I PROBLEMI DELLA FARMACOVIGILANZA

Data 30 gennaio 2002
Categoria professione

Dall’ esplosione del "caso Cerivastatina" e’ tornato in primo piano l’ annoso e dibattuto problema della Farmacovigilanza. In particolare si discute dell’ efficienza della struttura, della necessita’ di eventuali cambiamenti, dell’ adeguatezza delle normative. Nessuna categoria medica e’ stata risparmiata dalle critiche sulla cattiva gestione dei meccanismi della farmacovigilanza.

Cos’e’ la farmacovigilanza?
La farmacovigilanza puo’ essere definita, in poche parole, come la tecnica con la quale il medico, l’autorita’ sanitaria e l’azienda farmaceutica produttrice si adoperano al fine di conoscere e monitorare gli effetti indesiderati dei farmaci e quindi al fine di prevenirne le conseguenze negative per il paziente. Il termine stesso utilizzato per indicare tale attivita’ sta a indicare come debba esistere uno stato di attenzione e una capacita’ di intervento che devono essere mantenute per tutte le prescrizioni e per tutta la durata di commercializzazione del farmaco.

Utilita’ della farmacovigilanza: (Strom e al., 1979):

Nuove informazioni sul profilo d’ impiego del farmaco.
Complemento agli studi di Fase 1-3 :
Aumento di sensibilita’
Maggior durata dell’ osservazione del farmaco
Estensione del campione a tutti i soggetti che assumono il farmaco
parziale sostituzione (in futuro) della Fase 3
sistematica e rapida informazione ai medici con arricchimento delle conoscenze scientifiche
impiego piu’ consapevole dei farmaci.
Basinormative

Gli impegni della farmacovigilanza coinvolgono tutte le categorie mediche, dipendenti, convenzionati o libero-professionisti. E’ previsto che anche il semplice cittadino possa segnalare autonomamente alla ASL eventuali effetti collaterali dei farmaci. La normativa in oggetto risale inizialmente alla legge n. 531 del 29/12/87; sono poi intervenute successivamente la legge 52/1996, il Decreto Legislativo 18/2/1997 n. 44 e il successivo DMS 07.08.97, noche’ varie integrazioni (Circolare Min. San. 29/9/1999 n. 15 G. U. n. 246 del 19/10/1999, la Direttiva CEE 2000/38/CE del 5/6/2000 ecc.).
Benche’ la normativa italiana sia molto avanzata, in realta’, le segnalazione di effetti avversi da farmaci sono numericamente scarse se raffrontate con quelle di altre nazioni europee. La maggior parte di esse, inoltre, provengono da ospedali o altre strutture pubbliche. Numericamente scarse sono invece le segnalazioni effettuate dai medici di famiglia e dai medici libero-professionisti. Cio’ e’ indice di scarsa attenzione al problema ma anche di una carenza culturale di base e ad una serie di problemi burocratici.

Definizioni:

La legge fornisce una serie di definizioni sull’ oggetto delle segnalazioni di farmacovigilanza:

-Effetto collaterale negativo o reazione avversa: reazione "nociva e non voluta" che si verifica alle dosi terapeutiche normali del farmaco.

-Grave effetto collaterale negativo o reazione avversa grave: una reazione avversa ad esito letale o tale da minacciare la sopravvivenza o che crea invalidita’, incapacita’ o che provoca o prolunga un ricovero in ospedale.

-Effetto collaterale inatteso o reazione inattesa: e’ una reazione la cui natura non e’ indicata o non corrisponde a quanto riportato nella scheda tecnica del prodotto.

-Grave e inatteso effetto collaterale o reazione grave e inattesa: effetto che, oltre ad essere inatteso, e’ connotato da caratteristiche di gravita’.

Le definizioni di reazione avversa non sono univoche e si differenziano a seconda dell’ Ente e dell’ Autore che le emette. In comune hanno tutte, pero’, il fatto che debbano essere nocive e non volute.

Modalita’ di inoltro

Secondo la normativa attuale l’effetto negativo di un farmaco va segnalato mediante apposito modello

all’Azienda Unita’ Sanitaria Locale in cui tale evento e’ stato riscontrato. L’Azienda a sua volta trasmette periodicamente (ogni sei mesi) il riepilogo delle segnalazioni ricevute al Centro di Farmacovigilanza avente sede presso la Direzione Generale del Servizio Farmaceutico del Ministero della Sanita’. Il modello predisposto dalMinistero riporta una serie di campi da riempire con le necessarie informazioni. In base alla L. 29/12/1987 n. 531 e successive integrazioni (circolare Min. San. 29/9/1999 n. 15 G. U. n. 246 del 19/10/1999 " Integrazioni alla circolare 24 settembre 1997 n.12 - Trasmissione delle segnalazioni di reazioni avverse") e’ obbligatorio riempire solo alcuni campi, mentre altri restano facoltativi, come verra’ dettagliato in seguito.
Il medico dipendente dell’Ospedale o di un’Azienda Pubblica deve inoltrare la segnalazione alla Direzione Sanitaria dell’Ente di appartenenza che provvedera’ al successivo iter.
Il medico di famiglia (o altro medico, anche libero-professionista, operante sul territorio), deve compilare l’apposito modello (all. A, D.M. San. 28/7/ 1984 G.U. n. 232 del 23/8/84) nei suoi campi obbligatori e inoltrarlo alla ASL; e’ consentito, in alternativa, l’ inoltro diretto al Ministero oppure alla Ditta Farmaceutica produttrice del farmaco. Questa e’ tenuta, a sua volta, a trasmettere tali rapporti al Ministero con diversa cadenza, dipendente dalla gravita’ della reazione secondaria riscontrata. Il modulo per la segnalazione degli effetti collaterali viene trasmesso a tutti i medici tramite il Bollettino di Informazione sui Farmaci (gestito dal Ministero della Salute/Sanita’) e puo’ essere richiesto agli informatori farmaceutici.
L’ omissione di segnalazione di effetti avversi comporta l’ apertura di provvedimento disciplinare. Inoltre, in base al D. Legisl. N. 44 " i medici, i farmacisti, i sanitari ed i legali rappresentanti delle aziende sanitarie locali e delle direzioni sanitarie che violano l'obbligo di segnalazione delle reazioni avverse di cui all'articolo 4, sono puniti con l'ammenda da lire un milione a lire dieci milioni e con l'arresto fino a sei mesi".

Cosasegnalare?

La normativa attuale prevede che il medico debba segnalare "tutti" gli effetti avversi di farmaci di cui sia venuto a conoscenza.
La legge 29/12/1987 n. 531 specificava all’ art. 9 che " Le ASL sono tenute a trasmettere al Ministero della Sanita’ … una relazione sulle prescrizioni e sulla natura e frequenza degli effetti tossici e secondari, sia locali che generali, conseguenti o comunque correlabili all’ impiego di farmaci…". Tale dizione non e’ stata riportata espressamente nelle successive modifiche normative, che tuttavia non ne hanno modificato il senso.
Sebbene l’ interpretazione prevalente sostenga, in base alle norme esposte sopra, che vadano segnalati "tutti" gli effetti collaterali, di qualsiasi gravita’ e frequenza e notorieta’ (per i fini statistico-epidemiologici previsti dalla legge), una interpretazione piu’ restrittiva (minoritaria, a dire il vero) sostiene invece che vadano segnalati solo i casi di effetti collaterali gravi o sconosciuti.
Questa interpretazione non sembra pero’ sostenibile alla luce dei reiterati chiarimenti ministeriali, portati a conoscenza dei medici in varie occasioni: Il decreto legislativo 44/97 all’ art. 4, comma 1 dice: "I medici sono tenuti a segnalare ogni presunta reazione avversa, della quale vangano a conoscenza nell'esercizio dell'attivita' professionale."
Il Boll. Inform. Farmaci (Come cambia la farmacovigilanza, n. 2 novembre 1997) ribadisce:: "Devono essere segnalate tutte le reazioni avverse sospette". La reazione avversa, lo ricordiamo, e’ una reazione "nociva e non voluta" che si verifica alle dosi terapeutiche normali del farmaco. Il fatto poi che venga richiesta obbligatoriamente la compilazione del campo 11 (reazione gia’ segnalata o no in scheda tecnica) indica chiaramente che anche le reazioni avverse gia’ note devono essere segnalate. Tale necessita’ si giustifica col bisogno di ottemperare alle disposizioni CEE riguardanti le valutazioni statistiche degli effetti secondari dei farmaci.
Viene inoltre specificato, a proposito del campo 8 (gravita’ della reazione) che in caso di reazione "non grave" "… il segnalatore puo’ scegliere se scrivere "non grave" ,… barrare l’ intero campo, o semplicemente lasciarlo in bianco". Cio’ indica chiaramente come anche le reazioni avverse non gravi, purche’ "nocive e non volute" devono essere segnalate.
I tempi di inoltro sono diversi, in base al D. Lgs. n. 44 del 18/02/97 i medici devono inoltrare le schede di seganlazione di reazione avversa da farmaci entro tre giorni nel caso di reazioni avverse gravi, ed entro sei giorni negli altri casi.
La raccolta e il confronto delle segnalazioni di eventi indesiderati o inaspettati, anche lievi, ha per obiettivo l’ identificazione precoce di nuovi effetti collaterali, non ancora identificati nel corso degli studi di registrazione e al fine di controllo su prodotti potenzialmente nocivi. Il Regolamento Europeo 2309/93 del 22 Luglio ’93 prevede che gli Stati dell’Unione Europea informino l’Agenzia Europea per la valutazione dei medicinali operante a Londra dal Gennaio’95.

Struttura della scheda di segnalazione di reazione avversa:

Il campo n. 6 non va compilato dal Sanitario
Per cio’ che riguarda il campo 7 la descrizione della reazione avversa deve essere piu’ ampia possibile e non limitarsi a pochi termini e quindi non dovrebbe in linea di massima coincidere con la diagnosi.
Il campo n. 8 (gravita’ della reazione) e’ stato inserito come obbligatorio in quanto deve servire
di base per eventuali interventi per la salute pubblica. Qualora la reazione sia lieve e quindi non compresa tra le alternative riportate nel campo n. 8 si puo’ lasciare semplicemente in bianco.
Il campo n.11 chiede di specificare se la reazione avversa riscontrata sia prevista o no nel foglio illustrativo in quanto deve servire come base per una eventuale variazione degli stampati.
Dal punto di vista pratico: il medico puo’ richiedere la scheda di segnalzione all’ informatore scientifico del farmaco, e possono consegnarla, compilata, allo stesso. Questi provvedera’ agli inoltri successivi.

I problemi della farmacovigilanza

L’ eccessiva genericita’ delle disposizioni di legge, accompagnata oltretutto da gravi sanzioni, ha finito per creare un atteggiamento difensivo da parte dei Sanitari, che temono, un po’ irrazionalmente, di esporsi a conseguenze penali, e vedono inoltre aumentare intollerabilmente il loro carico burocratico.
Infatti e’ ben noto come la somministrazione di qualunque farmaco, in quanto sostanza estranea all’ organismo. si accompagni in altissima percentuale di casi, ad effetti negativi, quasi sempre, pero’, di entita’ e importanza clinica trascurabili. Si pensi ad esempio ai banali disturbi digestivi, alla "pesantezza di stomaco", a banalissimi disturbi locali da farmaci topici.
Per altri farmaci, invece, l’ effetto collaterale e’ indissolubilmente legato all’ azione terapeutica, e inevitabilmente atteso: si pensi ai disturbi derivanti dalle terapie oncologiche, che obbligherebbero i medici a riempire innumerevoli schede di segnalazione sempre uguali da reiterare ad ogni applicazione terapeutica.
L’applicazione troppo rigida delle norme potrebbe percio’ portare a risultati inaspettatamente negativi anche a livello Ministeriale, in quanto gli uffici si troverebbero sommersi da migliaia di segnalazioni banali, insignificanti, arcinote e, in definitiva, inutili.
Ne soffrirebbe anche l’ immagine internazionale dell’ Italia: i dati della farmacosorveglianza vengono confrontati e distribuiti a livello internazionale, per cui potremmo finire per diventare il paese della "pesantezza epigastrica" da farmaci i piu’ disparati, o peggio.
Diventa indispensabile, percio’, delimitare in modo piu’ preciso i limiti di intervento delle procedure di farmacosorveglianza, rendendo facoltative (o limitate ad alcune fasi della sperimentazione di un farmaco) le segnalazioni di effetti collaterali lievissimi, puramente soggettivi, clinicamente irrilevanti, nonche’ quelle di effetti avversi ormai noti e consolidati in letteratura.
Andrebbe meglio specificato, a questo fine, il concetto di "nocivita’", in quanto e’ molto opinabile (malgrado i criteri della prassi vigente) che alcuni disturbi soggettivi, privi di danni anatomici o funzionali permanenti, possano veramente essere considerati "nocivi".
Una migliore ristrutturazione delle norme, nel senso di una maggiore ragionevolezza e di una depenalizzazione delle sanzioni (con ritorno alle norme precedenti, che prevedevano soltanto provvedimenti disciplinari) potrebbero rasserenare gli animi e migliorare i rapporti delle categorie sanitarie con questo importantissimo meccanismo di verifica e salvaguardia che e’ la farmacovigilanza.

Daniele Zamperini, ("Doctor" ottobre 2001)