

FARMACOVIGILANZA: LE NOVITÀ LEGISLATIVE DEL 2003

Farmaco
sorveglianza &
farmacoeconomia

PAOLA CUTRONEO, FRANCESCO SALVO, LAURA GALATTI,
GIANLUCA TRIFIRÒ, GIOVANNI POLIMENI, ACHILLE P. CAPUTI,
SAFFI E. GIUSTINI*, AURELIO SESSA*, ANTONELLA GRECO*
*Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia,
Università di Messina; * Società Italiana di Medicina Generale*

Il 3 maggio 2003 è stato pubblicato nella Gazzetta Ufficiale il DL n. 95 che introduce delle importanti modifiche alla precedente legge (44/97) sulla farmacovigilanza. Di seguito riasumiamo le novità più rilevanti per i segnalatori.

1. Non bisogna più segnalare *tutte* le reazioni avverse da farmaci (ADR), ma soltanto le reazioni avverse gravi o inattese per tutti i farmaci in commercio e tutte (gravi e non gravi) per i vaccini e per quei farmaci che verranno inseriti in elenchi pubblicati periodicamente dal Ministero (il primo è già stato pubblicato).
2. L'obbligo della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci è di tipo deontologico, pertanto sono state eliminate le sanzioni per chi non segnala previste dalla precedente legge.
3. Oltre ai medici sono tenuti a segnalare le reazioni avverse, di cui vengano a conoscenza nell'ambito della propria attività, anche gli altri operatori sanitari (es. farmacisti e infermieri).
4. Viene sottolineato che le segnalazioni devono essere inviate, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, ma non è più necessario inviarle entro 3 o 6 giorni, come previsto in precedenza.
5. Eventuali informazioni aggiuntive sulle reazioni avverse segnalate possono essere richieste al segnalatore unicamente dalla struttura sanitaria di appartenenza o dal Ministero.

6. Vengono riconosciuti e previsti i Centri Regionali di Farmacovigilanza che entrano così a far parte del sistema nazionale di sorveglianza.

QUALI FARMACI CONTROLLARE PER ADR

Sulla GU 10.12.2003 è stato pubblicato l'elenco delle specialità medicinali in commercio a partire dall'1.1.2002, con le molecole di recente commercializzazione, da tenere sotto stretta sorveglianza per rilevare eventuali effetti collaterali.

I farmaci sono stati suddivisi in due gruppi: uno basato sul tipo di specialità medicinale, l'altro sul principio attivo del farmaco. L'iniziativa era stata anticipata dal dottor Nello Martini, Direttore Generale del Dipartimento Farmaci del Ministero della Salute. "*Non si tratta di un elenco di farmaci 'più cattivi' di altri – aveva precisato Martini – ma di prodotti sui quali tenere più alto il livello di attenzione, da monitorare cioè con alta intensità. Non dunque una lista compilata "una tantum", ma un elenco da aggiornare o ampliare che dovrà diventare parte integrante dell'atto prescrittivo*".

Il Decreto – si legge sul sito del Ministero della Salute – rappresenta l'evoluzione di quanto già disposto dal DL 95/2003 che conferma come la segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse sia lo strumento fondamentale per l'attività di farmacovigilanza.

Fin dall'inizio della nostra "avventura" della Rete SIMG-Farmacovigilanza Pharmasearch, alla fine dell'anno

Definizioni

Reazione avversa: risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi, la terapia o per ripristinare, correggere o modificare le funzioni fisiologiche.

Reazione avversa grave: qualsiasi reazione che provoca la morte di un individuo, ne mette in pericolo la vita, ne richiede o ne prolunga l'ospedalizzazione, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa, comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Reazione avversa inattesa: reazione avversa la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

2001, abbiamo adottato, anticipando questo decreto, una lista di molecole, essenzialmente farmaci immessi in commercio da due anni, sui quali prestare particolare attenzione e che inviamo periodicamente sia agli aderenti al progetto informativo, sia ai ricercatori "attivi". Ma perché abbiamo sentito questa necessità? Non certo per discriminare alcuni farmaci rispetto ad altri o per "fare un dispetto" alle Industrie del farmaco. È bene ricordare che per valutare, oltre l'efficacia, anche 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 mortalità e natalità, ecc.).

L'identificazione di un danno causato da un farmaco può avvenire sia durante il suo sviluppo, sia dopo la sua commercializzazione. In quest'ultimo caso, ci sono buone probabilità che venga identificato nei primi mesi di introduzione nel mercato. Talvolta, però, sono necessari anni per accumulare dati sufficienti ad affermare che un farmaco è pericoloso, come è stato nel caso della fentermina (farmaco ritirato dal commercio per grave ipertensione polmonare, patologia rara che ha causato in diversi casi la necessità di sostituzione valvolare cardiaca).

Le principali ragioni per le quali il danno causato da un farmaco viene spesso 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 (ad es. ipertensione polmonare da fentermina);
- il farmaco non è stato studiato nella normale pratica clinica, ovvero in pazienti con caratteristiche (ad esempio altre malattie, farmaci concomitanti, ecc.) differenti da quelle dei trial clinici, dove tra l'altro, i farmaci vengono somministrati in accordo con le raccomandazioni dei medici, con il consenso dei pazienti e sotto stretto controllo.

La segnalazione spontanea di un'ADR deve essere considerata come un classico sistema di segnale ed il suo scopo principale è quello di fornire, il più rapidamente possibile, l'allarme di un potenziale rischio. In altri termini, la segnalazione spontanea di un'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 ad i farmaci che vengono assunti dal paziente.

Un recente studio (Scand J Prim Health Care 2003;21:153; Unità di ricerca in medicina generale dell'Università della Danimarca del Sud, Odense) sui rischi delle interazioni tra farmaci nella popolazione generale conferma la necessità di segnalare comunque anche solo un sospetto di ADR!

Una particolare attenzione va poi posta nella popolazione anziana, che ormai rappresenta una parte dei nostri "contatti" ed, in particolar modo, ai tanti che spesso assumono un farmaco "nuovo" insieme a farmaci assunti cronicamente come: diuretici risparmiatori di potassio, anticoagulanti, FANS, ACE-inibitori, sartani, digossina, calcio-antagonisti, β -bloccanti e antidiabetici orali. Questa popolazione è quella che più rischia di subire gli effetti nocivi dati dalle interazioni fra due o più farmaci assunti nello stesso arco di tempo.

UNA RIFLESSIONE DOPO IL CONGRESSO NAZIONALE SIMG 2003

Nel tempo turbolento e incerto della medicina, alcune poche certezze devono comunque confortarci. Sempre con maggior rigore ed entusiasmo, numerosi Medici di famiglia affrontano il tema difficile di coniugare la pratica con la teoria, raccogliendo la "storia dei loro assistiti" in un personale racconto che, unito agli altri, rende peculiare non solo il nostro lavoro ma anche la "nostra ricerca".

Prevenire, consigliare, prendersi carico, è in fondo nostro compito principale ma è soprattutto rendersi conto delle difficoltà, delle incertezze, delle possibilità e delle "non possibilità" della medicina.

Le solide conoscenze sono numerose ma spesso disperse in un groviglio di informazioni e di rumori di fondo che disturbano le nostre domande di fronte al malato. Oppure ci troviamo di fronte a certezze mediate da *opinion leader*, che nel volgere di qualche mese ci fanno capire come nel nostro lavoro sia difficile scegliere e decidere correttamente.

Ognuno di noi sa quanto sia necessario, di fronte alla massa di informazioni che riguardano l'avanzamento delle cure mediche in senso lato ed alla pressione dei media portatori di "certezze devastanti", disporre di "sintesi" che abbiano garanzie di trasparenza, di coerenza, di solidità.

Anche dalle nostre banche dati (Health Search e Pharmasearch), frutto del lavoro costante e personalizzato condotto fianco a fianco dei nostri assistiti, giungono importanti informazioni che delimitano sia zone di conoscenza sia di incertezza, che esprimono ipotesi di ricerca e di una verità che cambia al continuo evolversi della persona malata.

Nostro compito – difficile – è anche quello cercare di fornire strumenti trasparenti e coerenti per aiutare i medici pratici ed i pazienti ad assumere decisioni.

Elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo*ordine alfabetico specialità medicinale*

Specialità medicinale	PrincipioAttivo	ATC	SSN - PFN
AERIUS	DESLOXATADINA	R06AX27	C
AIRTAL	ACECLOFENAC	M01AB16	A
ALEX	DESLOXATADINA	R06AX27	C
ALMOGRAN	ALMOTRIPTAN	N02CC05	A
ALMOTREX	ALMOTRIPTAN	N02CC05	A
AXAGON	ESOMEPRAZOLO MAGNESIO TRIIDRATO	A02BC05	A
AZOMYR	DESLOXATADINA	R06AX27	C
CANCIDAS	CASPOFUNGIN	J02AX	H
CEPROTIN	PROTEINA C UMANA	B01AX49	H
CIALIS	TADALAFIL	G04BE08	C
CITOFUR	TEGAFUR	L01BC03	A
CLEVER	EBASTINA	R06AX22	C
COPAXONE	GLATIRAMER ACETATO	L03AX13	A
CYNT	MOXONIDINA	C02AC05	C (sosp)
DATSCAN	IOFLUPANO IODIO 123I	V09AB03	C
EMADOTE	FAMCICLOVIR	J05AB09	A
ENDOREM	FERUCARBOTRAN	V08CB03	C
ESOPRAL	ESOMEPRAZOLO MAGNESIO TRIIDRATO	A02BC05	A
FABRAZYME	AGALSIDASE BETA	A16AB04	H
FAMVIR	FAMCICLOVIR	J05AB09	A
FISIODENS	MOXONIDINA	C02AC05	C
GABRIOX	LINEZOLID	J01XX08	H
GLADIO	ACECLOFENAC	M01AB16	A
IXENSE	APOMORFINA	G04BE07	C
KAFENAC	ACECLOFENAC	M01AB16	C (sosp)
KESTINE	EBASTINA	R06AX22	C
KETEK	TELITROMICINA	J01FA15	A
KINERET	ANAKINRA	LD4AA	H
LEVITRA	VARDENAFIL	G04BE09	C
LEVVIAX	TELITROMICINA	J01FA15	C
LINEZOLID Pharmacia	LINEZOLID	J01XX08	H
LUCEN	ESOMEPRAZOLO MAGNESIO TRIIDRATO	A02BC05	A
LUMIGAN	BIMATOPROST	S01EX49	A
MABCAMPATH	ALENTUZUMAB	LD1XC04	H
MILTEX	MILTEFOSINE	LD1XX09	C
NERIXIA	NERIDRONATO SODICO	M05BA49	A
NEXIUM	ESOMEPRAZOLO MAGNESIO TRIIDRATO	A02BC05	A
OFTALAR	PRANOPROFENE	S01BC09	C
OPATANOL	OLOPATADINA	S01GX09	C
OSIGRAFT	OSTEOGENIC PROTEIN 1	M09AX	C
PRANOFLOG	PRANOPROFENE	S01BC09	C
RELERT	ELETRIPTAN	N02CC06	A
RELPAK	ELETRIPTAN	N02CC06	A
RESOVIST	FERUCARBOTRAN	V08CB03	C
SIMDAX	LEVOSIMENDAN	C01CX	C
TALUVIAN	APOMORFINA	G04BE07	C
TRACLEER	BOSENTAN MONOIDRATO	C02KX01	H
TRAVATAN	TRAVOPROST	S01EX49	A
UFT	TEGAFUR URACILE	L01BC03	A
UPRIMA	APOMORFINA	G04BE07	C
URAPLEX	TROSPIMUM CLORURO	G04BD49	C
VFEND	VORICONAZOLO	J02AC03	H
VIREAD	TENOFOVIR DISOPROXIL	J05AF07	H
VIVANZA	VARDENAFIL	G04BE09	C
YARINA	DROSPIRENONE + ETINILESTRADIOLO	G03AA12	C
YASMIN	DROSPIRENONE + ETINILESTRADIOLO	G03AA12	C
ZENAPAX	DACLIZUMAB	LD4AA08	H
ZIRAVIR	FAMCICLOVIR	J05AB09	A
ZOMETA	ACIDO ZOLEDRONICO	M05BA08	H
ZYVOXID	LINEZOLID	J01XX08	H

Figura 1

Elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo (ordine alfabetico specialità medicinale)

(da: http://www.ministerosalute.it/medicinali/Farmacovigilanza/documenti/DecretoMonitoraggio_specialità_medicinale.pdf)

Elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo

ordine alfabetico principio attivo

PrincipioAttivo	Specialità medicinale	ATC	SSN - PFN
ACECLOFENAC	AIRTAL	M01AB16	A
ACECLOFENAC	GLADIO	M01AB16	A
ACECLOFENAC	KAFENAC	M01AB16	C (scop)
ACIDO ZOLEDRONICO	ZOMETA	M05BA08	H
AGALSIDASE BETA	FABRAZYME	A16AB04	H
ALENTUZUMAB	MABCAMPATH	L01XC04	H
ALMOTRIPTAN	ALMOGRAN	N02CC05	A
ALMOTRIPTAN	ALMOTREX	N02CC05	A
ANAKINRA	KINERET	L04AA	H
APOMORFINA	IXENSE	G04BE07	C
APOMORFINA	TALUVIAN	G04BE07	C
APOMORFINA	UPRIMA	G04BE07	C
BIMATOPROST	LUMIGAN	S01EX49	A
BOSENTAN MONOIDRATO	TRACLEER	C02KX01	H
CASPOFUNGIN	CANCIDAS	J02AX	H
DACLIZUMAB	ZENAPAX	L04AA08	H
DESLORATADINA	AERIUS	R06AX27	C
DESLORATADINA	ALLEX	R06AX27	C
DESLORATADINA	AZOMYR	R06AX27	C
DROSPIRENONE + ETINILESTRADIOLO	YARINA	G03AA12	C
DROSPIRENONE + ETINILESTRADIOLO	YASMIN	G03AA12	C
EBASTINA	CLEVER	R06AX22	C
EBASTINA	KESTINE	R06AX22	C
ELETRIPTAN	RELERT	N02CC06	A
ELETRIPTAN	RELPAX	N02CC06	A
ESOMEPRAZOLO MAGNESIO TRIIDRATO	AXAGON	A02BC05	A
ESOMEPRAZOLO MAGNESIO TRIIDRATO	ESOPRAL	A02BC05	A
ESOMEPRAZOLO MAGNESIO TRIIDRATO	LUCEN	A02BC05	A
ESOMEPRAZOLO MAGNESIO TRIIDRATO	NEXIUM	A02BC05	A
FAMCICLOVIR	EMADOTE	J05AB09	A
FAMCICLOVIR	FAMVIR	J05AB09	A
FAMCICLOVIR	ZIRAVIR	J05AB09	A
FERUCARBOTRAN	ENDOREM	V08CB03	C
FERUCARBOTRAN	RESOVIST	V08CB03	C
GLATIRAMER ACETATO	COPAXONE	L03AX13	A
IOFLUPANO IODIO 123I	DATSCAN	V09AB03	C
LEVOSIMENDAN	SIMDAX	C01CX	C
LINEZOLID	GABRIOX	J01XX08	H
LINEZOLID	LINEZOLID Pharmacie	J01XX08	H
LINEZOLID	ZYVOXID	J01XX08	H
MILTEFOSINE	MILTEX	L01XX09	C
MOXONIDINA	CYNT	C02AC05	C (scop)
MOXONIDINA	FISIOTENS	C02AC05	C
NERIDRONATO SODICO	NERIXIA	M05BA49	A
OLOPATADINA	OPATANOL	S01GX09	C
OSTEOGENIC PROTEIN I	OSIGRAFT	M09AX	C
PRANOPROFENE	OFTALAR	S01BC09	C
PRANOPROFENE	PRANOFLOG	S01BC09	C
PROTEINA C UMANA	CEPROTIN	B01AX49	H
TADALAFIL	CIALIS	G04BE08	C
TEGAFUR	CITOFUR	L01BC03	A
TEGAFUR URACILE	UFT	L01BC03	A
TELITROMICINA	KETEK	J01FA15	A
TELITROMICINA	LEVVIAX	J01FA15	C
TENOFOVIR DISOPROXIL	VIREAD	J05AF07	H
TRAVOPROST	TRAVATAN	S01EX49	A
TROSPIMUM CLORURO	URAPLEX	G04BD49	C
VARDENAFIL	LEVITRA	G04BE09	C
VARDENAFIL	VIVANZA	G04BE09	C
VORICONAZOLO	VFEND	J02AC03	H

Figura 2

Elenco dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo (ordine alfabetico principio attivo)

(da: http://www.ministerosalute.it/medicinali/Farmacovigilanza/documenti/DecretoMonitoraggio_specialità_medicinale.pdf)