

# LA SEGNALAZIONE IN FARMACOVIGILANZA E LA SUA VALUTAZIONE

ACHILLE P. CAPUTI, SAFFI ETTORE GIUSTINI\*

Istituto di Farmacologia, Facoltà di Medicina e  
Chirurgia, Università di Messina;

\* Medico Generale, Area Politiche del Farmaco,  
Società Italiana di Medicina Generale

## Farmacovigilanza

Tecnica con la quale il medico, il farmacista, il cittadino, l'autorità sanitaria e l'azienda farmaceutica produttrice si adoperano per conoscere e monitorare gli effetti indesiderati dei farmaci e prevenirne le conseguenze negative per i malati.

### Obiettivi:

- individuare il più celermente possibile nuove *Adverse Drug Reactions* (ADR);
- migliorare e rendere più adeguate le informazioni su ADR sospette o già note;
- analizzare i benefici di un farmaco rispetto ad altre tipologie di terapia;
- diffondere tali informazioni per rendere più corretta e adeguata la pratica terapeutica.

Gli obiettivi della farmacovigilanza (F) sono vasti e coinvolgono molti degli ambiti della buona pratica clinica e molti dei criteri della Medicina Basata sulle Evidenze (EBM): corretta definizione diagnostica alla luce delle migliori evidenze disponibili nella letteratura medica e dell'esperienza clinica individuale, adeguato provvedimento terapeutico in caso di ADR, analisi di costo-beneficio e di costo-efficacia di un farmaco, confronto di tali rapporti con quelli di farmaci simili, creazione di banche dati contenenti informazioni corrette e pertinenti, disseminazione delle informazioni al maggior numero di operatori al fine di migliorare la pratica clinica quotidiana<sup>1</sup>.

## COMPONENTI E IMPATTO SOCIALE

Gli elementi che fanno della F un campo particolarmente rilevante non sono solo quelli accennati. In primo luogo il continuo invecchiamento della popolazione generale, con il quale cresce il carico sociale di patologie croniche, curabili ma non guaribili, che necessitano di approcci farmacologici complessi. Ed è nel soggetto anziano "fragile" che più si devono ricercare reazioni indesiderate ai farmaci!

L'impatto sociale delle ADR è destinato a salire in termini numerici, di gravità e di costi economici, con un carico di morbilità notevole se si pensa che oltre il 5% dei ricoveri ospedalieri è dovuto ad una ADR grave. Ancora più impressionante il carico di mortalità: le ADR rappresentano la 4<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> causa di morte negli USA (più del diabete mellito).

È molto probabile, peraltro, che i numeri attualmente

disponibili siano sottostimati, dal momento che il sistema di diagnosi, monitoraggio, segnalazione e registrazione di ADR è ovunque largamente migliorabile.

## LEGGI E NORME<sup>2</sup>

*"I medici e i farmacisti che non segnalano agli uffici farmaceutici delle ASL o alle direzioni sanitarie degli ospedali le reazioni avverse da farmaci corrono il rischio di essere condannati all'arresto fino a sei mesi e a multe fino a dieci milioni".*

Pene così severe sono stabilite dal DL 18/2/97 n. 44, in vigore dal 2/2002, in attuazione delle direttive dell'U.E. in tema di medicinali. Il decreto vigente riprende la legislazione precedente apportandovi alcune modifiche.

Le segnalazioni dei medici e dei farmacisti (questi ultimi per le ADR da farmaci non soggetti a prescrizione medica) devono essere inviate entro 6 giorni dall'osservazione della reazione (3 nei casi di effetti gravi) alle ASL o alle direzioni sanitarie degli ospedali, le quali devono trasmetterle al Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità, informando anche la Regione di appartenenza e l'industria responsabile del medicinale. Il dipartimento deve poi informare l'Agenzia europea. Non è previsto invece che i dati analitici ottenuti vengano riferiti alle ASL o alle Regioni e quindi nemmeno che tornino a medici e farmacisti, demandando tale attività informativa alle Regioni, senza precisare se è prevista la possibilità di un accesso ai dati nazionali.

Il decreto, che dovrebbe recepire la direttiva europea per portare la farmacovigilanza italiana ai livelli europei, è carente in vari punti.

I commenti che seguono esprimono l'opinione del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF), costituito nel 1997 con l'obiettivo di unificare raccolta e analisi delle segnalazioni di ADR di alcune regioni italiane, ove da tempo medici, farmacisti e farmacologi sono attivamente impegnati in questo campo.

Il primo difetto di questo decreto, come della legge precedente, è che non viene indicato *cosa segnalare*: si prevede che i medici riferiscano *ogni* reazione avversa senza nessuna via preferenziale per le reazioni gravi o i farmaci nuovi, includendo anche i medicinali oggetto di sperimentazione clinica.

Dato che l'obiettivo della segnalazione spontanea dovrebbe essere quello di costituire un segnale di allarme precoce per le reazioni gravi, che non sono state identificate durante la sperimentazione, sarebbe più utile che i medici riportassero solo gli episodi gravi per i farmaci da tempo in commercio e ogni evento per quelli di recente immissione.

La *rapidità nella comunicazione* è un altro aspetto molto importante per un sistema che deve generare segnali d'allarme. Sarebbe stato molto più utile prevedere a livello periferico (ASL o Regioni) strutture capaci di seguire il follow up delle reazioni e di garantire a chi le ha osservate adeguate informazioni in merito. La strada seguita è stata invece quella di un'accelerazione *tout court* con tempi assurdi anche dal punto di vista clinico (non sempre i casi si risolvono in tre giorni).

Una *diffusione capillare delle informazioni* potrebbe avvenire attraverso uno stretto collegamento tra il Dipartimento nazionale e i Centri regionali, con l'invio periodico di dati che potrebbero essere divulgati alle ASL, ai medici e ai farmacisti tramite bollettini locali anche in versione elettronica (dato che il numero di medici collegati in Internet è in continuo aumento).

Infine, la *segnalazione spontanea delle ADR* fa parte di un modo più attento di prescrivere i farmaci e rientra in un comportamento medico che non si ottiene con le sanzioni, ma attraverso operazioni di crescita culturale continua, seria e indipendente.

Da più parti si auspicava un potenziamento delle attività decentrate e del flusso informativo di ritorno, colme in Francia o nel Regno Unito che hanno ottenuto rilevanti successi.

Ne è invece uscito un adeguamento formale all'organizzazione degli altri paesi europei, piuttosto che un reale tentativo di rafforzare e sviluppare la farmacovigilanza in Italia.

Tuttavia, al di là dei limiti, il nuovo decreto è positivo per aver costituito nel Ministero della Sanità un dipartimento per il coordinamento e la direzione di questa attività.

## L'OBBLIGO DEL MEDICO E DEL FARMACISTA

Segnalare sull'apposito modulo (DM 7/8/1997 che sostituisce il mod. A allegato al DM 20/4/1991) ogni "presunta" reazione avversa da medicinali della quale siano venuti a conoscenza nell'esercizio della loro attività, anche per i farmaci oggetto di sperimentazione clinica.

Il Ministero della Sanità ha emanato (circ. 24/9/1997 n. 12) nuove norme sulla farmacovigilanza. In sintesi:

- medici e farmacisti devono trasmettere le segnalazioni di ADR all'ASL di competenza;
- medici e farmacisti operanti in Aziende Ospedaliere o IRCCS devono trasmettere le segnalazioni al Servizio interno di Farmacovigilanza o, in carenza, alla Direzione Sanitaria;
- medici e farmacisti impiegati in ospedali o in case di cura private devono segnalare alla ASL di appartenenza e in copia alla propria Direzione Sanitaria.

È fatto obbligo di segnalare entro 3 giorni lavorativi (dall'avvenuta conoscenza) in caso di reazioni avverse gravi ed entro 6 giorni nei casi non gravi.

ASL, Aziende Ospedaliere e IRCCS hanno rispettivamente 3 e 5 giorni per inoltrare la segnalazione alla Regione o Provincia Autonoma e al Ministero. Il Ministero deve successivamente darne comunicazione alla Organizzazione Mondiale della Sanità, alla Agenzia Europea per la valutazione dei medicinali e alle aziende farmaceutiche interessate.

La segnalazione va effettuata su apposito modulo nel quale obbligatoriamente devono essere riportate: fonte della segnalazione (ospedale, Medico di Generale, specialista, farmacista), reazione, sua gravità, data di inizio, età e sesso del malato, nome commerciale del prodotto

## SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE: RIFERIMENTI LEGISLATIVI

DM sanità 28.7.1984

Legge 531/1987

Direttiva europea 93-39 del 14.6.1993 art. 29 bis, art. 29 ter, art. 29 sexis

Regolamento europeo 2309/1993

Legge 52/1966

DL 44/1997 art. 2, art. 4, art. 11

DM sanità 7.8.97

Circolare MINSAN 15/1999

### Note

<sup>1</sup> Prof. Gian Franco Gensini, dott. Andrea A. Conti. Farmacovigilanza e medicina basata sulle evidenze: un felice connubio metodologico (Istituto di Clinica Medica Generale e Cardiologia, Università degli Studi di Firenze - Centro Italiano per la Medicina Basata sulle Prove).

<sup>2</sup> Mauro Venegoni - gruppo interregionale di farmacovigilanza (Milano) "Occhio clinico 1997" - Hanno collaborato A. Conforti, R. Leone, A. Caputi, M.C. Forresu, L. Naldi, M.L. Troncon.

(fine prima parte - segue)