiori visualizzazioni ce ne sono tre in particolare, realizzati dalla regione Lazio, proprio a scopo divulgativo e resi pubblici su questa piattaforma da Epicentro (portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a cura del Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute dell'Istituto superiore di sanità). I tre video sono rispettivamente: "Farmacovigilanza e farmaci in allattamento: più informati, più

sapere per tutti”, “Farmacovigilanza: segnala e fai la differenza per la salute di tutti”, “Fitovigilanza: segnala sospette reazioni avverse a preparati naturali”. Hanno una durata media di 5 minuti e contengono informazioni chiave che permettono di acquisire una adeguata conoscenza sulla materia. Indagando ulteriormente abbiamo notato che il video che presenta più visualizzazioni, 2.434 nello specifico, è quello relativo alla farmacovigilanza in allattamento subito dopo ci sono quello sulla Fitovigilanza e quello sulla Farmacovigilanza con appena 436 e 419 visualizzazioni. È evidente il grosso distacco dovuto quasi sicuramente al contenuto di parole chiave all’interno del titolo stesso dei video, in quanto la dicitura *farmaci in allattamento*, che ritroviamo nel video con più visualizzazioni, ha sicuramente un peso notevole e immaginiamo sia un’associazione di parole che spesso molte donne in gravidanza tendono a digitare in internet allo scopo di informarsi ed essere più sicure sull’assunzione di farmaci in vista della futura nascita dei loro bambini. Quindi è molto più probabile che le visualizzazioni del primo video siano state generate in maniera casuale piuttosto che attraverso una ricerca mirata. Se andiamo poi a valutare le statistiche dei tre video il primo è quello che ha avuto più condivisioni (figure 12 A,B,C); gli altri due oltre ad avere una durata di visione di poche ore sul web, hanno pochissime condivisioni, tutti e tre i video inoltre hanno generato un massimo di due iscrizioni al canale dell’utente.

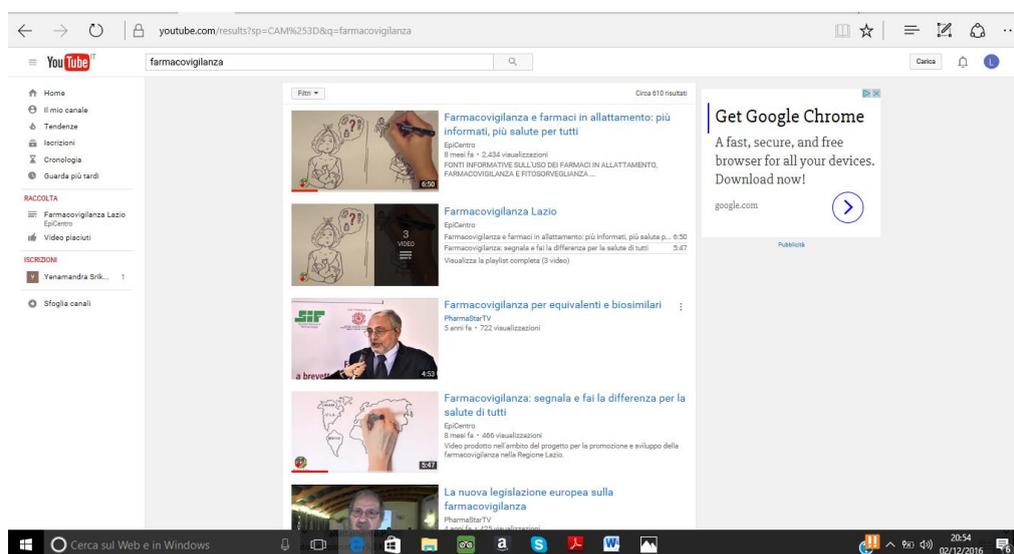


Figura 11. Ricerca della parola “farmacovigilanza” su YouTube

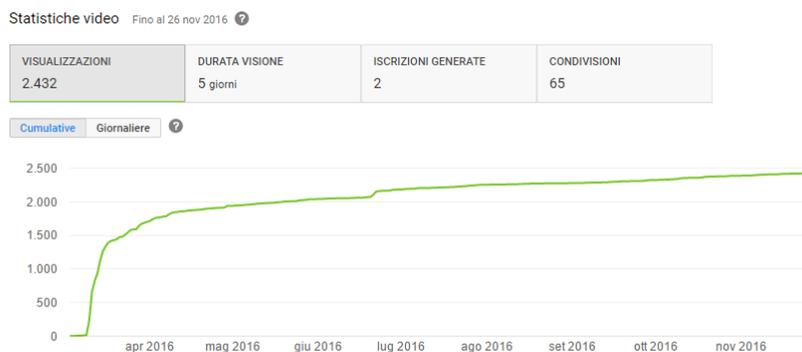


Figura 12 A. Statistiche del video “Farmacovigilanza e farmaci in allattamento: più informati, più sapere per tutti”

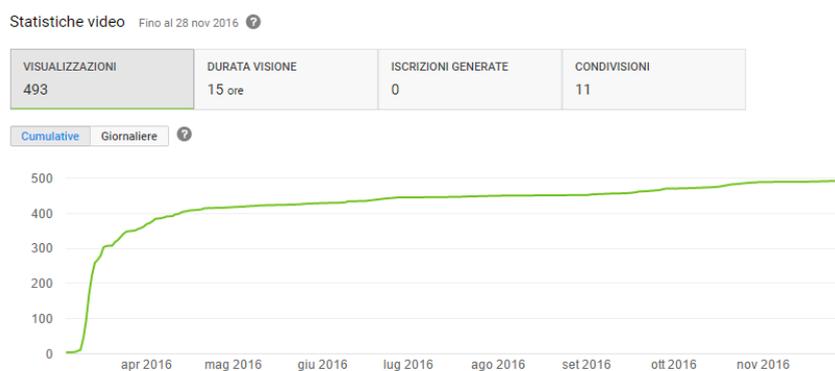


Figura 12 B. Statistiche del video “Fitovigilanza: segnala sospette reazioni avverse a preparati naturali”

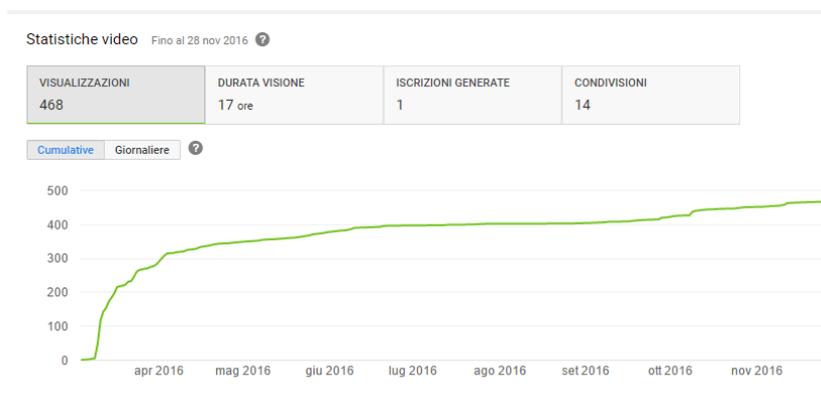


Figura 12 C. Statistiche del video “Farmacovigilanza: segnala e fai la differenza per la salute di tutti”

Abbiamo fatto inoltre altre osservazioni, rivolgendoci in questo caso, ad un altro canale comunicativo e cioè quello dei mass media, che comunque, anche con l'avvento del web, resta uno dei più potenti mezzi di comunicazione (soprattutto per quella fascia d'età che non ha dimestichezza con gli strumenti tecnologici e quindi con il web) ed abbiamo scoperto l'inesistenza di campagne pubblicitarie volte a sensibilizzare il cittadino alla Farmacovigilanza o alla Fitovigilanza. Eppure il Ministero della Salute, ormai da circa 27 anni, propone periodicamente spot pubblicitari brevi ma efficaci ed esplicativi su molte tematiche sempre attuali, come: tabagismo, droga, AIDS, epatite, donazione di sangue, guida in stato d'ebbrezza ecc. che in molti casi hanno come testimonial persone note al mondo dello spettacolo che contribuiscono a mantenere alta l'attenzione, in quei pochi secondi di campagna pubblicitaria, sull'argomento. E allora perché il Ministero della Salute non ne ha mai ideata alcuna a supporto della Farmacovigilanza? Basterebbe, a nostro avviso, un mini-spot sull'importanza della segnalazione di reazioni avverse da parte del cittadino, per contribuire a diffondere più conoscenza in merito a questa procedura e incrementare così di conseguenza la segnalazione spontanea.

Altro potenziale canale di informazione, destinato però in questo caso non più al cittadino ma agli operatori sanitari, che si ritrovano ad effettuare le segnalazioni di ADR è quello comprendente i corsi di Formazione A Distanza (FAD) ed Evoluzione Continua in Medicina (ECM) sulla farmacovigilanza. Abbiamo constatato, anche attraverso indagini tra medici ed agenzie provider ECM, che questi corsi esistono, ma non sono molto frequenti e soprattutto non ne esistono di obbligatori. Di conseguenza altra cosa che potrebbe essere utile, al fine di ottenere una maggiore consapevolezza e praticità nelle procedure di segnalazione, potrebbe essere quella di organizzare più corsi FAD ed ECM in materia di farmacovigilanza e renderli obbligatori per alcune categorie di operatori sanitari.

Alla domanda: "Ha mai ricevuto o visto in ambulatorio o presso altre strutture, del materiale informativo relativo alla Farmacovigilanza?" la risposta da parte di medici, farmacisti e persone intervistate è stata negativa. Questa cosa ci ha fatto valutare anche la possibilità di aumentare magari la presenza di depliant esplicativi o messaggi promozionali, fatti passare all'occorrenza attraverso schermi, laddove disponibili, all'interno di sale d'attesa o nelle varie strutture ospedaliere.

Altra tematica che abbiamo voluto trattare è quella delle healthy-apps. Sono molte infatti oggi le applicazioni dedicate alla salute che permettono al paziente di accedere, in qualsiasi luogo ed in qualsiasi momento, a una vastissima raccolta di informazioni e dati. Esistono già apps sulla farmacovigilanza ma abbiamo voluto idearne una che potesse avere qualche elemento in più che a nostro avviso potrebbe renderne più efficace e diffuso l'utilizzo.

6. MOBILE APP “FARMACOVIGILANZA FOR YOU”.

L’idea di una Mobile App per la segnalazione di reazioni avverse a farmaci rivolta principalmente, ma non solo, al cittadino nasce dall’esigenza di unire una realtà così vicina e radicata alla popolazione, quale l’uso di uno smartphone e delle sue applicazioni, con una realtà ben più distante e sconosciuta ai più come la Farmacovigilanza.

In UK e negli USA esistono già delle Mobile Apps con tale funzione, chiamate rispettivamente Yellow Card e MedWatcher. In Italia, dalla collaborazione tra AIFA e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (Fimmg) è stata realizzata “ADR-Fimmg-AIFA”, la prima App per iPhone e iPad dedicata alle attività di Farmacovigilanza ad esclusivo uso dei Medici di Medicina Generale. Si tratta, quindi, di uno strumento che richiede competenza medica per la compilazione delle schede di segnalazione di ADRs.

Da qui quindi l’idea di progettare l’App “Farmacovigilanza For You (FV4U)”, che si pone come obiettivo quello di divenire parte integrante della quotidianità del cittadino, uno strumento utile per il singolo e per la collettività, intesa come popolazione Italiana, SSN ed aziende farmaceutiche.

FV4U è un’applicazione che consente a cittadini, così come a tutti gli operatori sanitari di poter effettuare segnalazioni di ADRs, sia nell’ambito della Farmacovigilanza che in quello della Fitovigilanza, sfruttando le più recenti novità in ambito farmaceutico. Oltre alla segnalazione di ADRs, l’App è anche uno strumento utilizzabile per essere sempre aggiornati sulle regolamentazioni a livello europeo ed italiano relative ad un sicuro e corretto utilizzo dei farmaci.

L’App dovrà essere compatibile con tutti i sistemi operativi attualmente in commercio e quindi scaricabile su qualunque smartphone. Il fine ultimo, infatti, è quello di rendere FV4U accessibile a tutti ma anche di semplice utilizzo e comprensione. Ecco perché l’interfaccia grafica "user-friendly" così come il linguaggio utilizzato non richiedono competenze mediche.

Il primo step per un corretto utilizzo dell’App è la registrazione gratuita, effettuabile attraverso il semplice inserimento del Nome, Cognome, Email e Password (Figura 13).

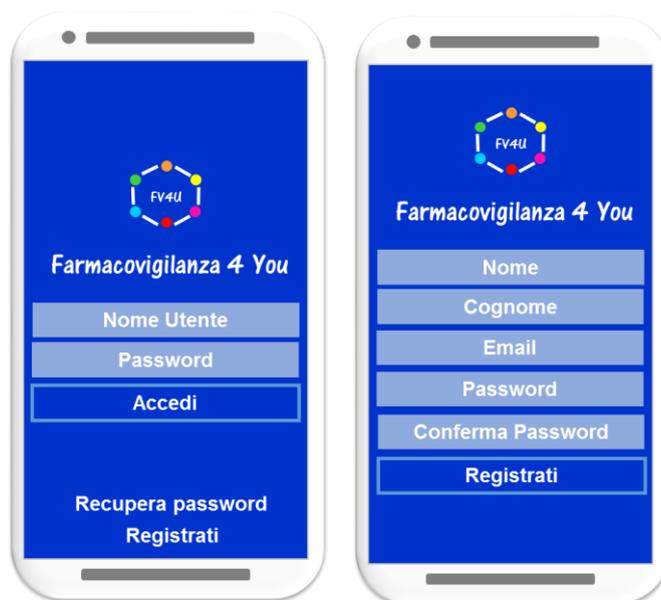


Figura 13. Schermata di registrazione della Mobile App FV4U

In seguito alla compilazione, il sistema creerà automaticamente un account che consentirà l'accesso alla schermata principale di FV4U. Attraverso quest'ultima, l'utente potrà scegliere diverse attività cliccando su una delle 8 icone disponibili (Figura 14). Le icone Info e Opzioni, comuni in tutte le Mobile Apps, consentono di avere informazioni rispetto alla versione dell'applicazione e di poter personalizzarla a seconda delle preferenze dell'utente.

Cliccando sull'icona Profilo si avrà accesso ad una pagina in cui si potrà completare la registrazione del proprio account, inserendo ulteriori informazioni personali quali Professione, Cognome, Indirizzo e Numero di telefono. La compilazione di questi campi è obbligatoria e garantisce la possibilità di poter effettuare le operazioni di follow-up successive alla segnalazione di ADR, prima dell'invio di quest'ultima alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.



Figura 14. Schermata principale della Mobile App FV4U

Sempre dalla schermata principale dell'App, cliccando sull'icona Farmacovigilanza (FV) si accede ad una schermata con 4 differenti icone (Figura 15-A):

- L'icona AIFA che corrisponde ad un link diretto al sito dell'AIFA in cui poter ricercare tutte le informazioni relative all'ABC dei farmaci ed alle attività inerenti alla loro commercializzazione e regolamentazione.
- L'icona Notizie che consente la rapida consultazione di tutte le news di FV, come l'elenco aggiornato delle segnalazioni di ADRs, l'elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale, così come le azioni correttive messe in atto dall'AIFA e dall'SSN in seguito alla verifica della fondatezza delle ADRs ricevute.
- L'icona Alert che offre la possibilità all'utente di ricevere avvisi relativi a farmaci o principi attivi di proprio interesse.
- L'icona Database Effetti Indesiderati (DEI) che consiste in una raccolta della sola sezione degli effetti indesiderati presente sul foglietto illustrativo di tutti i farmaci in commercio. L'utente, in questo modo, può consultare tali informazioni senza necessariamente essere in possesso del foglietto illustrativo o perdersi tra le sue sempre più numerose pagine.



Figura 15. Schermata Farmacovigilanza (A) e Fitovigilanza (B) della Mobile App FV4U

Ritornando alla schermata principale dell'App, cliccando sull'icona Fitovigilanza si accede ad una schermata in cui sono presenti sempre 4 icone diverse (Figura 15-B):

- L'icona Notizie che, come visto per la FV, consente la rapida consultazione di tutte le news di Fitovigilanza.
- L'icona Alert che, anche in questo caso, offre la possibilità all'utente di ricevere avvisi relativi a erbe e prodotti di erboristeria di proprio interesse.
- L'icona Link Utili per l'accesso a tutti i siti affidabili e sicuri che trattano di Fitovigilanza.
- L'icona Fito Database (FD) che accede alla raccolta di tutti gli effetti indesiderati e possibili interazioni, accertati scientificamente, con farmaci dei fitoterapici.

Questa sezione ha lo scopo di informare i cittadini consumatori di fitoterapici, il cui utilizzo si sta sempre più diffondendo, sui possibili effetti nocivi che essi possono avere sull'organismo, il più delle volte se interagiscono con farmaci e/o principi attivi. La pericolosità dei fitofarmaci non è strettamente correlata alla loro assunzione ma al considerarli, il più delle volte con superficialità, sicuri e di beneficio per tutti, cose assolutamente non vere.

Ritornando alla schermata principale di FV4U troviamo l'icona Cerca che consente una ricerca diretta all'interno dei 2 databases DEI e FD e l'icona Difetti che permette di segnalare eventuali difetti, anomalie e/o alterazioni dei farmaci e delle loro confezioni sia interne che esterne.

L'icona principale dell'App FV4U è quella Segnala, accessibile sempre dalla schermata principale (Figura 14). L'innovazione di questa App consiste nel fatto che, per agevolare l'utente alla segnalazione, si è deciso di sfruttare il numero di serializzazione dei farmaci; quest'ultimo contiene

informazioni quali lotto, scadenza e Global Trade Item Number (GTIN) e nasce dalla necessità di tracciare in maniera univoca i farmaci per combatterne la contraffazione e per garantirne la tracciabilità lungo tutta la catena produttiva. Secondo la Direttiva dell'8 Giugno 2011/62/UE del Parlamento e del Consiglio Europeo (che modifica la direttiva 2001/83/CE), il numero di serializzazione dovrà essere riportato, obbligatoriamente su tutti i farmaci per uso umano entro il 9 Febbraio 2019, mentre il Drug Supply Chain Security Act (DSCSA) ha reso obbligatoria la serializzazione entro la fine del 2017 negli Stati Uniti.

Ritornando all'icona Segnala, quando l'utente clicca per effettuare la segnalazione di ADR, la prima azione richiesta è quella di scannerizzare il barcode Data Matrix, parte integrante del numero di serializzazione del farmaco, attraverso un apposito lettore che sfrutta la fotocamera dello smartphone. In pochi secondi l'utente è indirizzato al primo step della segnalazione di ADR, completato automaticamente dal software che sfrutta le info presenti nel numero di serializzazione, quali il nome del medicinale, numero di lotto, dosaggio, sito di produzione e sito di confezionamento. Le uniche informazioni che l'utente dovrà inserire manualmente sono quelle corrispondenti al luogo di acquisto del prodotto ed alla posologia (Figura 16-Step 1). Appare quindi evidente come l'utilizzo del numero di serializzazione eviti l'inserimento, da parte dell'utente, di numerosi codici che potrebbero essere riportati in modo non corretto o che potrebbero scoraggiare gli utenti più pigri e demotivarli alla segnalazione. Cliccando poi su procedi, si accede allo step 2 della segnalazione dove viene chiesto all'utente di selezionare, tra l'elenco di reazioni avverse riportate sottoforma di Hashtag, quella che ha presentato durante o in seguito all'assunzione del farmaco. E' stato anche inserito l'hashtag #Altro nel caso in cui l'utente non abbia presentato nessuna delle reazioni avverse elencate (Figura 16-Step 2). Ciò è stato pensato per facilitare il riconoscimento della reazione avversa da parte dell'utente, ma anche per lasciargli la libertà di scrivere in maniera autonoma quella che pensa sia la reazione avversa verificatasi.

Effettuata la scelta si procede allo Step 3, la cui compilazione è molto rapida in quanto è necessario inserire l'informazione di chi ha avuto la reazione avversa insieme al sesso, all'età, al peso, alla città ed alla Nazione dello stesso (Figura 16-Step 3).

Lo step 4, invece, prevede un maggiore impegno da parte dell'utente che dovrà inserire le seguenti informazioni: **i)** inizio e fine della somministrazione del farmaco, **ii)** inizio e fine dell'ADR, **iii)** utilizzo di altri farmaci, **iv)** la conseguenza dell'ADR. In questo caso l'utente potrà scegliere tra le opzioni riportate in un menu a tendina, in cui si ritrovano l'ospedalizzazione, il prolungamento di quest'ultimo, il decesso ed altre importanti condizioni. Inoltre, nel caso in cui nello step 2 l'utente avesse indicato #Altro come ADR, in questa fase deve inserire anche l'informazione del sintomo.

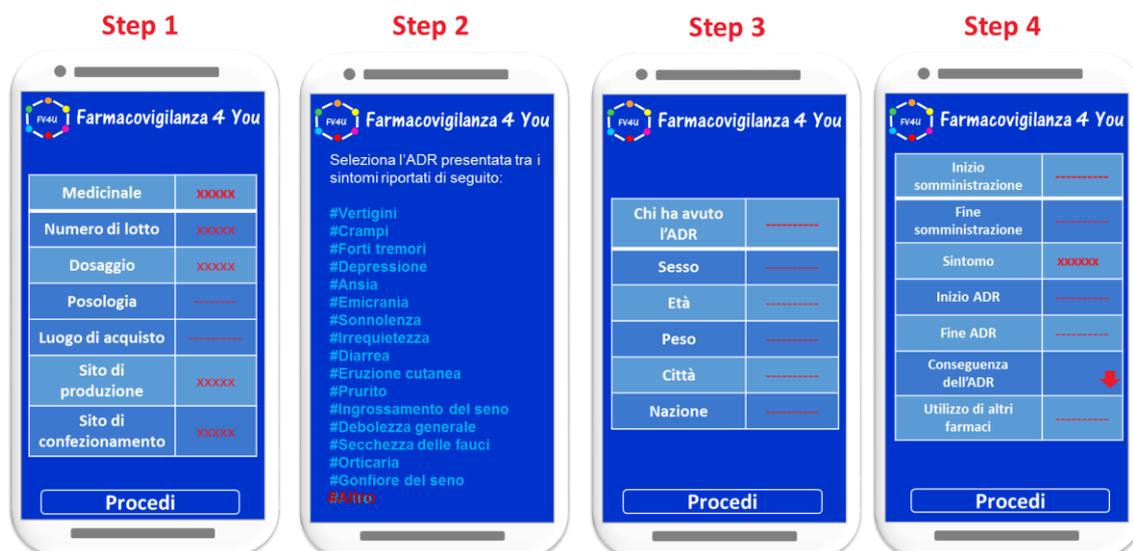


Figura 16. Schermate degli Step 1-4 per la segnalazione di ADR della Mobile App FV4U

Compilati tutti i campi richiesti, si clicca su procedi e si viene indirizzati ad un'ultima schermata in cui l'utente può inserire ulteriori commenti ed inviare la sua segnalazione. In tal caso, si potrà scegliere se inviare la segnalazione al Medico Regionale, al Farmacista Regionale o direttamente all'AIFA (Figura 17). L'idea, infatti, è quella di individuare un medico ed un farmacista a livello regionale che possano occuparsi della gestione delle ADRs ed effettuare il follow-up della segnalazione e solo in seguito inviarla ad AIFA, che le inserirà nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza e successivamente andare ad incrementare il numero di segnalazioni Europee presenti in Eudravigilance. In questo modo sarà possibile facilitare il follow-up delle ADRs aumentandone la qualità ed evitandone la dispersione.



Figura 17. Schermata di invio della segnalazione di ADR della Mobile App FV4U

7. CONCLUSIONI

In conclusione ci auspichiamo che in un futuro prossimo l'attività di Farmacovigilanza diventi sempre più parte integrante della consueta pratica clinica.

Per fare ciò deve essere garantita una continua formazione a tutti gli operatori sanitari e una loro maggiore disponibilità nel comunicare con il cittadino per renderlo sempre più partecipe alle attività di Farmacovigilanza.

Attraverso l'indagine divulgata sui social media, abbiamo constatato la scarsa conoscenza della tematica da parte della popolazione la quale dovrebbe essere maggiormente sensibilizzata tramite mezzi informativi, cartacei e digitali, realizzati per esempio da AIFA e Ministero della Salute.

In un contesto sempre più digitalizzato, abbiamo voluto ideare una mobile-app che potesse facilitare l'utente nella segnalazione e fornire un più rapido accesso al sistema.

8. RICERCA FIELD: INTERVISTE AI RESPONSABILI DI FARMACOVIGILANZA



FONDAZIONE ISTUD

Master Scienziati in Azienda XVII edizione 2016-2017 accreditato

ASFOR Healthcare and Life Science

Project Work: “Uno sguardo alla Farmacovigilanza”

Lo scopo del Project Work sarà quello di analizzare le procedure che, in seguito alla nuova normativa, l’Agenzia Italiana del farmaco (AIFA), i Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV), le aziende farmaceutiche e gli altri operatori sanitari mettono in atto per garantire che il rapporto rischio/beneficio connesso all’assunzione di medicinali sia a favore del cittadino, evidenziandone le criticità e gli aspetti positivi. L’attenzione sarà focalizzata sul cittadino al fine di sensibilizzarlo ulteriormente alla Farmacovigilanza e di agevolarlo nel processo di segnalazione di reazioni avverse mediante l’introduzione di nuovi e semplificati metodi di informazione e segnalazione.

Metodologia. Sono stati scelti Responsabili di Farmacovigilanza appartenenti a diversi settori (azienda farmaceutica, Centro Regionale di Farmacovigilanza, medico, farmacista territoriale e farmacista ospedaliero) ad ognuno dei quali è stata sottoposta un’intervista allo scopo di raccogliere dati relativi alla Farmacovigilanza nel contesto lavorativo di riferimento e di ottenere, inoltre, pareri favorevoli e non in merito ad eventuali modifiche che potrebbero essere apportate nell’ambito regolatorio della stessa.

8.1 Intervista al Dott. Vincenzo Urso - Medico di Medicina Generale

1. Quali sono le attività che svolge durante la pratica clinica nell'ambito della Farmacovigilanza?

“Le attività che svolgo personalmente nella pratica clinica della Farmacovigilanza sono ridotte, in quanto attualmente esercito esclusivamente attività di sostituzione di medici di base e tirocini in reparto. Nonostante gli eventi avversi a farmaci o integratori alimentari siano frequenti, mi è capitato raramente di fare qualche segnalazione. I mezzi da utilizzare sono semplicemente la segnalazione tramite modulo cartaceo da dare al Responsabile di Farmacovigilanza territoriale oppure la compilazione del modulo on-line sul sito dell'AIFA”.

2. Quali sono gli elementi che incidono su una completa e chiara compilazione della scheda di segnalazione?

“Gli elementi che influiscono su una corretta e chiara segnalazione, in realtà, non sono molti. Potrebbe essere, ad esempio, importante la conoscenza del paziente da parte dell'operatore sanitario che si trova ad interpretare i dati, al fine di trovare una correlazione tra un'eventuale ADR e il farmaco (o una qualsiasi altra sostanza, come ad esempio, integratori) assunto dal paziente”.

3. Quali sono i maggiori ostacoli che le impediscono di fare segnalazioni?

“Gli ostacoli che impediscono la segnalazione sono molteplici, ma in particolar modo: la paura da parte degli operatori sanitari di “segnalare” dato che un evento avverso potrebbe essere visto come un errore terapeutico. Altro impedimento è poi la mancata conoscenza della possibilità di fare segnalazioni. Io credo che un ampio numero di medici non sa che le reazioni avverse non possono ma devono essere segnalate! Altri ostacoli sono il fatto che il medico si ritrova a dare egli stesso un giudizio sull'eventuale correlazione tra evento avverso e farmaco somministrato e in molti casi non fa la segnalazione oppure tende a dare all'evento avverso un altro tipo di giustificazione”.

4. Pensa che anche il cittadino sia poco informato?

“Assolutamente sì, sarebbe opportuno infatti informare il cittadino, con parole semplici, sull'opportunità di segnalare spontaneamente un evento avverso che può presentarsi durante l'assunzione di un farmaco; sarebbe utile questo mezzo diretto anche perché spesso il medico è oberato di lavoro e quindi dà poca importanza a questa pratica.

Dal mio punto di vista e da quello che posso osservare nella mia realtà quotidiana, la presenza di segnalazione da parte del cittadino su eventi avversi è quasi nulla”.

5. Ha notato un aumento di segnalazioni di ADR negli ultimi anni?

“Nella mia esperienza posso dire con certezza di non aver notato un aumento di segnalazioni, anzi noto una scarsa conoscenza da parte dei colleghi. Spesso, da spettatore passivo nei miei tirocini, mi accorgo di come molte situazioni vengano ignorate quando invece dovrebbero essere prese maggiormente in considerazione”.

6. Crede che l'introduzione di un diario del paziente e di una comunicazione assertiva medico/paziente possano condurre ad una maggiore rilevazione di ADR o in alcuni casi a prevenirle? Per quanto riguarda il diario questo sarebbe un supporto sia per il paziente, perché vi può riportare sensazioni sia fisiche che emotive legate all'assunzione del farmaco, riportando eventuali problemi connessi all'assunzione, sia un supporto al medico perché ridurrebbe alcune tempistiche, in quanto il paziente riporterebbe maggiori info in un tempo ridotto quindi anziché indagare potrebbe aver agevolato il suo lavoro. Che ne pensa?

“Sicuramente un maggiore dialogo tra medico e paziente potrebbe aiutare a prevenire la comparsa di eventi avversi perché consentirebbe un aumento della compliance del paziente e la possibilità di spiegare meglio come assumere i farmaci in modo corretto, quindi con quale modalità, in quali dosi e in quali momenti della giornata.

Il diario in cui il paziente riporta le sue sensazioni può essere un utile strumento utile anche se potrebbero esserci problemi sulla reale applicabilità. Ovviamente questo potrebbe essere fatto selezionando un gruppo di pazienti nel quale il medico riscontra una maggiore compliance”.

7. Secondo lei, le Autorità Competenti hanno investito abbastanza sull'educazione ed informazione del cittadino della Farmacovigilanza?

“Credo di no, perché non mi sembra di assistere nel quotidiano o comunque attraverso la tv, che resta ancora un forte strumento di divulgazione, ad alcun tipo di informazione da parte dell'AIFA allo scopo di invogliare i cittadini alla segnalazione di qualsiasi tipo di evento legato all'assunzione di farmaci”.

8. E a livello regionale, ci sono progetti attivi per il cittadino e non solo per medici e altri operatori sanitari?

“Non credo ci siano”.

9. E per quanto riguarda materiale promozionale? Lei riceve opuscoli, depliant o altro materiale sulla “Farmacovigilanza”? Ne ha mai visti in ambulatori o altre strutture ospedaliere?

“No, non c'è nulla neanche nelle strutture sanitarie che frequento”.

10. Per quanto riguarda i corsi ECM? Esistono sulla Farmacovigilanza? E se sì, ce ne sono di obbligatori?

“Posso confermare che esistono anche se non sono obbligatori in quanto ho partecipato come relatore ad un corso sulla Farmacovigilanza.

11. L'utilizzo dei fitofarmaci è in continua crescita ma non tutti sono a conoscenza delle possibili interazioni che essi possono avere con medicinali e/o alimenti. Qual è la sua opinione in merito? Quale impatto può avere, secondo lei, l'aumento dell'uso dei fitofarmaci sulla salute dei cittadini?

“I fitofarmaci, soprattutto gli integratori alimentari sono un'utile risorsa per il medico, io stesso mi ritrovo a prescriverli spesso, per quanto riguarda le ADR associate, si sa poco perché ci sono pochi studi di letteratura sull'utilizzo e sull'azione farmacologica che hanno. Dietro ogni farmaco c'è un forte lavoro da parte delle aziende farmaceutiche, mentre dietro un fitofarmaco il lavoro è sicuramente minore nonostante anch'essi causino ADRs”.

12. Nelle farmacie per quanto riguarda i prodotti di automedicazione, quale impatto può avere un aumento del loro utilizzo?

“L'aumento del loro utilizzo, considerando anche il fatto che sono acquistati senza prescrizione del medico, porteranno sicuramente ad un aumento di ADR legato al loro utilizzo o per effetti tossici intrinseci o per interazioni con farmaci di sintesi o tra gli stessi fitofarmaci. Sono esempi le epatiti da serenoa repens o casi di ipoglicemia da acido lipoico. Ma ne compariranno sicuramente altri perché adesso ancora si sa poco”.

13. Noi avremmo pensato ad una Mobile App sulla Farmacovigilanza rivolta principalmente, ma non solo, al cittadino che consenta una immediata e semplice segnalazione di ADR oltre che l'accesso ad un database riportante effetti collaterali per principio attivo. Pensa che potrebbe essere utile per educare i cittadini alla Farmacovigilanza e ad aumentare le segnalazioni?

“Si potrebbe essere utile se sviluppata bene e in maniera semplice, anche se come per il diario, non sarà facile trovare cittadini disposti ad utilizzarla. Purtroppo l'attività di Farmacovigilanza sfiora appena quella del medico. Tutti dovrebbero collaborare, per qualcosa che poi serve per la sicurezza di tutti, ma attualmente non è così”.

8.2 Intervista al Dott. Aldo Fiore Bellomusto _Medico di medicina generale e di primo soccorso.

1. Quali sono le attività che svolge durante la pratica clinica nell'ambito della Farmacovigilanza?

“Ogni sospetta reazione avversa viene segnalata subito all'azienda sanitaria di appartenenza. Chiaramente, prima di farlo ci accertiamo di capire se il farmaco possa essere stato la causa di questa reazione, oppure vi sono altre concause”.

2. Quali sono gli elementi che incidono su una completa e chiara compilazione della scheda di segnalazione?

“Noi abbiamo una scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa che è una scheda ministeriale costituita da 29 domande, la compiliamo con le iniziali del nome e cognome del paziente, il sesso, la data di insorgenza dei sintomi e successivamente si trasmette”.

3. In ospedale come si procede?

“In ospedale, la scheda di segnalazione è uguale per tutti gli operatori sanitari. Ogni farmaco che viene somministrato deve essere opportunamente registrato poiché nell'ospedale vi sono tanti reparti ed è importante che tutti sappiano quale terapia è stata somministrata al paziente. Quindi, quando si fa una segnalazione bisogna risalire al farmaco che il paziente ha assunto”.

4. Quali sono i maggiori ostacoli che le impediscono di fare segnalazioni?

“La complessità del paziente può essere un ostacolo per una corretta segnalazione perché è difficile identificare subito la reale reazione avversa a quel singolo farmaco, soprattutto per il paziente anziano che assume dai 10 ai 12 farmaci al giorno. Quindi spesso la reazione avversa che il paziente riscontra può essere data dall'interazione di più farmaci e in tali casi è molto complicato capire quale può essere stato quello che ha dato quella reazione”.

5. Ha notato un aumento di segnalazioni di ADR negli ultimi anni?

“Non ho notato un aumento di segnalazioni negli ultimi anni”.

6. Crede che l'introduzione di un diario del paziente e di una comunicazione assertiva medico/paziente possano condurre ad una maggiore rilevazione di ADR o in alcuni casi a prevenirle?

“L'idea di creare un diario del paziente potrebbe aiutare a identificare la causa delle reazioni avverse soprattutto quando il cittadino si rivolge ad un medico ospedaliero che non conosce la

sua storia clinica. Mentre potrebbe essere meno utile nel momento in cui si reca dal suo medico curante”.

7. Secondo lei, le Autorità Competenti hanno investito abbastanza sull’educazione ed informazione del cittadino della Farmacovigilanza?

“No, però potrebbero essere distribuiti degli opuscoletti informativi a tutti i cittadini”.

8. L’utilizzo dei fitofarmaci è in continua crescita ma non tutti sono a conoscenza delle possibili interazioni che essi possono avere con medicinali e/o alimenti. Qual è la sua opinione in merito? Quale impatto può avere, secondo lei, l’aumento dell’uso dei fitofarmaci sulla salute dei cittadini?

“Il cittadino andrebbe informato sul fatto che i fitoterapici sono dei farmaci a tutti gli effetti.

L’aumento dell’uso del fitofarmaco può incidere sulla genesi di una reazione avversa perché sono contenuti dei principi attivi che possono interagire con altri farmaci”.

9. Noi avremmo pensato ad una Mobile App sulla Farmacovigilanza rivolta principalmente, ma non solo, al cittadino che consenta una immediata e semplice segnalazione di ADR oltre che l’accesso ad un database riportante effetti collaterali per principio attivo. Pensa che potrebbe essere utile per educare i cittadini alla Farmacovigilanza e ad aumentare le segnalazioni?

“Potrebbe essere utile segnalare attraverso una mobile-app, in particolar modo se si assumono fitofarmaci, poichè sono maggiormente acquistati da soggetti giovani, che quindi sono abituati ad utilizzare tali mezzi.

L’anziano è difficile che possa utilizzare una app-mobile”.

10. Per poter arrivare agli anziani che sono quelli che poi sostanzialmente consumano il maggior numero di farmaci, come pensa che potrebbero essere informati sulla possibilità di effettuare la segnalazione?

“Gli anziani potrebbero essere informati dal loro medico curante, mentre i giovani potrebbero utilizzare con maggiore facilità l’app-mobile”.

8.3 Intervista al Dott. Marco Mazzucchelli - Sr. Drug Safety Specialist – Sandoz LPPV

1. Quali sono le attività che svolge in azienda farmaceutica nell'ambito della Farmacovigilanza?

“La prima cosa che facciamo è quella di raccogliere le segnalazioni che provengono, sia dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza, sia dai nostri informatori scientifici oppure che provengono da altre fonti come i marketing program o anche dal sito internet.

Poi svolgiamo attività parallele come i progetti per valutare l'impatto che questi possono generare dal punto di vista della Farmacovigilanza. I progetti possono aiutare ad individuare interazioni con gli altri dipartimenti al fine di assicurarsi che questi siano trainati e formati per raccogliere le segnalazioni di cui vengono a conoscenza.

Noi rappresentiamo la filiale italiana della multinazionale e svolgiamo un'attività più operative, soprattutto per quanto riguarda la parte di raccolta, analisi, valutazione come la preparazione dei report tipo PSUR, per questo siamo un punto di riferimento nazionale per tutta l'azienda sanitaria.

Il monitoraggio delle segnalazioni lo effettuiamo anche tramite il nostro sito aziendale.

Oggi, parecchie aziende individuano le reazioni avverse da farmaci anche attraverso dei forum di pazienti. La nostra azienda invece ha solo dei social media, di cui io non mi occupo”.

2. Quali sono gli elementi che incidono su una completa e chiara compilazione della scheda di segnalazione?

“Noi come azienda ci troviamo tra il medico e il Responsabile di Farmacovigilanza dell'ASL che dovrebbe raccogliere per primo la segnalazione e valutarne la completezza o l'incompletezza. A questo punto può già fare in prima battuta delle richieste su eventuali informazioni mancanti o incongruenti. Purtroppo, questo molto spesso non viene fatto e quindi viene inviata direttamente la segnalazione alle aziende.

È importante che ci sia una persona che valuti in maniera attenta la segnalazione, individui eventuali discordanze e capisca se è stato il principio attivo a generare quella reazione avversa. Dopo di che invia la segnalazione al Responsabile di Farmacovigilanza dell'azienda interessata”.

3. Per quanto concerne il difetto di prodotto, le segnalazioni a riguardo provengono maggiormente da cittadini o da operatori sanitari? Quale iter segue l'azienda in seguito a tali segnalazioni?

“Le segnalazioni di difetto di prodotto non arrivano ai Responsabili di Farmacovigilanza, ma segue un altro iter e in tal caso la persona interessata è quella che si occupa della qualità di prodotto. Quindi la segnalazione arriva a noi solo nel caso in cui il difetto di quel prodotto può aver causato una reazione avversa. Ciò dipende da azienda ad azienda”.

4. Per quanto riguarda il foglietto illustrativo, ritiene che le modifiche apportate dal Decreto Legislativo 30 Aprile 2015 possano essere sufficienti ad un aumento del numero di segnalazioni?

“Con quest'ultima legislazione si è deciso di rendere il foglietto illustrativo più comprensibile, quindi con un linguaggio più adatto al paziente e ciò è un vantaggio e una miglioria perché permette al cittadino di essere più consapevole di ciò che sta assumendo. Altro aspetto positivo è che è stato aggiunto proprio nel foglietto illustrativo la frase che invita a segnalare le reazioni avverse rimarcando così la sua importanza”.

5. Crede che possa essere utile aggiungere alla confezione del medicinale un ulteriore foglietto informativo dedicato alla sola Farmacovigilanza?

“Aggiungere un ulteriore foglietto illustrativo per rimarcare ciò, secondo me non può essere qualcosa che i pazienti possano apprezzare perché spesso non sono sicuri di cosa devono segnalare con esattezza.

Quello che potrebbe essere utile sarebbe una campagna di sensibilizzazione tramite la quale il paziente venga a conoscenza della possibilità di segnalare in autonomia oppure con l'aiuto del proprio medico o del farmacista.

E' importante che ci sia una persona “più qualificata” che raccoglie la segnalazione e può effettivamente comprenderla, riportandola in modo più completo con un giudizio professionale.

A noi capita che i pazienti chiamino per fare segnalazioni però è un dato che si registra sapendo che ci saranno probabilmente delle difficoltà nel capirlo perché non c'è un professionista che prima l'ha analizzato.

E' bene che il paziente possa segnalare, ma è altrettanto giusto che prima il dato sia stato analizzato da una persona competente che lo renda pulito e scevro da ogni dubbio. È importante che nel mezzo vi sia una persona competente, un HPC che possa valutarlo e riportarlo correttamente.

Le segnalazioni di un paziente fa lo stesso iter che farebbe se partisse da un operatore sanitario, come da normativa. Il problema è che il paziente può fornire delle informazioni incomplete e limitate, quindi non è possibile approfondirle in modo completo e corretto rispetto a quella ricevuta da un medico o da un farmacista”.

6. Secondo lei, le Autorità Competenti hanno investito abbastanza sull’educazione ed informazione del cittadino alla Farmacovigilanza?

“Si perché dal nulla si è passato a pubblicizzare la Farmacovigilanza, noto che c’è stato un intervento ed un miglioramento perché anche il numero delle segnalazioni negli ultimi anni è aumentato. Questo dimostra che l’attenzione alla Farmacovigilanza è sicuramente aumentata a livello nazionale. Adesso, secondo me, si dovrebbe passare ad una seconda fase dove dal migliorare il dato quantitativo si dovrebbe migliorare il dato qualitativo.

La sponsorizzazione di questa tematica è avvenuta grazie ai progetti di Farmacovigilanza attiva che sono stati messi in piedi dalle ASL e dagli ospedali e hanno portato ad un incremento del numero di segnalazioni.

Anche la nuova normativa ha influito, in quanto ha permesso ai cittadini di segnalare in maniera autonoma e ciò ha portato ad aumentare le segnalazioni. Inoltre è stata modificata la definizione di ADR così che i medici debbano segnalare tutte le reazioni avverse gravi, non gravi, attese o inattese.

Queste modifiche sicuramente hanno portato all’aumento del numero di segnalazioni ricevute a livello nazionale.

Infatti nel 2014 c’è stato un calo dell’ 80% circa del numero di segnalazioni provenienti dal cittadino rispetto al 2013. Questo dato è dovuto al fatto che sia terminato un progetto di Farmacovigilanza attiva che coinvolgeva la sensibilizzazione e la segnalazione da parte del cittadino. Ciò fa capire come il cittadino debba essere costantemente spinto alla segnalazione nel senso che finché c’era il progetto attivo si “cercava e trovava la segnalazione”, ma nel momento in cui questo progetto si è interrotto, il numero è calato”.

7. Il responsabile della Farmacovigilanza in un’azienda farmaceutica, contribuisce in qualche modo alla sensibilizzazione del cittadino (es: promotore di iniziative di sensibilizzazione, magari con lo sponsor aziendale) o svolge solamente le attività inerenti all’azienda stessa (ricezione segnalazioni, stesura report periodici)?

“L’azienda non si può proporre in prima persona nello sponsorizzare la Farmacovigilanza, potrebbe reclutare un’ associazione o qualcuno per fare delle campagne, anche perché l’ambito farmaceutico risulta essere strettamente controllato.

Tali campagne dovrebbero essere condotte direttamente dallo Stato sotto forma di Ministero della Salute o da AIFA piuttosto che dall’azienda.

L’azienda, nel caso in cui fosse coinvolta in un progetto, potrebbe sponsorizzarlo”.

8. Noi avremmo pensato ad una Mobile App sulla Farmacovigilanza rivolta principalmente, ma non solo, al cittadino che consenta una immediata e semplice segnalazione di ADR oltre che l’accesso ad un database riportante effetti collaterali per principio attivo. Pensa che potrebbe essere utile per educare i cittadini alla Farmacovigilanza e ad aumentare le segnalazioni?

“L’idea della mobile-app sarebbe qualcosa di molto utile in quanto il Responsabile di Farmacovigilanza dell’ASL potrebbe fare una prima valutazione. Perciò sarebbe un mezzo utile per aumentare e facilitare la segnalazione del cittadino ed evitare che queste vadano perse poiché può succedere che le persone vadano dal proprio medico e si dimentichino di comunicare la reazione e così non viene segnalata”.

8.4 Intervista alla Dott.ssa Michela Santoro - Farmacista ospedaliero

1. Quali sono le attività che svolge nella farmacia ospedaliera nell'ambito della Farmacovigilanza?

“Le attività svolte nella farmacia ospedaliera nell'ambito della Farmacovigilanza sono molteplici: ricezione delle sospette reazioni avverse compilate dal segnalatore, inserimento della segnalazione entro 7 giorni tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA (presente nel portale AIFA), relazione con i medici per eventuali chiarimenti riguardo il farmaco in esame o per una corretta compilazione della scheda, rapporti con le aziende farmaceutiche nel caso in cui chiedano informazioni più dettagliate riguardo la reazione e rapporto con AIFA per eventuali domande circa la reazione avversa inserita nel portale.

Durante la mia esperienza ho anche analizzato segnalazioni, inviate dalle aziende farmaceutiche, in formato CIOMS ed inserite in rete di Farmacovigilanza; questa attività l'ho svolta principalmente presso la farmacia territoriale”.

2. Quali sono gli elementi che incidono su una completa e chiara compilazione della scheda di segnalazione?

“Tutti gli elementi presenti nella nuova scheda di segnalazione sono fondamentali, ma ritengo che una buona e chiara compilazione debba riportare il dosaggio, via di somministrazione, le date di insorgenza e di fine reazione e una buona e chiara descrizione della reazione”.

3. Sappiamo che l'ospedale in cui lavora è anche un centro certificato per lo svolgimento di studi clinici. Potrebbe spiegarci come vengono gestite le segnalazioni che arrivano dallo studio clinico e quelle provenienti dai reparti?

“Dalla mia esperienza svolta nella farmacia ospedaliera ho avuto l'opportunità di visualizzare le reazioni avverse segnalate dai segnalatori degli studi clinici; in questo caso si inseriva la segnalazione nella Rete di Farmacovigilanza, ma con l'indicazione del farmaco in oggetto “in fase di sperimentazione”.

4. Qual è il grado di comunicazione tra i diversi operatori sanitari (medico, infermiere specializzato e farmacista ospedaliero) nel gestire una segnalazione di ADR?

“Per le segnalazioni delle reazioni avverse il grado di comunicazione tra gli operatori sanitari è fondamentale. Il medico è il primo professionista che in base alla sua esperienza può ritenere se si tratta di reazione avversa o meno in quanto è in stretto rapporto con il paziente. L'infermiere, figura essenziale per l'assistenza del paziente, può e deve segnalare al medico la comparsa di una eventuale reazione; il clinico successivamente può pertanto ritenere di sospendere la

terapia a seconda della gravità. Vi è difatti una stretta collaborazione tra queste due figure. Il medico a sua volta può avvalersi delle conoscenze di un esperto in materia, il farmacista, per avere delucidazioni sia riguardo il farmaco, sia riguardo la reazione avversa scaturita dallo stesso, sia per una corretta compilazione della scheda di segnalazione. Anche l' infermiere o il farmacista possono spontaneamente segnalare una reazione avversa nel momento in cui la stessa si verifichi”.

5. Le farmacie ospedaliere vengono coinvolte nei Progetti di Farmacovigilanza dei Centri Regionali? Se sì in che modo?

“Le farmacie ospedaliere e territoriali vengono coinvolte nei progetti di Farmacovigilanza per informare, aggiornare e istruire tutti gli operatori sanitari. Il farmacista ospedaliero territoriale dell'Azienda Sanitaria Locale, inoltre, può anche svolgere progetti di Farmacovigilanza sia nelle scuole, sia ai medici di medicina generale e sia ai pazienti in modo da sensibilizzare tutti sull'argomento in questione”.

6. Secondo lei, le Autorità Competenti hanno investito abbastanza sull'educazione ed informazione del cittadino alla Farmacovigilanza?

“Le autorità competenti investono sull'educazione del cittadino e non solo; ritengo infatti che sia importante informare gli operatori sanitari anche tramite corsi ECM, affinché essi stessi possano diffondere al cittadino l'importanza della segnalazione”.

7. Noi avremmo pensato ad una Mobile App sulla Farmacovigilanza rivolta principalmente, ma non solo, al cittadino che consenta una immediata e semplice segnalazione di ADR oltre che l'accesso ad un database riportante effetti collaterali per principio attivo. Pensa che potrebbe essere utile per educare i cittadini alla Farmacovigilanza e ad aumentare le segnalazioni?

“Creare un'App sulla Farmacovigilanza velocizzerebbe la trasmissione di dati riguardo le reazioni avverse scaturite dai vari farmaci. Questa innovazione multimediale potrebbe essere usata da chiunque sia a conoscenza dell'argomento. Inoltre, tutte le segnalazioni provenienti dall'App dovranno essere vagliate da personale qualificato e, nel caso in cui ci fosse la necessità di ulteriori informazioni per migliorare la segnalazione, si possa avere la possibilità di poter eventualmente contattare il segnalatore per completare la segnalazione nel caso in cui fosse incomplete”.

8.5 Intervista Dott.ssa Lucrezia Magistro - Responsabile regionale Farmacovigilanza.

1. Quali sono le attività che svolge nel Centro Regionale nell'ambito della Farmacovigilanza?

“Ho svolto tutte le attività del Centro Regionale di Farmacovigilanza come previsto dalle Leggi AIFA fino al 30/09/2016, in qualità di collaboratore”.

2. Quali sono gli elementi che incidono su una completa e chiara compilazione della scheda di segnalazione?

“Il segnalatore deve aver ben presente cos'è un' ADR e come un caso clinico può essere inquadrato come tale. Incidono nella qualità della segnalazione anche il tempo a disposizione del segnalatore e il numero di ADR già segnalate in passato (manualità nella segnalazione)”.

3. Qual è indicativamente la % dei vostri Progetti che riguardano la Farmacovigilanza attiva e quelli destinati alla sensibilizzazione del cittadino alla Farmacovigilanza?

“Nel 2014 sono stati approvati otto progetti di Farmacovigilanza in Lombardia, di questi uno solo è rivolto ai cittadini”.

4. In merito a questi ultimi (sensibilizzazione), potrebbe spiegare le modalità attraverso le quali vengono scelte le tematiche?

“La scelta in Lombardia è stata fatta per aree tematiche e popolazioni a rischio (come richiesto dalla conferenza Stato-Regione)”.

5. Come riuscite a verificare il raggiungimento degli obiettivi?

“In base al progetto vi possono essere parametri diversi ma in genere quello utilizzato è il numero di segnalazioni e la qualità delle stesse”.

6. E come viene coinvolto il cittadino nei Progetti?

“Nel progetto approvato nel 2014 attraverso le associazioni dei pazienti”.

7. Secondo lei, le Autorità Competenti hanno investito abbastanza sull'educazione ed informazione del cittadino alla Farmacovigilanza?

“L'AIFA ha messo a disposizione dei fondi importanti, ma la scelta della popolazione a cui rivolgere i progetti è demandata alle Regioni-Centri Regionali”.

8. Ad oggi quali modalità di collaborazione/comunicazione/confronto esiste tra i Centri Regionali e gli Operatori sanitari (ISF, medici, farmacisti) nell'ambito della Farmacovigilanza?

“Vi possono essere diverse modalità: diretta ovvero tramite corsi, riviste, corsi e riviste online; indiretta ovvero attraverso i Responsabili locali di Farmacovigilanza”.

9. L'utilizzo dei fitofarmaci è in continua crescita ma non tutti sono a conoscenza delle possibili interazioni che essi possono avere con medicinali e/o alimenti. Qual è la sua opinione in merito? Quale impatto può avere, secondo lei, l'aumento dell'uso dei fitofarmaci sulla salute dei cittadini?

“L'utilizzo dei fitofarmaci ha un forte impatto per diversi motivi: il loro rischio è spesso sottovalutato, non è realmente noto e può dare origine ad interazioni con medicinali di origine chimica”.

10. Noi avremmo pensato ad una Mobile App sulla Farmacovigilanza rivolta principalmente, ma non solo, al cittadino che consenta una immediata e semplice segnalazione di ADR oltre che l'accesso ad un database riportante effetti collaterali per principio attivo. Pensa che potrebbe essere utile per educare i cittadini alla Farmacovigilanza e ad aumentare le segnalazioni?

“Vi è già un progetto pilota sul tema della segnalazione online sia per l'operatore sanitario che per il cittadino. Per quanto riguarda l'accesso ad un database non è possibile realizzarlo in quanto i dati sono gestiti da AIFA. Si è pensato alla possibilità di renderli accessibili, ma le modalità devono essere stabilite da questa Autorità. Certamente si può stimolare la segnalazione da parte dei cittadini coinvolgendoli nelle informazioni già note ovvero offrire un “servizio di informazione” sulla Farmacovigilanza anche se esiste già una newsletter di focus che può essere richiesta. Un ambito ancora poco approfondito è quello dell'informazione non attraverso internet coinvolgendo quindi la popolazione anziana che normalmente non accede a internet e che risulta essere la parte di popolazione che assume maggiori quantità di medicinali”.

8.6 Intervista Dott. Fabio Scaramellino - Farmacista territoriale.

1. Quali sono le attività che svolge nella farmacia nell'ambito della farmacovigilanza?

“Personalmente in 30 anni di attività non mi sono mai occupato di Farmacovigilanza. Di solito demando al medico di famiglia. Inoltre, non ho mai compilato una scheda di segnalazione e non saprei nemmeno dove reperirle.

2. Cosa ne pensa dei corsi ECM/FAD dedicati alla Farmacovigilanza? Crede che debbano essere resi obbligatori per almeno un collaboratore farmacista della farmacia in cui lavora?

“Si tratta di corsi a cui si è liberi di non partecipare”.

3. Secondo lei, le Autorità Competenti hanno investito abbastanza sull'educazione ed informazione del cittadino alla Farmacovigilanza?

“Penso che ci sia una mancanza di informazione nei confronti del cittadino”.

4. L'utilizzo dei fitofarmaci è in continua crescita ma non tutti sono a conoscenza delle possibili interazioni che essi possono avere con medicinali e/o alimenti. Qual è la sua opinione in merito? Quale impatto può avere, secondo lei, l'aumento dell'uso dei fitofarmaci sulla salute dei cittadini?

“Non mi è mai capitato”.

5. Noi avremmo pensato ad una Mobile App sulla Farmacovigilanza rivolta principalmente, ma non solo, al cittadino che consenta una immediata e semplice segnalazione di ADR oltre che l'accesso ad un database riportante effetti collaterali per principio attivo. Pensa che potrebbe essere utile per educare i cittadini alla Farmacovigilanza e ad aumentare le segnalazioni?

“Sì, anche se potrebbe essere complicato per le persone più anziane”.

RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo tutti coloro che hanno contribuito alla realizzazione di questo progetto:

Dott. Vincenzo Urso, medico di medicina generale,

Dott. Aldo Fiore Bellomusto, medico di medicina generale e di primo soccorso,

Dott.ssa Michela Santoro, farmacista ospedaliero,

Dott.ssa Lucrezia Magistro, responsabile regionale di Farmacovigilanza,

Dott. Matteo Mazzucchelli, Sr.drug safety specialist-Sandoz LPPV,

Dott. Fabio Scaramellino, farmacista territoriale,

Dott.ssa Paola Chesi, project manager dell'area Sanità e Salute presso la fondazione ISTUD.

Un ringraziamento va anche a tutti i cittadini che hanno partecipato attivamente al nostro sondaggio on-line.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Lagier G, Efthymiou ML, Lechat P, Fournier E (1974) Pharmacovigilance in the hospital. First results. *Therapie* 29(6): 805-810.
- [2] Caputi AP, De Ponti F, Pagliaro L (2009). Reazioni avverse a farmaci – Sospetto e diagnosi. Raffaello Cortina Editore.
- [3] Meyboom RH, Egberts AC, Gribnau FW, Hekster YA (1999). Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf* 21(6): 429-47.
- [4] Vargesson N (2015). Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today* 105(2): 140-56.
- [5] Venulet J, Helling-Borda M (2010). Who's International Drug Monitoring – The Formative Years, 1968-1975. *Drug Safety* 33 (7): 1.
- [6] Lindquist M (2008). VigiBase, the Who Global Icsr Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal* 42: 409.
- [7] Massari G (2015). La sicurezza dei farmaci in Italia, tra vincoli sopranazionali e riparto interno di Competenze. *Istituzioni del federalismo*, n. 1: 141-172.
- [8] <http://www.fedaiisf.it/d-m-20-3-80/>
- [9] <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1988/02/05/088A0320/sg>
- [10] <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [11] <https://www.agenziafarmaco.gov.it/Farmacovigilanza/>
- [12] Minghetti P (2006). La nuova normativa del farmaco. Milano, Tecniche Nuove, p. VII (Prefazione).
- [13] Wayne EJ (1958). Problems of toxicity in clinical medicine. In: Walpole AL, Spinks A, eds. *The evaluation of drug toxicity*. London: Churchill 1-11.
- [14] Levine RR (1973). Factors modifying the effects of drugs in individuals. In: *Pharmacology. Drug actions and reactions*. Boston: Little, Brown 261-91.
- [15] Rawlins MD, Thompson JW (1977). Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press 10.
- [16] Rawlins MD (1981). Clinical pharmacology: adverse reactions to drugs. *BMJ* 282: 974-6.
- [17] Aronson JK (2002). Drug therapy. In: Haslett C, Chilvers ER, Boon NA, Colledge NR, Hunter JAA, eds. *Davidson's principles and practice of medicine* 19th ed. Edinburgh: Elsevier Science 147-63.
- [18] Aronson JK, Ferner RE (2003). Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 327: 1222-1225.
- [19] White T, Arakelian A, Rho JP (1999). Counting the cost of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics* 15(5): 445-458.
- [20] Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G (2013). Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 4(1): 73-77.
- [21] European Commission. Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact assessment. 2008. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf. Accessed 3 Sept 2014
- [22] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279(15): 1200-5.
- [23] Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA (2015). Epidemiology of adverse drug reactions in europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 38: 437-453.
- [24] Rapporto OsMed 2014.
- [25] World Health Organisation, Uppsala Monitoring Centre.
- [26] <http://www.AIFA.it>
- [27] <http://www.fedaiisf.it/d-m-20-3-80/>
- [28] <http://www.fedaiisf.it/>
- [29] <http://digilander.libero.it>
- http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaArticoloDefault/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1988-08-17&atto.codiceRedazionale=088G0400&atto.tipoProvvedimento=DECRETO
- [30] <http://www.farmacovigilanza.org/legislazione/dpr250191.html>
- [31] http://www.ordinefarmacistivicenza.it/doc/Normativa/DM%2020_04_91.pdf
- [32] <http://www.regione.lazio.it/malattierare/allegati/ITA-FAR-DL-44-1997.pdf>

- [33] <http://www.farmacovigilanza.org/legislazione/DLvo.95.03.pdf>
- [34] <http://gazzette.comune.jesi.an.it/2004/36/4.htm/>
- [35] http://www.sefap.it/farmacovigilanza_news_200910/gepd121.pdf
- [36] www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/06219dl.htm
- [37] http://www.farmacovigilanza.org/legislazione/DLgs_N219.pdf
- [38] http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_it.pdf
- [39] http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DM_30_aprile%202015.pdf
- [40] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/pubblicato-il-decreto-che-recepisce-le-direttive-di-farmacovigilanza>
- [41] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/il-foglio-illustrativo>
- [42] Comunicato n.518, AIFA, 11/2016.
- [43] <http://www.accademiadellacrusca.it>
- [44] www.farmacovigilanza.eu
- [45] Il foglietto illustrativo: tra strumento comunicativo e documento regolatorio, Bollettino d'informazione sui farmaci (AIFA), 2004.
- [46] <http://www.temasis.it/temas/it/news/primo-piano/list/216/adequamento-del-foglio-illustrativo-dei-medicinali-autorizzati-con-procedura-nazionale>
- [47] Guideline on the readability leaflet of medicinal products for human use Revision, 12 January 2009
- [48] <http://www.associazionedifesaconsumatori.it/traduttore>
- [49] <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>
- [50] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/foglio-illustrativo-sempre-aggiornato-farmacia-0>
- [51] <http://www.farmacista33.it/bugiardino-multilingue-accessibile-tramite-il-qr-code/pianeta-farmaco/news--34378.html>
- [52] "Gestione del Rischio Clinico e Sicurezza delle Cure negli Ambulatori dei MMG e PdF", Roma, 16 marzo 2010.
- [53] <http://www.farmacovigilanza.eu/content/farmacovigilanza-e-insuccesso-di-comunicazione>
- [54] <http://www.medicinanarrativa.eu/decalogo-la-comunicazione-medico-paziente-la-medicina-narrativa-produce-evidenze-statisticamente-significative-nelle-visite-cardiologia>
- [55] Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study", Langewitz W., Denz M, Keller A, Kiss A, Rüttimann S, Wössmer B.
- [56] <http://www.leucemiamieloidecronica.it>
- [57] https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf
- [58] http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com_content&view=article&id=189&Itemid=616&lang=it
- [59] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/i-segnali-di-farmacovigilanza>
- [60] <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/051130-02.asp>
- [61] www.AIFA.it
- [62] "Misure per la stabilizzazione della finanza pubblica", LEGGE PROGETTI 27 DICEMBRE 1997 N°449, ART 36, COMMA 14
- [63] "Legge Finanziaria", legge 27 dicembre 1997 n°449, art 36, comma 14
- [64] http://www.react-lombardia.net/files/percorso_segna_lazione_spontanea.pdf
- [65] Direttiva 2010/84/UE, modifica della direttiva 2001/83/CE
- [66] <http://www.welfare.regione.lombardia.it/cs/Satellite>
- [67] <https://www.federfarma.it/Edicola/FiloDiretto/Filodiretto/gennaio2016/27-01-2016-00-06-41.aspx>
- [68] Decreto Legge del 30 Aprile 2015 in materia di Farmacovigilanza
- [69] <http://www.welfare.regione.lombardia.it/shared/ccurl/71/251/relazione%20ADR%202014.pdf>
- [70] http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Andamentosegnalazioni_2001_2013.pdf
- [71] http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/bif5_08_fondi.pdf
- [72] "Accordo Stato-regioni 26 settembre 2013"
- [73] <http://slideplayer.it/slide/2607765/>
- [74] <http://www.farmacista33.it/farmacovigilanza-centro-lombardo-in-crisi-tagli-a-personale-e-fondi/politica-e-sanita/news--34467.html>
- [75] <http://www.vigirete.it/>
- [76] <https://www.vigifarmaco.it/>
- [77] Bollettino Ufficiale Regione Toscana- 13 gennaio 2016

- [78] <https://core.ac.uk/download/pdf/37830593.pdf>
- [79] <https://epid-prod.ife.cnr.it/yii/pharmacowikilance/index.php?r=site/site/index>
- [80] <https://trapanimartino.wordpress.com/2015/11/28/un-italiano-su-due-cerca-sul-web-le-informazioni-di-salute-ma-il-63-si-rivolge-comunque-al-proprio-medico-di-fiducia/>
- [81] <http://www.temasis.it/temas/it/news/primo-piano/list/254/revisione-della-disciplina-delluso-off-label-dei-farmaci>
- [82] Guideline on good Pharmacovigilance practices (GVP)
- [83] http://www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza/corsi/oms_68-97.htm
- [84] Farmacovigilanza in fitoterapia di Pierluigi-Gargiulo
- [85] <http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/fitosorveglianza.asp>