

LA SEGNALAZIONE IN FARMACOVIGILANZA E LA SUA VALUTAZIONE (SECONDA PARTE)

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

COME VALUTARE LA SICUREZZA DI UN FARMACO

Per valutare la sicurezza di un farmaco è necessario mettere insieme tutte le informazioni raccolte da differenti fonti, quali:

- a) studi pre-clinici;
- b) trial clinici (pre e post-marketing);
- c) segnalazioni spontanee di reazioni avverse (su base sia nazionale che internazionale);
- d) studi epidemiologici (caso-controllo e di coorte);
- e) dati raccolti per altri scopi (statistiche nazionali ed internazionali, banche dati di prescrizioni e di outcome clinici).

Questo processo di valutazione inizia con gli studi di farmacologia preclinica e deve continuare fino a quando il farmaco esce dal mercato, periodo che può durare alcuni decenni. L'identificazione di un danno causato da un farmaco può avvenire sia durante il suo sviluppo che dopo la sua commercializzazione. In quest'ultimo caso, ci sono buone probabilità che vengano identificati nei primi mesi di introduzione nel mercato, come è successo nel caso del mibefradil. Talvolta, però, sono necessari anni per accumulare dati sufficienti ad affermare che un farmaco è pericoloso, come è stato nel caso della fentermina.

Le principali ragioni per le quali il danno causato da un farmaco (reazione avversa da farmaco, ADR) viene individuato solo nel periodo post-marketing sono le seguenti:

- la reazione avversa è rara e quindi non identificabile prima che un gran numero di pazienti venga esposto al farmaco;
- esiste una lunga latenza fra la somministrazione del farmaco e lo sviluppo della reazione avversa (es. ipertensione polmonare da fentermina);
- il farmaco non è stato studiato nella normale pratica clinica. Infatti i pazienti trattati nella normale pratica clinica hanno buone probabilità di avere caratteristiche differenti (es. altre malattie, farmaci concomitanti, ecc.) da quelli dei trials clinici, dove tra l'altro i farmaci vengono usati in accordo con le raccomandazioni dei medici, con il consenso dei pazienti e sotto stretto controllo.

IL SEGNALE

È necessario in primo luogo che venga identificato un evento indesiderato (danno) e che questo sia dipendente

dal farmaco. È evidente che nelle fasi iniziali non si può essere certi che danno e farmaco siano correlati. Questa incertezza ha portato a sviluppare il concetto di "segnale", che è definibile come una richiesta di "attenzione" lanciata da qualsiasi fonte (esempio un case report), che ha sospettato che un farmaco possa essere associato con un rischio precedentemente ignoto o che un rischio già noto possa essere quantitativamente o qualitativamente differente da quello che ci si deve aspettare. Termini alternativi presenti in letteratura ed utilizzati come sinonimi sono "allarme" o "generazione di una ipotesi".

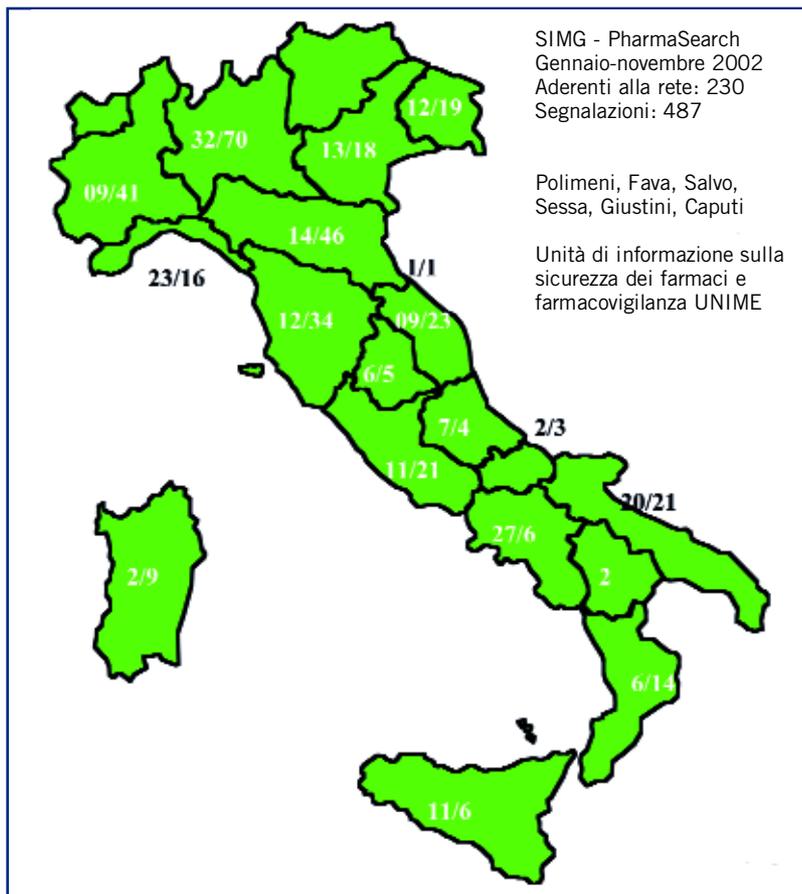
LA SEGNALAZIONE SPONTANEA

La segnalazione spontanea di una ADR può pertanto essere considerata come un classico sistema di segnale ed il suo scopo principale è quello di fornire quanto prima l'allarme di un possibile rischio. In altri termini la segnalazione spontanea di una ADR è la descrizione di un evento clinico non previsto e/o non desiderato che colui che effettua la segnalazione ritiene che possa essere collegato al farmaco o ai farmaci che vengono assunti.

Il sistema della segnalazione spontanea non chiede ai segnalatori di riportare tutti gli eventi avversi che seguono alla somministrazione dei farmaci, ma di riportare selettivamente solo quelli che si sospetta siano causati dal farmaco.

Le ragioni per cui un segnalatore può sospettare che un farmaco possa aver causato la reazione avversa possono essere diverse, fra cui una o più delle seguenti:

1. *associazione temporale*: esiste un intervallo di tempo plausibile fra l'assunzione del farmaco e l'insorgenza del possibile evento avverso;
2. *dechallenge*; la sospensione del farmaco entro un lasso di tempo plausibile ha portato alla riduzione o alla scomparsa dell'evento avverso;
3. *dose-risposta*; l'aumento della dose o la sua riduzione ha provocato un aumento della severità o una riduzione o la scomparsa dell'evento;
4. *rechallenge*; l'eventuale nuova somministrazione del farmaco ha portato alla comparsa dello stesso evento avverso;
5. *meccanismo d'azione*; il meccanismo d'azione del farmaco può rendere ragione della comparsa dell'evento avverso;



avversi di farmaci simili può far sì che il segnalatore dia per scontato l'evento e non lo segnali.

LA SOTTOSEGNAZIONE

La sottosegnazione o "under-reporting" è il fenomeno più comune di tutti i sistemi di segnalazione spontanea.

Inman e Weber¹ hanno analizzato le possibili ragioni del perché una ADR può non essere segnalata anche se ben riconosciuta e le ha definite come le "seven deadly sins" (vedi il lavoro di Cosentino, Leoni e Frigo "Perché i medici italiani non segnalano le sospette reazioni avverse ai farmaci?" rintracciabile sul sito web www.farmacovigilanza.org). Tuttavia le motivazioni possono variare da nazione a nazione, ma sembra chiaro a tutti che è necessario che venga inviata un'appropriata risposta a ciascun segnalatore e che vengano prese serie misure per incoraggiare la segnalazione².

Un sistema efficace di segnalazione spontanea deve prevedere tre aspetti:

1. facilitazione della segnalazione e riscontro di ciascuna segnalazione al segnalatore (feedback);

2. educazione continua sulla sicurezza dei

farmaci e sui benefici che il sistema di segnalazione spontanea può apportare alla comunità sia in termini di riduzione del rischio per il paziente che di risparmio delle risorse per curare le reazioni avverse;

3. progressivo coinvolgimento dei segnalatori in una rete permanente di farmacovigilanza con rapida messa a disposizione dei risultati del sistema.

Bibliografia

- 1 Inman WHW, Weber JCP. *The United Kingdom*. In: Inman WHW, ed. *Monitoring for Drug Safety*. Lancaster: MTP Press 1986:13-47.
- 2 Darcy PF, Harrom DWG. *Background to the conference*. In: *Proceedings of the Third International Conference on International Harmonisation*. Belfast: Queens University Press 1995:1-14.

6. *effetto di classe*: l'evento avverso che si ritiene imputabile a quel farmaco è già stato descritto per farmaci della stessa classe (con lo stesso meccanismo d'azione);

7. *assenza di alternative*: l'evento avverso non è spiegabile in base allo stato di malattia del paziente o in base ad altri farmaci assunti nel presente o nel passato.

Nessuno dei fattori sopra menzionati, di per sé, è essenziale per portare a sospettare una relazione di causalità, ma più ce ne sono insieme maggiore è la probabilità. Tuttavia un sospetto molto forte non porta di per sé ad una maggiore probabilità di segnalazione poiché la conoscenza di un meccanismo d'azione e degli effetti

Le segnalazioni di eventi avversi sui farmaci vanno inviate via Fax (per ora, speriamo presto anche per via e-mail) alla propria ASL, servizio Assistenza Farmaceutica e sempre all'Unità d'informazione sui farmaci e Farmacovigilanza - Università di Messina

090 2213300

pharmasearch@email.it

www.farmacovigilanza.org