

# ISDB EU: Dichiarazione di Berlino sulla Farmacovigilanza

## PARTECIPANTI AL WORKSHOP

Barnett, Helen, *DTB (ISDB), United Kingdom*  
Becker-Brüser, Wolfgang, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Beermann, Björn, *MPA (ISDB), Sweden*  
Berthold, Heiner K., *Arzneiverordnung in der Praxis (ISDB), Germany*  
Cebotarenco, Natalia, *MEDEX (ISDB), Moldova*  
Collier, Joe, *DTB (ISDB), United Kingdom*  
Conforti, Anita, *FOCUS (ISDB), Italia*  
Döring, Matthias, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*  
Gieck, Heide Rose, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Halbekath, Jutta, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Hama, Rokuro, *Kusuri-no-check (ISDB), Japan*  
Hart, Sharon, *DTB (ISDB), United Kingdom*  
Herxheimer, Andrew, *DIPEx, United Kingdom*  
Höffler, Dietrich, *Arzneiverordnung in der Praxis (ISDB), Germany*  
Jauca, Ciprian, *Therapeutics Letter (ISDB), Canada*  
Kern, Beate, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Le Duff, Michel, *Bulletin d'Information du Medicament et de Pharmacovigilance (ISDB), France*  
Ludwig, Wolf-Dieter, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*  
Makar-Ausperger, Ksenija, *Pharmaca (ISDB), Croatia*  
Medawar, Charles, *Social Audit Ltd, United Kingdom*  
Müller-Oerlinghausen, Bruno, *Arzneiverordnung in der Praxis (ISDB), Germany*  
Oelkers, Wolfgang, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*  
Õöpik, Tiina, *Drug Information Bulletin (ISDB), Estonia*  
Petracek, Jan, *Farmakoterapeutické Informace (ISDB), Czech Republic*  
Polard, Elisabeth, *Centre Regional de Pharmacovigilance (Rennes), France*  
Sakaguchi, Keiko, *Kusuri no check (ISDB), Japan*  
Schaaber, Jörg, *Pharma-Brief (ISDB), Germany*  
Schenk, Stefanie, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Schönhöfer, Peter S., *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Schuler, Jochen, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*  
Shrestha, Man Bimal, *Drug Bulletin of Nepal (ISDB), Nepal*  
Tarr, Andrea, *DTB (ISDB), United Kingdom*  
Tchelidze, Tamara, *Drugs Today (ISDB), Georgia*  
Thimme, Walter, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*  
Tripathi, Santanu Kumar, *Rational Drug Bulletin (ISDB), India*  
Von Herrath, Dietrich, *Arzneimittelbrief (ISDB), Germany*  
Von Maxen, Andreas, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Wille, Hans, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*  
Wirth, Barbara, *arznei-telegramm (ISDB), Germany*

## LE SEGUENTI PERSONE HANNO PARTECIPATO ALLA REVISIONE DELLA DICHIARAZIONE

Bardelay, Danielle, *La revue Prescrire (ISDB), France*  
Kopp, Christophe, *La revue Prescrire (ISDB), France*  
Vrhovac, Bozidar, *Bilten o lijekovima and Pharmaca (ISDB), Croatia*

## **Contenuti**

### **SOMMARIO**

#### **I IL CONTESTO E GLI SCOPI**

- 1. Gli obiettivi fondamentali**
- 2. Imparare dagli errori**
- 3. La farmacovigilanza è essenziale**

#### **II LA NECESSITÀ DI MIGLIORARE LA FARMACOVIGILANZA STA DIVENTANDO URGENTE**

- 1. Il punto di partenza**
- 2. Tempi di approvazione più brevi**
- 3. La globalizzazione crea mercati sopranazionali**
- 4. I nuovi farmaci insidiano i vantaggi della “familiarità”**
- 5. L’espansione del mercato dei farmaci di automedicazione**
- 6. La pubblicità diretta al consumatore (DTCA)**
- 7. Il commercio di malattie (*Disease mongering*)**
- 8. Internet e l’acquisto non controllato dei medicinali**
- 9. Medicalizzazione degli stili di vita (*Lifestyle medication*)**
- 10. Medicine complementari e alternative**
- 11. Verso una maggiore autonomia del paziente**
- 12. I farmaci scadenti**
- 13. Aspetti economici**

#### **III OSTACOLI ALLA FARMACOVIGILANZA**

- 1. Gli ostacoli fondamentali**
  - 1.1 Conoscenze incomplete**
  - 1.2 I limiti della segnalazione spontanea: la sotto-segnalazione**
  - 1.3 I limiti delle altre strategie**
  - 1.4 Valutazioni imprecise**
  - 1.5 La mancanza di trasparenza**
  - 1.6 La mancanza di una valida organizzazione**
- 2. Le autorità regolatorie**
  - 2.1 La mancanza di trasparenza**
  - 2.2 I conflitti di interesse**
  - 2.3 Problemi organizzativi**
- 3. L’industria farmaceutica**

- 3.1 La disinformazione**
- 3.2 La mancanza di trasparenza**
- 3.3 Disincentivare la segnalazione spontanea**
- 3.4 Gli studi importanti non vengono condotti**

**4. I medici**

- 4.1 La sotto-segnalazione**
- 4.2 La mancanza di preparazione**

**5. I farmacisti**

**6. Gli infermieri e altri operatori sanitari**

**7. I pazienti**

**IV PROPOSTE**

**1. Strategie fondamentali**

- 1.1 L'accesso a tutti i dati attinenti**
- 1.2 La segnalazione delle ADR**
- 1.3 La trasparenza**
- 1.4 La valutazione dell'efficienza della farmacovigilanza**

**2. Le autorità regolatorie**

- 2.1 Strategie generali**
- 2.2 La trasparenza**
- 2.3 Coordinamento con il minimo conflitto di interesse**
- 2.4 Nuovi farmaci e indicazioni**
- 2.5 Gli studi a lungo termine**
- 2.6 I rapporti di sicurezza periodici (PSURs)**

**3. L'industria farmaceutica**

- 3.1 Gli studi preclinici e clinici**
- 3.2 Informazione e trasparenza**
- 3.3 La segnalazione di ADR**

**4. I medici**

- 4.1 L'educazione**
- 4.2 La segnalazione di ADR**
- 4.3 Uso di tecnologie**

**5. I farmacisti**

- 5.1 L'educazione**
- 5.2 Il ruolo delle commissioni terapeutiche ospedaliere**

## **6. Gli infermieri e gli altri operatori sanitari**

### **6.1 Educazione e segnalazione delle ADR**

## **7. I pazienti**

### **7.1 L'informazione**

### **7.2 La segnalazione di ADR**

## **V BIBLIOGRAFIA**

## **VI ALLEGATO**

### **1. Definizioni**

#### **1.1 ADR/AR= Reazioni avverse da farmaci/reazioni avverse**

#### **1.2 AE/ADE= Evento avverso/evento avverso da farmaci**

#### **1.3 Farmacovigilanza**

#### **1.4 Segnale**

### **2. A proposito della parola “consumatore”**

## **VII INDICE**

## ISDB EU:

### Dichiarazione di Berlino sulla Farmacovigilanza

#### SOMMARIO

#### **La farmacovigilanza, processo per la valutazione e il miglioramento della sicurezza dei farmaci, deve essere rafforzato**

Le reazioni avverse da farmaci (ADR) peggiorano significativamente la qualità della vita, aumentano i ricoveri in ospedale, prolungano i tempi di ospedalizzazione ed incrementano la mortalità. Inoltre i costi delle ADR per la sanità pubblica sono enormi.

Le attuali modalità mediante le quali vengono regolamentati i farmaci espongono un elevato numero di persone ad ADR: per esempio, l'autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci viene concessa molto rapidamente e senza adeguati studi sulla sicurezza a lungo termine, la commercializzazione sopranazionale rende disponibili a molte più persone farmaci ad uno stadio iniziale, e l'abolizione delle restrizioni sulla disponibilità fa sì che alcune medicine vengano usate dai pazienti come auto medicazione.

#### **I problemi**

- I sistemi di farmacovigilanza non sono ben organizzati e finanziati per dare il migliore servizio possibile al paziente e al cittadino. Così per esempio, l'Agenzia Europea del farmaco (EMA) è sotto il controllo del *Direttorato Generale dell'Industria* (DG) e non del *Direttorato Generale dei Consumatori e della Salute Pubblica*, un ovvio conflitto di interesse; non viene attuata una reale condivisione delle informazioni sulle ADR tra le autorità regolatorie e gli operatori sanitari. L'EMA e le agenzie nazionali sono sovvenzionate in gran parte dalle industrie, e fino ad oggi nessuna legge ha richiesto che la farmacovigilanza sia sovvenzionata da fondi pubblici che le agenzie hanno a disposizione..
- Le informazioni relative alle ADR sono spesso scarse e segrete. La ricerca sulle ADR è insufficiente, per cui l'esatta incidenza (basata sia sui dati di popolazione che di prescrizione) di specifiche ADR rimane sconosciuta. Inoltre, in genere, le informazioni sulle ADR in possesso delle industrie farmaceutiche e delle autorità regolatorie non sono accessibili al pubblico.
- Gli operatori sanitari sono scarsamente motivati, gli stimoli sono pochi e generalmente le ADR sono sottosegnate.
- I pazienti ricevono informazioni inadeguate e non facilmente comprensibili sulle ADR. Le segnalazioni riportate direttamente dai pazienti, gli unici che effettivamente sono coinvolti direttamente la reazione avversa, spesso non vengono accettate dagli specialisti dei centri di monitoraggio e dalle autorità regolatorie.

ISDB\* Europa ha riunito un gruppo di lavoro internazionale per discutere come migliorare i sistemi di farmacovigilanza e raggiungere così un più sicuro impiego dei farmaci. Il gruppo si è incontrato a Berlino dal 31 ottobre al 1° novembre 2003. La dichiarazione culmina con molte proposte rivolte a tutti i partecipanti coinvolti in farmacovigilanza.

I principali temi proposti sono:

**Verso una maggior apertura**—La trasparenza, basata su una legislazione che favorisce la libertà di informazione, dovrebbe essere la norma. Dal momento in cui il farmaco viene commercializzato, le autorità regolatorie e le industrie farmaceutiche devono rendere accessibili tutti i dati rilevanti dei trials clinici e pre-clinici, inclusi gli studi sugli animali. E' necessario che questi dati siano pubblici in modo da consentire agli operatori sanitari ed ai bollettini sui farmaci di stabilire il rapporto beneficio/rischio del trattamento non solo sulla base del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e dal materiale fornito dall'industria. E' necessario che gli operatori sanitari siano informati immediatamente delle nuove ADR. Dovrebbero essere resi noti i potenziali conflitti di interesse qualora ne esistessero.

**Condividere i dati sulla farmacovigilanza** – Dovrebbe esistere più cooperazione ed integrazione fra gli organi nazionali ed internazionali ad esempio sotto forma di una rete di comunicazione per la farmacovigilanza. Dovrebbero esistere dei metodi standard per studiare le reazioni da farmaci al fine di implementare una strategia di prevenzione.

**Migliore segnalazione e raccolta di informazioni** – La segnalazione delle ADR in fase post-marketing dovrebbe essere attivamente incoraggiata e dovrebbe coinvolgere tutte le persone interessate (es. medici, farmacisti, infermieri, ostetriche, operatori sanitari e pazienti). La farmacovigilanza dovrebbe far parte del percorso formativo del personale sanitario. Le Autorità regolatorie e non (compagnie assicurative) dovrebbero iniziare studi appropriati sul profilo di sicurezza di particolari farmaci.

**Migliore informazione per il paziente e informazione di ritorno da parte degli stessi**- All'inizio di ogni trattamento, i pazienti dovrebbero essere informati dettagliatamente sui potenziali rischi e benefici della terapia. Informazioni indipendenti sui farmaci, chiare e comprensibili, dovrebbero essere disponibili per il paziente ovunque si trovi (incluso l'ospedale).

\*Società Internazionale dei Bollettini sui Farmaci (ISDB)

L'ISDB è una rete internazionale di bollettini e riviste d'informazione sui farmaci e terapie, indipendenti dalle industrie farmaceutiche sia dal punto di vista economico che intellettuale. I membri di questa Società pubblicano informazioni basate sulle evidenze scientifiche, comparative e indipendenti su farmaci e terapie in modo da aiutare gli operatori sanitari ad ottimizzare la loro attività terapeutica nel migliore interesse per il paziente.

L'ISDB è stato fondato nel 1986. Lo scopo principale è seguire lo sviluppo di bollettini indipendenti e di facilitarne la cooperazione.

# ISDB EU

## Dichiarazione di Berlino sulla Farmacovigilanza

*I membri della Società Internazionale dei Bollettini sui Farmaci (ISDB) pubblicano informazioni basate sulle evidenze, comparative e indipendenti su farmaci e terapie in modo da aiutare gli operatori sanitari ad ottimizzare la loro attività terapeutica nel migliore interesse del paziente. Per raggiungere questi scopi l'ISDB europea si è riunita in un meeting regionale di discussione sui come migliorare i sistemi di farmacovigilanza e arrivare ad un impiego più sicuro dei farmaci. Il gruppo si è riunito a Berlino dal 31 ottobre al 1° novembre 2003 e ha discusso la dichiarazione. Alcuni dettagli specifici sono stati chiariti individualmente fra i membri del gruppo così la data finale della dichiarazione risulta gennaio 2005. Nel nome della Società il gruppo ha redatto la seguente Dichiarazione sulla Farmacovigilanza.*

### I IL CONTESTO E GLI SCOPI

#### 1. Gli obiettivi fondamentali

Durante lo sviluppo di un farmaco e prima della sua commercializzazione, l'industria farmaceutica produce dei dati sull'efficacia e sugli effetti indesiderati. Le informazioni raccolte hanno, comunque, un valore limitato poichè le osservazioni pre-marketing si basano su un numero relativamente piccolo di persone (i primi trial clinici raramente coinvolgono più di 3000 persone), i dati raccolti sono segreti e selettivi e le informazioni non si riferiscono all'uso dei farmaci nella pratica clinica (gli aspetti concernenti la sicurezza dei nuovi farmaci sono riportati nella dichiarazione "Cos'è una vera novità terapeutica"<sup>1</sup>, Parigi, 15-16 novembre 2001). Per rimediare a questo è importante avere a disposizione sistemi per la scoperta, l'identificazione e la risposta agli eventi avversi (EA, vedi allegato) e alle reazioni avverse da farmaci (ADR, vedi allegato). Si ricorda che un EA è considerato una ADR quando non può essere esclusa una relazione causale tra l'evento e il farmaco o ulteriori indagini come l'analisi delle circostanze e la fisiopatologia rendono plausibile il fatto che la reazione è proprio una risposta al farmaco in questione. Gli obiettivi fondamentali di una farmacovigilanza di questo tipo, che può essere brevemente definita come il processo di valutazione e miglioramento della sicurezza dei farmaci (vedi allegato)<sup>2</sup>, sono di consolidare ciò che già si conosce, scoprire rapidamente le ADR non note in precedenza o documentate in modo incompleto e renderle note, così da ridurre in futuro le ADR e gli errori di prescrizione<sup>3</sup>. Attraverso una solida farmacovigilanza, può essere stimata la frequenza delle ADR, si può fare un bilancio tra beneficio e rischio, un confronto tra le ADR di trattamenti alternativi e si possono dare suggerimenti al personale sanitario e ai pazienti sulla scelta del trattamento. Potrebbero essere evitate almeno un quarto delle ADR e da metà ad un terzo dei casi di morte causate da farmaci<sup>4-6</sup>. Ne consegue che una precoce e migliore scoperta e descrizione delle ADR aumenteranno le possibilità di un utilizzo più sicuro dei farmaci.

Negli ultimi anni si sono compiuti sforzi in tutto il mondo per rafforzare il sistema della farmacovigilanza. Un grande aiuto potrebbe derivare dal fatto che le informazioni in possesso delle industrie e delle autorità regolatorie siano rese pubbliche. Nel 1997 la Dichiarazione di Erice<sup>7</sup> ha stabilito i principi base per la comunicazione della sicurezza sui farmaci. Tuttavia, il lavoro dell'EMA e delle autorità regolatorie nazionali dell'Unione Europea non è diventato più trasparente e sono stati fatti pochi progressi per informare pazienti e operatori sanitari sulla

sicurezza dei farmaci. Di conseguenza, il peso delle ADR sui pazienti e sulla sanità pubblica rimane essenzialmente inalterato.

## **2. Imparare dagli errori**

Non solo le modalità con cui vengono evidenziate le ADR sono deboli, ma, quando sorgono dei problemi, non viene effettuata una disamina delle cause.

Gli incidenti aerei sono stati esaurientemente studiati e gli insegnamenti ampiamente diffusi, con importanti e costosi interventi resi obbligatori dagli organi di controllo. Al contrario, nonostante centinaia di morti abbiano portato al ritiro dal mercato di alcuni farmaci, le autorità regolatorie non svolgono sistematicamente indagini accurate sulle cause e gli errori che hanno causato ciò. Non si impara sistematicamente dagli errori, con metodi di indagine e d'intervento poco sviluppati.

## **3. La farmacovigilanza è essenziale**

Un sistema di farmacovigilanza che funzioni correttamente è essenziale per utilizzare i farmaci in modo sicuro, efficace e con fiducia. Inoltre, tale sistema gioverebbe a tutte le parti coinvolte, non solo al singolo paziente e al pubblico, ma anche agli operatori sanitari, alle assicurazioni, alla politica sanitaria e agli organi di controllo. In più, questo aiuterebbe le industrie farmaceutiche ad evitare cause legali costose in termini economici e di perdita di immagine, anche se le compagnie hanno sempre mostrato scarso entusiasmo, sostenendo che le informazioni sulle ADR possono ostacolare la promozione di un farmaco e diminuirne le vendite e i profitti delle azioni quotate in Borsa.

Ulteriori obiettivi della dichiarazione sono:

- rafforzare la consapevolezza tra la gente che la farmacovigilanza è una questione di salute pubblica,
- incoraggiare strategie regionali di farmacovigilanza,
- accelerare la trasmissione delle direttive europee nelle legislazioni nazionali,
- supportare l'implementazione delle normative nazionali in reali strutture organizzative<sup>8</sup>,
- considerare attentamente il processo di legislazione EU (Direttiva 2004/27/EC e Norma [EC] No 726/2004)<sup>9-11</sup> e la cooperazione internazionale in farmacovigilanza.

# **II LA NECESSITA' DI MIGLIORARE LA FARMACOVIGILANZA STA DIVENTANDO URGENTE**

## **1. Il punto di partenza**

Quando un prodotto viene commercializzato per la prima volta, l'esperienza sulla sua sicurezza ed efficacia nella pratica clinica è limitata, le informazioni disponibili provengono dai trials clinici che hanno focalizzato l'attenzione principalmente sulla dimostrazione dell'efficacia, si sono conclusi in tempi relativamente brevi e sono stati condotti in ospedale o in situazioni strettamente controllate.

La farmacovigilanza dovrebbe aiutare ad approfondire le conoscenze sulla sicurezza, ma in pratica molti fattori contribuiscono a rendere vani tali propositi e rendono ora particolarmente necessaria una revisione delle procedure.



## **2. Tempi di approvazione troppo brevi**

L'attendibilità delle valutazioni pre-marketing sulla sicurezza dei farmaci soffre della crescente pressioni da parte dell'industria farmaceutica (e talvolta dai gruppi di pazienti, spesso appoggiati direttamente o indirettamente dall'industria) sulla politica e sugli organi di controllo, finalizzate alla risurrezione dei tempi di approvazione dei nuovi medicinali.

Oltre all'aspetto della raccolta dei dati, dovrebbe essere riconosciuto che un'analisi scientifica accurata delle informazioni disponibili richiede tempo. Quindi, dal momento che i tempi di approvazione sono brevi, il rischio di scoprire nuove ADR dopo l'immissione sul mercato può aumentare.

## **3. La globalizzazione crea mercati sopranazionali**

Maggiore è il numero di utilizzatori di un nuovo farmaco lanciato sul mercato e maggiore sarà il potenziale numero di vittime da ADR. In un'era in cui il lancio di un nuovo prodotto può essere sopranazionale (ossia lanciato nell'Unione Europea e spesso nello stesso tempo in più Paesi) ed è accompagnato da aggressive strategie di marketing, vi è il rischio ulteriore che ADR non individuate durante i trials clinici possano verificarsi in centinaia di pazienti prima che possano essere presi provvedimenti per minimizzare il rischio.

La globalizzazione del mercato non è stata accompagnata da un parallelo sistema globalizzato di monitoraggio delle ADR.

## **4. Nuovi farmaci insidiano i vantaggi della familiarità**

Il crescente numero di farmaci "me-too", senza alcun vantaggio terapeutico rispetto a prodotti già in commercio, riduce l'utilizzo di farmaci ben conosciuti con i quali i prescrittori (e i pazienti) hanno una certa familiarità. L'attitudine dei clinici a prescrivere nuovi farmaci, e dei pazienti ad assumerli, espone inevitabilmente (e non necessariamente) milioni di persone a farmaci poco studiati e poco familiari senza alcun beneficio. Inoltre, i meccanismi di azione delle nuove classi di farmaci (per esempio anticorpi anti-TNF come l'infliximab) stanno diventando più complesse e potenti e spesso questo vale anche per le ADR.

## **5. Il mercato dei farmaci di automedicazione è in espansione**

Rendere i medicinali tradizionalmente disponibili solo con ricetta medica (Prescription Only Medicines-POM) acquistabili dal pubblico come farmaci da banco (OTC) indebolisce l'attività di farmacovigilanza, dal momento che i clinici non sono più coinvolti e la segnalazione delle ADR da parte del prescrittore viene by-passata, senza che vi sia un approccio sistematico con i pazienti e, in molti paesi, senza il coinvolgimento dei farmacisti.

## **6. Pubblicità diretta al consumatore (DTCA)**

Nei Paesi dove è permessa la pubblicità diretta al consumatore (USA e Nuova Zelanda) i clinici sono "pressati" nel prescrivere nuovi farmaci dai pazienti influenzati dalla pubblicità. Attualmente il nuovo termine coniato per la DTCA è "informazione diretta al consumatore".

## **7. Il commercio di malattie (*Disease mongering*)**

Utilizzando strategie di mercato, opinionisti e media, le compagnie farmaceutiche creano nuove indicazioni che portano alla prescrizione di farmaci (in modo particolare quelli nuovi) la cui necessità clinica non è determinabile<sup>12</sup> (per esempio i farmaci per la calvizie). Mercati in forte crescita possono avere le stesse caratteristiche di un marketing spinto.

## **8. Internet e l'acquisto non controllato dei medicinali**

Internet è largamente utilizzato per la pubblicità diretta al consumatore (che è vietata nell'Unione Europea per i farmaci con prescrizione, eccetto per particolari campagne di vaccinazione), ma tramite internet i medicinali (spesso quelli con obbligo di prescrizione medica) sono disponibili al pubblico oltre i confini nazionali e senza un reale controllo stabilito da leggi nazionali o internazionali sui farmaci, agenzie regolatorie o operatori sanitari. I farmaci acquistati in questo modo sono come i farmaci OTC al di fuori della sorveglianza delle tradizionali disposizioni sulla farmacovigilanza.

## **9. Medicalizzazione degli stili di vita (*Lifestyle medication*)**

I prodotti medicinali vengono sempre più utilizzati nella speranza di migliorare la qualità della vita invece che per problemi clinici e quindi prevenire, diagnosticare o alleviare malattie. Ciò, inevitabilmente, banalizzerà l'uso dei farmaci e potrà influire sulla segnalazione delle ADR, esporre un crescente numero di persone sane ai farmaci e ai loro pericolosi effetti.

## **10. Medicine complementari e alternative**

Le medicine complementari si sottraggono ampiamente ai sistemi di controllo di qualità e approvazione e sicuramente a quelli della farmacovigilanza. Le medicine "tradizionali" sono spesso usate senza i normali controlli sulla confezione e sull'etichetta quindi è difficile identificare ciò che ha causato una ADR se il principio attivo del prodotto non è dichiarata sulla confezione. Inoltre, se gli utilizzatori credono che il trattamento sia naturale e senza alcun rischio potrebbero non riconoscere un evento come un effetto collaterale del prodotto (e così non ritenerlo importante al punto di essere riferito al personale sanitario).

## **11. Verso una maggiore autonomia del paziente**

Con la diminuzione dei trattamenti ospedalieri, sotto la supervisione di un medico, e l'aumento delle terapie domiciliari, i pazienti sono molto più consapevoli di ciò che stanno assumendo. Di conseguenza, farmaci con un elevato rischio intrinseco (es. agenti citotossici o eparine), che venivano precedentemente usati solo in ambienti ospedalieri, sono ora auto-somministrati dal paziente a domicilio. Pertanto, le ADR osservate possono essere diverse in qualità, quantità e gravità percepita. A ciò va aggiunto che, come già notato, le modalità di segnalazione, e così la farmacovigilanza, non sono disegnate per rispondere alle osservazioni generate dai pazienti.

## **12. I farmaci scadenti**

Il mercato del farmaco (anche nei Paesi industrializzati) è sempre più invaso da medicinali contraffatti o contaminati che possono portare una nuova serie di ADR.

## **13. Aspetti economici**

Le ADR diminuiscono significativamente la qualità della vita, aumentano le ospedalizzazioni, prolungano la permanenza in ospedale e aumentano la mortalità. Il peso economico delle ADR in

ospedale è enorme, con stime che suggeriscono un costo tra i 7 e i 18 milioni di euro per milione di abitanti<sup>13</sup>.

### **III. OSTACOLI ALLA FARMACOVIGILANZA**

#### **1. Gli ostacoli fondamentali**

##### **1.1 Conoscenze incomplete**

Quando un farmaco viene approvato, la conoscenza sui suoi rischi sono incomplete. I test sugli animali sono necessari e utili per scoprire gli effetti tossici, ma non permettono di trarre conclusioni sufficienti sulla sicurezza nell'uomo.

Gli studi clinici puntano a dimostrare statisticamente l'efficacia, piuttosto che comparare benefici ed ADR con quelli delle alternative terapeutiche già esistenti. Il numero esiguo di pazienti coinvolti e la durata non adeguata degli studi clinici limita il valore delle loro conclusioni. Così, i dati clinici pre-approvazione includono solo informazioni sulle più comuni ADR. Inoltre, vengono usate dosi specifiche e i pazienti che possono essere a più alto rischio di sviluppare ADR solitamente non fanno parte del campione in studio, ad es. bambini, anziani, donne in gravidanza o che allattano, pazienti che usano contemporaneamente altri farmaci o altre terapie, pazienti con condizioni patologiche complicate, sotto-popolazioni con polimorfismi genetici noti e rilevanti e pazienti di differenti origini razziali e/o etniche<sup>14</sup>. Così, gli studi clinici danno un'informazione molto limitata sul rischio e l'efficacia nelle reali cliniche.

Deve essere migliorata la segnalazione delle ADR rilevate nel corso dello sviluppo clinico.<sup>15</sup>

Il disegno degli studi clinici randomizzati (e successivamente delle metanalisi) -tipicamente fatto da clinici e non da esperti in farmacovigilanza- di solito si concentra sull'efficacia. Generalmente la potenza statistica di uno studio viene calcolata per l'efficacia, non per le ADR. Inoltre, in molte sperimentazioni cliniche, gli eventi avversi sono riportati non adeguatamente e, se i ricercatori decidono che un evento non è associato al trattamento, l'evento solitamente non viene neanche menzionato.

A livello mondiale, le agenzie regolatorie del farmaco fanno assegnamento routinariamente sui dati selezionati presentati dalle compagnie<sup>16</sup>. La segnalazione degli esiti delle sperimentazioni non solo è spesso incompleta, ma anche affetta da bias ed in contrasto con i protocolli. Gli articoli pubblicati, come pure le review che li includono, possono quindi essere non affidabili e sovrastimare i benefici di un intervento<sup>17</sup>. La situazione peggiore si verifica quando dati incompleti portano alla promozione di un intervento inefficace e dannoso, per esempio l'occultamento degli studi con esito negativo sugli SSRI nei bambini<sup>18</sup>.

##### **1.2 I limiti della segnalazione spontanea: la sotto-segnalazione**

La segnalazione spontanea è la struttura portante della farmacovigilanza. Può iniziare immediatamente dopo la commercializzazione di un nuovo farmaco, prosegue indefinitamente e, potenzialmente, riguarda tutti i pazienti che assumono il farmaco. Contribuisce a generare segnali sulla sicurezza mediante la raccolta dei dati sulle ADR simili. Il grande punto debole della segnalazione spontanea è la limitata capacità, da parte degli operatori sanitari, di riconoscere eventi avversi sconosciuti e inattesi e quindi il non riportare quanto osservano. In Europa, il livello di segnalazione spontanea è basso (la cosiddetta sotto-segnalazione)<sup>19</sup>.

Anche i pregiudizi possono portare alla sotto-segnalazione. Ne sono esempi la convinzione che le medicine complementari siano "naturali" e quindi incapaci di causare ADR, e l'errata

interpretazione di ADR quali la febbre come tipico “iniziale peggioramento” che indica il farmaco è efficace.

Esistono dati limitati sull'incidenza delle ADR. È generalmente riconosciuto che la maggior parte delle ADR –anche quelle fatali- non sono riportate. La sotto-segnalazione ritarda il riconoscimento di nuove ADR e porta alla percezione che i danni da ADR sono meno comuni di quanto realmente siano. Poca ricerca è stata condotta in quest' area rispetto ad altre cause maggiori di morte come la malattia cardiaca o il cancro. I tassi riportati negli studi clinici e nei sistemi di segnalazione spontanea suggeriscono che, nella maggior parte dei sistemi, è riportato solamente il 2-5% di tutte le ADR. I centri di farmacovigilanza specializzati raggiungono tassi di segnalazione tra il 10 e il 20%.

I decessi dovuti ad ADR sono comuni<sup>20-22</sup>. Per esempio, le ADR fatali si collocano tra la quarta e la sesta causa di morte negli Stati Uniti. È stato stimato che le ADR causano il 3-7% di tutti i ricoveri<sup>23,24</sup>. Più della metà di queste ADR non vengono riconosciute dal medico presente al ricovero. Le ADR possono essere responsabili della morte di 15 pazienti su 1000 ricoverati<sup>25</sup>.

### 1.3 I limiti delle altre strategie

Esistono altre strategie in farmacovigilanza. Una revisione delle cartelle cliniche può portare alla luce le ADR in maniera più sistematica rispetto alla segnalazione spontanea, ma è costosa e non adatta all'uso routinario. Gli studi di coorte possono fornire le dimensioni dell'incidenza di una ADR comune, ma sono considerati inadeguati per rilevare nuovi dati di sicurezza, principalmente a causa della difficoltà nell'ottenere dati di qualità elevata sull'uso dei farmaci e della limitata numerosità del campione<sup>24</sup>. Gli studi clinici post-marketing possono essere utili nel focalizzare l'attenzione su particolari problemi di sicurezza, ma se sufficientemente grandi e ben condotti possono divenire molto costosi<sup>26</sup>.

Gli strumenti computerizzati per l'identificazione delle ADR, come il “*natural language processing*” o la generazione automatica dei segnali (estrazione dei dati), si stanno sviluppando solo ora<sup>27</sup>. Si tratta di sistemi di utilità limitata perché non-clinici e perché la maggior parte dei segnali rilevati rappresentano associazioni note o confuse con le indicazioni<sup>28</sup>. Tutti questi segnali devono essere valutati ulteriormente. Quindi, questi strumenti possono aiutare la revisione da parte dell'uomo ma non sostituirla<sup>29,30</sup>.

### 1.4 Imprecisione nella valutazione

I dati sulle ADR provenienti dalla segnalazione spontanea sono solitamente basati sul sospetto e possono essere preliminari, ambigui, dubbi o errati. La scarsa qualità dei dati spesso influisce sull'interpretazione. Di conseguenza, la segnalazione spontanea non può fornire risposte definitive. Tentativi di standardizzare i giudizi di causalità, attraverso l'uso di checklist e di algoritmi, non hanno prodotto stime utili e coerenti delle ADR. .

In molti sistemi di attribuzione della causalità, il fatto che una reazione non sia nota diminuisce sostanzialmente il livello di causalità, rendendo questo sistema meno appropriato per rilevare i segnali<sup>31</sup>.

Gli algoritmi e i calcoli computerizzati possono avere come risultato probabilità abbastanza accurate.

Limitando la valutazione delle ADR per eventi che sono stimati come ‘definiti/certi’ e ‘probabili/verosimili’ si sottovaluta la reale incidenza delle ADR. Invece, includendo gli eventi

‘possibili’ si può sovrastimare l’incidenza. I report ‘improbabili’ sono talvolta stimati come inutili. Tuttavia questi casi possono essere di interesse particolare per la generazione delle ipotesi, specialmente in connessione con altre informazioni di eventi avversi (AE) o ADR e/o con dati pre-clinici quali studi di tossicologia negli animali, e possono presentare un diverso modo di vedere un AE quando emergono nuove scoperte.

## **1.5 La mancanza di trasparenza**

Gli studi effettuati o sponsorizzati dalle compagnie farmaceutiche per valutare la sicurezza di un farmaco sono ora gestiti centralmente e pochi o addirittura nessun dettaglio è disponibile agli operatori sanitari o al pubblico.

Anche quando è disponibile il numero di ADR segnalate, i dati di prescrizione, che sono essenziali per stimare la loro incidenza e che sono richiesti dalla legislazione dell’UE, non sono in genere di pubblico dominio. In molti Paesi, le compagnie farmaceutiche mantengono segreti i dati di vendita, come fanno alcune grandi compagnie di assicurazione sanitaria. Alcuni sistemi di assistenza sanitaria nazionale pubblicano i dati relativi ai farmaci prescritti alla collettività (es. l’annuale Arzneiverordnungs-Report tedesco). Tuttavia non sono pubblicamente disponibili dati sui farmaci usati in ospedale o sui prodotti OTC.

Poiché la maggior parte dei media e dei giornali scientifici trae enormi profitti dalla pubblicità sui farmaci, l’informazione sulle ADR per il pubblico e per gli operatori sanitari è pesantemente condizionata. I giornalisti sponsorizzati dall’industria aiutano la promozione commerciale di un prodotto minimizzando i danni dei farmaci, ad es. nel caso della terapia ormonale sostitutiva<sup>32</sup>.

## **1.6 La mancanza di una valida organizzazione**

In molti Paesi non c’è una organizzazione di sostegno e spesso nessuno ha la responsabilità ufficiale di indagare sulle ADR che si verificano in ospedale o negli studi professionali privati. Così, mentre l’igiene e le infezioni ospedaliere sono considerati problemi importanti, le ADR che si verificano in ospedale sono spesso ignorate.

## **2. Autorità regolatorie**

### **2.1 La mancanza di trasparenza**

L’informazione sulle ADR è tuttora insufficiente a dispetto delle ripetute richieste di una maggior trasparenza da parte dei bollettini indipendenti sui farmaci, dell’Health Action International (HAI) e di altri gruppi e network.

Gli editori dell’ISDB e le organizzazioni dei pazienti hanno comunicato all’EMA le mancanze e i fallimenti nella sua struttura e lavorano a questo riguardo<sup>19,33</sup>.

Come la maggior parte delle autorità sanitarie nazionali, l’EMA che segue la legislazione europea, continua a proteggere i cosiddetti diritti della proprietà intellettuale delle compagnie farmaceutiche, piuttosto che sostenere i diritti dei pazienti e degli operatori sanitari ad avere accesso ad una informazione completa relativamente ai rischi segnalati dei farmaci. La nuova legge 726/2004/EC che dice che l’informazione opportunamente valutata su “gravi reazioni avverse e altri dati di farmacovigilanza... dovrebbe essere pubblicamente accessibile, se pertinente” (art.26)<sup>10</sup> è un segnale insufficiente di trasparenza. Il segreto che caratterizza le informazioni sulle ADR e la difficoltà ad accedervi sono le barriere principali ad un uso sicuro dei farmaci perché rischi e

benefici non possono essere compresi valutati in modo appropriato. La segretezza mina la fiducia ei pazienti e degli operatori sanitari nei farmaci, nell'industria farmaceutica e nelle autorità sanitarie. Questo può potenzialmente condurre inevitabili interruzioni del trattamento ingiustificate e improvvise. L'argomentazione che la segretezza è necessaria perché le compagnie farmaceutiche credono che il dato scientifico possa essere strumentalizzato, implica che gli interessi commerciali delle industrie siano lontani dagli interessi della salute pubblica<sup>34</sup>.

In molti Paesi i dati precisi e le considerazioni sottese alle valutazioni regolatorie del rischio-beneficio rimangono non pubblicate. Comunicazioni occasionali o comunicati stampa non vanno incontro alle necessità dei pazienti, degli operatori sanitari o dei bollettini sui farmaci. Mancano dettagli sulle ADR note e nuove e rilevanti informazioni di base .

Nel momento in cui le autorità e le compagnie farmaceutiche considerano e discutono i dati di farmacovigilanza disponibili, le informazioni al pubblico sono poche o mancano del tutto. Anche per le ADR certe possono trascorrere mesi o anni prima che l'informazione sia inclusa nel foglietto informativo ufficiale del prodotto.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto e i fogli illustrativi sono quindi spesso sorpassati e incompleti, e vi possono essere incoerenze fra i riassunti delle caratteristiche del prodotto dello stesso farmaco, ma di marche diverse<sup>35</sup>.

## **2.2 I conflitti di interesse**

La legge dell'UE obbliga gli Stati membri a promuovere la tutela della salute umana e dei consumatori di prodotti medicinali (per le argomentazioni sul termine parola 'consumatore' si veda l'allegato). L'EMA, tuttavia, dipende dal Direttorato Generale dell'Industria della Commissione Europea, il cui principale interesse è il rendimento economico, e non dal Di rettorato Generale dei Consumatori e della Salute Pubblica, come dovrebbe.

Dal momento che le autorità regolatorie del farmaco sono dipendenti, sempre più, dalle tasse provenienti dall'industria farmaceutica, possono presentarsi dei conflitti di interesse<sup>5</sup>. D'altra parte, le tasse mantengono le agenzie regolatorie del farmaco indipendenti dalla restrizione del budget pubblico. Tuttavia, in molti Paesi, i consulenti delle autorità regolatorie spesso hanno solidi legami, talvolta diretti, con le compagnie farmaceutiche<sup>36</sup>. Per esempio, dei 38 membri della britannica Committee on Safety of Medicines nel 2002, 19 hanno ricevuto pagamenti ('interessi personali') direttamente dalle compagnie farmaceutiche e, dei 19 che non avevano interessi personali, 10 dichiararono di ricevere denaro indirettamente ('interessi non personali')<sup>37</sup>.

Nello stadio pre-approvazione, gli agenti regolatori e i loro consulenti scientifici tendono a favorire la promozione del farmaco a scapito delle incertezze scientifiche sulla sicurezza per facilitarne l'autorizzazione. Nella fase post-marketing, viene mantenuto questo approccio anche nell'interpretazione delle ADR spontanee e di altri dati sulla sicurezza<sup>34</sup>.

Un ostacolo ad interventi appropriati potrebbe essere costituito dal fatto che la stessa autorità responsabile della approvazione dei prodotti, ha anche il compito di monitorare la loro sicurezza e, in determinate condizioni, deve ritirarli dal mercato. Ciò crea un intrinseco conflitto di interesse<sup>38</sup>. I provvedimenti possono essere ritardati perché potrebbero segnalare una scarsa qualità nei processi di approvazione e l'autorità dovrebbe spiegare perché ha permesso che il farmaco raggiungesse il mercato. La riluttanza a rendere nota l'informazione è intensificata dalla paura che la divulgazione possa minacciare un prodotto, incidere sui profitti della compagnia, influenzare i prezzi, e dare origine a cause processuali.

Anche quando un'autorità ha emanato un comunicato su un certo prodotto o ha ordinato il ritiro dal mercato, spesso non divulga i dati che hanno condotto all'azione regolatoria, forse perché le decisioni non giustificate sono difficili da argomentare. Tuttavia, per farmaci che seguono la procedura centralizzata, le compagnie farmaceutiche ora devono informare l'Agenzia Europea delle ragioni per la loro richiesta di ritiro e l'Agenzia deve rendere pubbliche queste informazioni.

## **2.3 Problemi organizzativi**

I dati di farmacovigilanza nazionali ed internazionali non sono ancora sufficientemente integrati e in genere non adeguatamente accessibili. Le conoscenze di un Paese possono non essere condivise con altri Paesi. D'altra parte, database internazionali e una maggiore velocità nella generazione e nell'analisi dei segnali non sembrano aver condotto ad una più veloce comunicazione fra gli organismi regolatori o migliorato la sorveglianza sui farmaci.

Sono necessari diversi anni di farmacovigilanza attiva per ottenere una descrizione chiara delle ADR di farmaci nuovi, di farmaci poco utilizzati, di nuove combinazioni di principi attivi e di nuove indicazioni che possono modificare il profilo beneficio-rischio di un determinato farmaco. Sebbene nuovi farmaci/indicazioni portino con sé rischi particolari, non sono generalmente sorvegliati come nuovi (con l'eccezione, per esempio, del simbolo del triangolo nero utilizzato nel Regno Unito).

L'utilizzo a lungo termine di farmaci nelle malattie croniche o per profilassi viene normalmente autorizzato senza appropriati studi a lungo termine. Ne deriva che la sicurezza a lungo termine non è nota e ADR tardive e inaspettate possono interessare molti pazienti prima di essere riconosciute e prima che siano prese le precauzioni del caso.

L'uso 'compassionevole' di farmaci non autorizzati per pazienti con patologie croniche o gravemente debilitanti, o la cui malattia è considerata una minaccia per la vita, e per chi non può essere trattato con un prodotto medicinale autorizzato, crea un rischio particolare di ADR inaspettate a causa della scarsità di conoscenze, al momento dell'uso, sul profilo beneficio/rischio.

## **3. L'industria farmaceutica**

### **3.1 La disinformazione**

Le industrie farmaceutiche sono interessate soprattutto ai profitti e al giro di affari, mentre i pazienti sono interessati soprattutto alla salute e allo stato di benessere. Le industrie farmaceutiche per conquistare una quota di mercato enfatizzano nelle loro "informazioni" l'efficacia di un farmaco e minimizzano l'importanza delle ADR, per esempio, classificandole come eventi non dimostrati (AE). Si tende a tenere nascosta qualsiasi informazione che rechi danno. Di conseguenza, mentre il trial denominato VIGOR sollevava delle preoccupazioni sulla tossicità cardiovascolare del rofecoxib, farmaco antinfiammatorio non steroideo, l'industria farmaceutica Merck Sharp & Dohme, proponeva – in assenza di qualsiasi evidenza – che la spiegazione del preoccupante aumento del rischio di infarto del miocardio era dovuto al "potenziale cardioprotettivo" del farmaco di confronto utilizzato nel VIGOR, il naprossene<sup>39</sup>.

Potrebbe essere considerato "naturale" minimizzare i problemi, dal momento che le attività della farmacovigilanza possono aprire delle questioni che altrimenti non verrebbero alla luce. Gli informatori scientifici non sollecitano la segnalazione di reazioni avverse, poiché potrebbero

danneggiare l'industria, o perché le loro entrate dipendono dall'ammontare delle vendite. Le passività finanziarie possono essere così importanti che quando una reazione avversa porta ad una crisi del farmaco l'industria farmaceutica prima di tutto informa il mercato finanziario piuttosto che gli operatori sanitari o il pubblico, come fece la Bayer nel caso della cerivastatina (Baycol/Lipobay)<sup>40</sup> o la Merck Sharpe & Dohme nel caso del rofecoxib (Vioxx)<sup>41</sup>.

### **3.2 La mancanza di trasparenza**

Sino ad oggi non esiste un accesso libero e pubblico a tutti i dati clinicamente rilevanti. Al momento esistono più di 300 registri di clinical trial<sup>42</sup>. Questi registri, però, sono difficili da usare, non sono comprensibili (per esempio, nei registri non c'è alcun dettaglio sui clinical trial condotti dall'industria per farmaci che non hanno ottenuto l'approvazione) ed hanno un'accessibilità limitata. L'European Clinical Trials Database EudraCT registra tutti i clinical trial condotti nei 25 stati membri a partire dal 1 maggio 2004. Tuttavia, il database è confidenziale. L'informazione è accessibile solo alle autorità regolatorie dell'UE e alle industrie farmaceutiche interessate e non al pubblico. Ma tutti gli operatori sanitari, i pazienti e le istituzioni che pagano per i servizi sanitari, hanno bisogno di tali dati in modo da fare delle buone scelte e usare i farmaci nel miglior modo, massimizzando i loro benefici e minimizzando i loro rischi. Le revisioni sistematiche dei trattamenti terapeutici sono destinate ad essere inquinate da bias se gli studi sono tenuti segreti, e la ricerca futura è indirizzata male o ostacolata se non possono essere assimilate le lezioni provenienti dagli studi tenuti nascosti<sup>42</sup>. Le revisioni sistematiche sono affette da bias anche a causa delle molteplici pubblicazioni e perché vengono riportati i dati in modo selettivo, per esempio, pubblicando soltanto i risultati più vantaggiosi "per - protocol" invece di pubblicare le analisi secondo "intention to treat"<sup>43</sup>.

Le industrie farmaceutiche non sono disposte a divulgare informazioni che potrebbero minacciare un prodotto e indirettamente favorire quelli della concorrenza. In più, ricercatori che hanno speso anni di lavoro su un farmaco sono troppo legati a questo per poter fornire delle informazioni oggettive<sup>44</sup>.

Le industrie farmaceutiche raccolgono le segnalazioni spontanee e le inoltrano alle autorità regolatorie del farmaco alla seconda le normative e per proteggersi dalle cause legali. L'impiego di differenti codici per le stesse manifestazioni cliniche può celare dei segnali allarmanti, per esempio, quando "tentato suicidio" viene classificato come "sovradosaggio non-accidentale".

Talvolta le industrie farmaceutiche intraprendono delle campagne aggressive contro coloro che sollevano preoccupazioni inerenti la sicurezza dei farmaci. Qualche industria farmaceutica ha intrapreso delle azioni legali contro ricercatori, editori o case editrici per cercare di tenere segreta la pubblicazione di informazioni che gettavano dei dubbi sulla sicurezza (o sulla efficacia) del loro prodotto<sup>46</sup>.

Nel caso che l'industria farmaceutica risarcisca le vittime delle reazioni avverse, comunemente ci si accorda fuori dall'aula del tribunale con una clausola segreta, così che le altre persone che soffrono di una simile ADR rimangano all'oscuro di tali accordi.

### **3.3 Disincentivare la segnalazione spontanea**

I complessi questionari sulle ADR scoraggiano la segnalazione spontanea. Molte industrie farmaceutiche distribuiscono questionari sulle ADR troppo lunghi e troppo complicati che richiedono molto tempo per la compilazione e che danno la sensazione a chi segnala di non sapere



abbastanza sul caso che sta riportando. Nonostante questi questionari sembrino precisi e scientifici, in realtà possono ostacolare gli obiettivi della farmacovigilanza <sup>47</sup>.

### **3.4 Gli studi importanti non vengono condotti**

Le industrie farmaceutiche hanno poco interesse a condurre studi epidemiologici a lungo termine e costosi per chiarire i rischi di un particolare farmaco o per stabilire la sicurezza a lungo termine. Sembra che siano stati completati meno della metà degli studi post-marketing commissionati alle industrie farmaceutiche come condizione necessaria per l'approvazione del farmaco e che molti non siano ancora iniziati <sup>48</sup>. Se le industrie farmaceutiche non conducono degli studi post-marketing, è perché preferiscono uno studio che dimostri dei vantaggi economici del farmaco in questione, o che procuri dei dati da usare come difesa in una qualsiasi causa legale invece di concentrarsi sulla sicurezza del farmaco <sup>49</sup>. Gli studi promozionali, nei quali il trattamento terapeutico viene cambiato solamente per reclutare il paziente in uno studio post-marketing, espongono il paziente ad un numero di rischi inattesi dei nuovi farmaci di gran lunga troppo grande da poter essere adeguatamente monitorato dai singoli medici <sup>50</sup>.

## **4. I medici**

### **4.1 La sotto-segnalazione**

I medici sono dei partner restii alla segnalazione di reazioni avverse. I medici non riportano il 95% - 98% di tutte le reazioni avverse per svariati motivi <sup>51-54</sup>:

- non pensano alla segnalazione perché non sono stati educati a farlo;
- pensano che le ADR siano già ben note, specialmente quando il farmaco sospetto è vecchio;
- interpretano le ADR come di secondaria importanza o irrilevanti;
- mancano di interesse nell'ascoltare il paziente;
- hanno dei dubbi circa il ruolo di causalità del farmaco/i coinvolto ed erroneamente ritengono che debba essere stabilita la relazione di causa ed effetto;
- sospettano che l'ADR non sia mai stata discussa prima e temono che il loro sospetto possa essere errato;
- sospettano che l'ADR sia già stata riportata da un collega;
- non hanno tempo;
- temono una mole di lavoro extra perché dovrebbero dare delle informazioni aggiuntive che esigono molto tempo;
- sono coscienti del fatto che l'ADR potrebbe esporre il segnalatore o altri ad azioni disciplinari o legali;
- paaventano di poter essere chiamati in giudizio dall'industria farmaceutica per "falsa" dichiarazione e indennizzo;
- pensano che la segnalazione sia inefficace;
- ignorano la necessità della segnalazione;
- programmano di raccogliere e pubblicare una serie personale di casi;
- non sanno quali tipi di ADR devono essere segnalate;
- le ADR simulano una comune malattia che avviene spontaneamente o simulano i sintomi della malattia curata;
- non dispongono di informazioni importanti, per esempio, per quei farmaci prescritti da altri medici o per quei medicinali presi senza prescrizione medica (i pazienti raramente informano il medico sull'uso di medicine alternative);
- vorrebbero compenso economico per il tempo e gli sforzi che dedicano alla segnalazione;
- avvertono la mancanza di un feedback da parte delle autorità o dei medici del sistema;
- le schede di segnalazione non sono disponibili

## **4.2 La mancanza di addestramento**

Oltre alla mancanza di educazione alla segnalazione di ADR, molti medici sono rimasti indietro rispetto ad altri professionisti su come comunicare efficacemente il rischio. In altre industrie, come quella aeronautica e nucleare, dove i rischi devono essere di pubblico dominio questo è solitamente svolto da poche persone appositamente istruite che lavorano per le loro organizzazioni. Nella salute pubblica, dove i rischi sono solitamente molto più alti e più incerti e complicati, quasi ogni medico che interagisce con un paziente deve comunicare le informazioni sul rischio, ed ancora pochi medici ricevono una preparazione in merito.

I medici tendono a segnalare le ADR che considerano gravi piuttosto che quelle che interferiscono con la vita di tutti i giorni del paziente. In questo modo si tendono a trascurare ADR importanti per i pazienti.

## **5. I farmacisti**

I pazienti usano spesso farmaci senza obbligo di prescrizione senza consultare il medico. Perciò per molti di loro il farmacista è l'unica figura professionale sanitaria di riferimento. Inoltre, i farmacisti sono nella posizione sia di identificare i problemi legati alle varie prescrizioni fatte da differenti specialisti che non sanno o ignorano cosa è stato prescritto dagli altri, che di raccogliere le informazioni non riferite al medico. Molti farmacisti, tuttavia, non sono preparati a segnalare le ADR. Quindi, l'informazione su una ADR riferita dal paziente al farmacista viene spesso perduta.

Molti farmacisti ospedalieri non sono sufficientemente integrati nelle attività di farmacovigilanza, sebbene abbiano le migliori conoscenze sui segnali "farmaceutici", come nel caso di medici o reparti, che usano preferenzialmente farmaci nuovi o usano più frequentemente farmaci con un più alto profilo di rischio.

## **6. Gli infermieri e gli altri operatori sanitari**

Gli infermieri, le ostetriche e gli altri operatori sanitari a parte i medici e i farmacisti, sono raramente invitati a segnalare le ADR malgrado allertino spesso il prescrittore e riportino spesso descrizioni più dettagliate di ADR, incluse reazioni minori, rispetto ai medici. La qualità dei report ricevuti dagli infermieri può essere simile a quella ricevuta dai medici<sup>56-58</sup>.

La resistenza da parte degli operatori non medici, soprattutto infermieri, a segnalare le ADR che possono riguardare un errore medico o una negligenza è un importante causa della sotto-segnalazione.

## **7. I pazienti**

La segnalazione diretta di una ADR da parte del paziente non è prevista dalla legge europea. L'articolo 22 della Legge 726/2004/EC afferma semplicemente: "I pazienti devono essere incoraggiati a comunicare qualsiasi reazione avversa agli operatori sanitari."<sup>10</sup> Ma, per una molteplicità di ragioni (per esempio, scarsi rapporti tra l'operatore sanitario e il paziente o opinioni divergenti sull'interpretazione di un evento avverso) i pazienti potrebbero non augurarsi che gli operatori sanitari compilino il modulo della segnalazione.

Dal momento che i pazienti sono gli unici che realmente fanno esperienze di ADR, sembra logico valutare le loro esperienze. Le ADR riportate dai pazienti, sebbene spesso banali agli occhi dei medici, possono essere sufficientemente importanti per i pazienti da portarli ad interrompere la terapia. Solo in alcuni paesi o istituzioni di farmacovigilanza, sono ammesse le ADR segnalate dai pazienti (degli schemi pilota si stanno attivando in Danimarca, UK ed in altri paesi europei)<sup>59-61</sup>. Rimane da confermare se questo non solo aumenterà il numero di segnalazioni, ma – come sembra anche che porterà ad una scoperta più tempestiva di un possibile segnale. In alcuni campi, è stato mostrato che le segnalazioni del paziente possono essere uno strumento più sensibile rispetto a quella dei professionisti sanitari, per esempio nella rilevazione degli effetti da sospensione di farmaci antidepressivi o del rischio di aumento di suicidi da antidepressivi.<sup>63</sup>

E' stata sollevata come preoccupazione la (scarsa) qualità delle segnalazioni dei pazienti e può risultare difficile classificare tali report senza che i professionisti sanitari li filtrino. I medici e i farmacisti non riescono facilmente ad integrare nella loro attività questo lavoro extra poiché mancano di capacità di estrarre utili informazioni dai report del paziente e di tempo per farlo.

In alcuni paesi i pazienti generalmente non ricevono sufficienti informazioni circa il danno ed il beneficio del farmaco, sebbene il trasferimento dell'informazione sia o dovrebbe essere parte del trattamento terapeutico. Mentre la percezione del rischio da parte del paziente può essere facilmente manipolata (per esempio da annunci pubblicitari o internet), l'informazione indipendente può incoraggiare forme di trattamento più appropriate.

Devono essere inoltre considerati i report dei pazienti e dei volontari durante i trial. Le ADR riportate dai soggetti che abbandonano un trial possono essere indice di un problema particolare e possono essere perdute nei risultati dello studio.

## **IV PROPOSTE**

Avendo considerato l'importanza sempre maggiore della farmacovigilanza e i molti ostacoli per metterla in atto, il gruppo di lavoro suggerisce le seguenti proposte.

### **1 Strategie fondamentali**

#### **1.1 Accesso a tutti i dati rilevanti**

I protocolli e i risultati degli studi pre-clinici (studi sugli animali e studi tossicologici) e i clinical trial registrati con procedura centralizzata (su scala nazionale o internazionale) dovrebbero essere riportati in un registro mondiale usando un sistema di numerazione internazionale unico<sup>64</sup>. I trial dovrebbero essere registrati fin dal loro inizio (al momento dell'approvazione da parte del comitato etico e/o dell'approvazione del suo finanziamento) e dovrebbero riguardare gli studi sia di terapie farmacologiche che non farmacologiche.

Tutti i dati devono essere pubblicamente disponibili al più tardi alla data della prima commercializzazione, sia che il prodotto sia stato autorizzato attraverso una procedura centralizzata che nazionale. I dati dei trial registrati devono conformarsi con le linee guida CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) che includono le raccomandazioni su come riportare i problemi relativi alla sicurezza<sup>15,65</sup>. Il registro deve essere accessibile gratuitamente. Deve essere aperto a tutte le persone che hanno registrato i trial e gestito da organizzazioni no-profit. Deve esistere un meccanismo che assicuri la validità dei dati registrati e il registro dovrebbe essere disponibile elettronicamente<sup>66</sup>.

Tutte le riviste scientifiche dovrebbero richiedere, come condizione necessaria per considerare la pubblicazione, la registrazione in un pubblico registro (come annunciato dall'International Committee of Medical Journal Editors) <sup>66</sup>.

Devono essere rivisti gli standard attuali utilizzati per segnalare i problemi di sicurezza nei clinical trial e devono essere sistematicamente incluse in ogni braccio di studio le informazioni su tutti gli eventi avversi (AE) o sulle reazioni avverse (ADR), come pure le descrizioni dettagliate sia dei casi riguardanti le AE/ADR prima sconosciute, sia la specificazione del numero e delle ragioni della sospensione degli studi.

Dovrebbero essere resi noti e menzionati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) il tipo e la frequenza di tutti gli eventi avversi che avvengono durante lo sviluppo di un farmaco in modo che non ci sia una perdita di informazioni.

Se ai pazienti è permesso l'uso compassionevole di farmaci non autorizzati, tutte le informazioni derivanti dai trial pre-clinici (per esempio i dati degli studi sugli animali) o clinici devono essere date al medico curante e su richiesta al paziente e ai bollettini sui farmaci. La segnalazione delle ADR dovrebbe essere obbligatoria nell'uso compassionevole come in qualsiasi altro uso.

## **1.2 La segnalazione delle ADR**

La segnalazione delle ADR dopo la commercializzazione dovrebbe essere incoraggiata attivamente e dovrebbe coinvolgere tutti gli operatori sanitari (inclusi farmacisti, infermieri, ostetriche, operatori sanitari), ma anche i pazienti.

Le schede di segnalazione dovrebbero essere ampiamente disponibili (in riviste, farmacopee, compendi, nelle farmacie, via internet, ecc.). Il loro schema dovrebbe essere tale da renderle facilmente compilabili. La possibilità di segnalare mediante il telefono, includendo un numero telefonico gratuito per questo scopo, dovrebbe essere considerata e valutata.

Le istituzioni alle quali vengono mandate le segnalazioni di ADR dovrebbero dare routinariamente una informazione di ritorno relativamente ai dati registrati e ad altre segnalazioni di sospette ADR da farmaco/i.

I dati relativi alle ADR segnalate spontaneamente devono essere disponibili senza restrizioni (ad eccezione dei dati personali quali identità/indirizzi di pazienti e segnalatori).

## **1.3 La trasparenza**

Gli operatori sanitari dovrebbero essere subito messi al corrente delle nuove scoperte per consentire loro di informare esaurientemente i pazienti in modo da permettere a questi ultimi di compiere delle scelte consapevoli. L'informazione relativa alle ADR dovrebbe includere una descrizione di come tali reazioni possono incidere sulla qualità della vita.

Devono essere stabilite delle regole per una 'buona pratica in farmacovigilanza', con particolari riferimenti ai fondamenti etici e legali della segnalazione, e per aumentare la disponibilità dei dati agli operatori sanitari e ai pazienti e per la trasparenza in farmacovigilanza.

## **1.4 La valutazione dell'efficienza della farmacovigilanza**

Devono essere condotte ricerche indipendenti sull'efficienza della farmacovigilanza e su come le strutture ufficiali hanno evidenziato ADR rilevanti e protetto i pazienti dai farmaci pericolosi.

Dovrebbero essere valutati l'impatto della farmacovigilanza sulla salute pubblica e le risorse impiegate.

## **2. Autorità regolatorie**

### **2.1 Strategie generali**

“Le attività relative alla farmacovigilanza” devono “ricevere adeguati finanziamenti pubblici”. L'adempimento di questa nuova normativa (Articolo 67-4, Legge 726/2004/EC)<sup>10</sup> deve essere osservato.

Le leggi e norme relative alle politiche di mercato e pubblicitarie devono essere rafforzate. Deve essere bandita la pubblicità che può influire negativamente sulla qualità delle cure mediche. L'informazione diretta al consumatore (DTCA) dovrebbe essere bandita per sempre. Dovrebbe essere perseguita la pubblicità su internet per quei farmaci che necessitano di prescrizione medica.

Un ragionevole sospetto di una ADR, o il sospetto di un incremento significativo di una ADR nota, richiede che sia messo in atto tutto ciò che è necessario per proteggere i pazienti prima che sia determinata la causalità o l'effettivo aumento dell'incidenza, specialmente se il beneficio atteso dal farmaco può essere ottenuto in altro modo.

E' necessario stabilire e mettere in pratica routinariamente metodi internazionali standardizzati per indagare gli incidenti da farmaci alla stregua delle procedure sviluppate per l'analisi degli incidenti aeronautici.

### **2.2 La trasparenza**

La trasparenza dovrebbe essere la norma, fondata sulla libertà della legislazione dell'informazione. L'adempimento dell'articolo 73 della Legge 726/2004/EC<sup>10</sup> riguarda l'accesso pubblico a documenti, detenuti dall'Agenzia Europea, che devono essere visionati dagli operatori sanitari, da gruppi di pazienti, ecc. La riservatezza sui dati delle compagnie dovrebbe essere confinata ai dettagli di fabbricazione e formulazione, non ai dati degli studi clinici o alle ADR. Tutti gli aspetti dei rischi dei farmaci, inclusi i dati comparativi, devono essere pubblicamente comunicati a tutte le parti interessate (prescrittori, fornitori, distributori, pazienti, ecc.).

I dati di farmacovigilanza dovrebbero essere routinariamente integrati nel database pubblico dell'Agenzia Europea. I dettagli anonimi di tutte le ADR riportate dovrebbero essere disponibili sul sito web dell'agenzia per migliorare l'accesso pubblico alle informazioni sulle ADR.

Le informazioni circa le ADR e la loro frequenza dovrebbero essere somministrate in maniera comprensibile al paziente. L'espressione del rischio mediante dati relativi può essere ingannevole e non utile alla comprensione del rischio. Si dovrebbero usare numeri assoluti e concetti come “number needed to harm - numero necessario per rilevare un danno” (NNH) o termini relativi alla frequenza come “tre pazienti ogni dieci”<sup>67</sup>.

Dove possibile, dovrebbero essere usati ausili visivi per aumentare al massimo la comprensione<sup>55</sup>.

Dovrebbero essere accessibili le informazioni su tutti i problemi di farmacovigilanza, inclusi i verbali delle riunioni. Il dubbio circa la relazione danno-beneficio non dovrebbe essere ignorato o minimizzato. Ogni volta che viene emessa una comunicazione agli operatori sanitari sulla sicurezza di un farmaco, l'EMA o le agenzie nazionali dovrebbero pubblicare comunicazioni formulate appositamente per il paziente.

In caso di problemi specifici sulla sicurezza di un farmaco, le istituzioni governative o non governative (per esempio le società d'assicurazioni) dovrebbero costituire un fondo per studi appropriati come studi caso-controllo o studi di coorte, allo scopo di fornire una informazione ottimale sulla sicurezza dei farmaci. Durante i processi di valutazione dovrebbero essere introdotte udienze pubbliche. Non dovrebbero essere permessi incontri a porta chiusa di esperti e relazioni di "esperti" con conflitti di interesse.

### **2.3 Coordinamento con il minimo conflitto di interesse**

Oltre alle agenzie di approvazione del farmaco dovrebbero essere istituite a livello nazionale e nella Unione Europea, come parte della sanità pubblica, delle unità di farmacovigilanza, indipendenti e pubbliche. Finanziamenti personali allo staff di queste unità da parte delle industrie farmaceutiche dovrebbero essere rigorosamente proibite. Medici con conflitti di interesse non dovrebbero essere membri delle commissioni che danno un giudizio sui rischi o sui benefici di particolari farmaci o dispositivi. Secondo l'articolo 63 della Legge 726/2004/CE<sup>10</sup> i *rapporteurs* e gli esperti che partecipano agli incontri di farmacovigilanza o a gruppi di lavoro di queste unità dovrebbero dichiarare, ad ogni meeting, ogni specifico interesse che potrebbe pregiudicare la loro autonomia rispetto agli argomenti in ordine del giorno.

L'EMEA dovrebbe essere trasferita dal Directorate Generale dell'Industria al Directorate Generale dei Consumatori e della Salute Pubblica.

Si dovrebbe migliorare il coordinamento fra agenzie nazionali ed internazionali e i centri di farmacovigilanza. Dovrebbe essere garantita l'integrazione delle attività internazionali di farmacovigilanza. Agenzie europee e nazionali sulla sicurezza dei farmaci devono sviluppare o rinforzare meccanismi per analizzare i dati di farmacovigilanza ottenuti dall'WHO e da nazioni non EC.

Attraverso l'unione di iniziative individuali, associazioni mediche e autorità regolatorie, si dovrebbe costituire una rete di istituzioni al fine di:

- aiutare il personale sanitario a mettere in pratica la farmacovigilanza
- dare consigli professionali su casi singoli
- stimolare la segnalazione di ADR, per esempio dando informazioni di ritorno
- organizzare corsi di perfezionamento
- pianificare e condurre studi di farmacovigilanza

Dovrebbero essere stabiliti, organizzati, e finanziati il più presto possibile dei centri di farmacovigilanza in tutte le nazioni.

### **2.4 Nuovi farmaci e indicazioni**

Nuovi farmaci/indicazioni dovrebbero essere chiaramente identificati come tali a tutti i pazienti e al personale sanitario. Il legislatore dovrebbe invitare l'EMEA a indicare i nuovi farmaci con il loro nome generico (INN; se hanno più di cinque anni sul mercato, con dichiarazione dell'anno (locale) di introduzione) o i farmaci che richiedono un monitoraggio intensivo per altre ragioni. I principi attivi presenti in questa lista prioritaria dovrebbero essere identificabili sulla confezione e sul foglietto illustrativo, invitando il paziente a segnalare qualsiasi ADR in modo da comprendere meglio la sicurezza di questi farmaci.

Per i nuovi farmaci o per i farmaci che appartengono ad una classe terapeutica che è stata precedentemente rivalutata sulla base del rapporto danno/beneficio in Europa o in qualsiasi altro

Stato non europeo, l'uso di procedure centralizzate della Comunità Europea dovrebbe essere obbligatorio per garantire che ogni valutazione sia sottoposta al parere di tutti gli stati membri della CE.<sup>68</sup>

## **2.5 Gli studi a lungo termine**

Date le limitazioni della segnalazione spontanea, sono richiesti studi epidemiologici e altri metodi di sorveglianza attiva, come gli studi caso-controllo e ampi studi di coorte, per indagare e quantificare il rischio dei farmaci inclusa la sicurezza in particolari categorie a rischio (come le persone anziane, i bambini, le donne in gravidanza e i pazienti con insufficienza renale) e le interazioni.

Terapie per condizioni croniche o profilassi a lungo termine richiedono studi a lungo termine su larga scala, randomizzati e controllati e che considerino la mortalità generale come *endpoint* per valutare la sicurezza dell'intervento profilattico. Studi a lungo termine dovrebbero essere pianificati e gestiti in cooperazione con i centri di farmacovigilanza.

## **2.6 I Rapporti Periodici di Sicurezza (PSURs)**

I Rapporti Periodici di Sicurezza (PSURs), che le industrie devono stilare periodicamente (ogni sei mesi, ogni anno o ogni tre anni, in base al momento dal quale il farmaco è sul mercato), devono includere una valutazione scientifica sui rischi e sui benefici<sup>10</sup> e dovrebbero essere resi disponibili al pubblico. Una volta che gli PSURs giungono all'EMA dovrebbero essere resi "pubblici", come specificato nella legge 1049/2001. Inoltre, gli PSURs dovrebbero essere scritti in modo che ogni nuova informazione sia chiaramente identificabile. Prodotti sorpassati, per i quali il "rapporto rischio/beneficio non è positivo nelle normali condizioni d'uso" (articolo 116 della Direttiva 2004/27/EC)<sup>9</sup> dovrebbero essere ritirati dal commercio.

# **3. Industria farmaceutica**

## **3.1 Gli studi preclinici e clinici**

Le industrie farmaceutiche devono consolidare la sorveglianza sulla sicurezza nei *trial* clinici con il coinvolgimento di esperti di farmacovigilanza nelle prime fasi del disegno dello studio. La dichiarazione di eventuali conflitti di interesse è obbligatoria e dovrebbe essere resa pubblica.

Le industrie dovrebbero, il più presto possibile, realizzare *trial* che riflettano situazioni di vita reale – con pazienti che hanno patologie concomitanti o che assumono contemporaneamente farmaci di una certa rilevanza clinica.

La sorveglianza *postmarketing* di farmaci introdotti recentemente in commercio deve essere osservazionale: non ci dovrebbero essere cambiamenti intenzionali sul trattamento negli studi *postmarketing*, a scopo di vendita o per ragioni promozionali, solamente per arruolare pazienti nello studio.

## **3.2 Informazione e trasparenza**

Le industrie farmaceutiche devono dare agli operatori sanitari e ai pazienti tutte le informazioni relative alle segnalazioni nazionali e internazionali sulle ADR.

Dati sulla prescrizione dei farmaci e sulla loro utilizzazione dovrebbero essere disponibili al pubblico quando richiesto, così che quando si presentano sospette ADR, chi desidera fare indipendentemente una valutazione può sapere quanti individui sono stati esposti al farmaco, con quale dose, per quanto tempo e per quali ragioni. Ogni volta che si presentano problemi sulla sicurezza di un farmaco, gli interessi commerciali delle industrie farmaceutiche non dovrebbero permettere di limitare l'accesso ai loro dati derivanti da indagini di mercato.

Quando i processi (pretesa di risarcimento da parte di vittime di ADR) sono risolti in sede extragiudiziale, dovrebbero essere proibiti accordi segreti.

### **3.3 La segnalazione di ADR**

I sistemi di farmacovigilanza delle industrie farmaceutiche, incluso il Rapporto Periodico di Sicurezza (PSURs), utilizzato come risorsa per l'identificazione di nuovi segnali di sicurezza per il cambiamento del profilo rischio/beneficio di un farmaco, <sup>69</sup> dovrebbero essere esaminati attentamente dalle autorità sanitarie, per verificare che siano conformi con la legislazione e non forniscano informazioni ingannevoli, per esempio codificando le ADR in modo inappropriato

## **4. I medici**

### **4.1 L'educazione**

I concetti di beneficio/rischio, di farmacovigilanza, di comunicazione di rischio effettivo e di errori di prescrizione dovrebbero far parte fin dall'inizio dell'educazione professionale degli studenti. L'insegnamento di una efficiente comunicazione in informazione statistica dovrebbe essere parte del *curriculum* di un medico e dell'educazione medica continua. Gli errori medici possono anche essere ridotti attraverso iniziative specifiche di educazione mirata ai prescrittori.

Agli operatori sanitari dovrebbe essere forniti principi di base in diritto e esempi di processi legali che riguardano le ADR per ridurre l'ansia su possibili azioni legali.

### **4.2 La segnalazione di ADR**

Tutti i medici (e gli altri operatori sanitari) devono essere responsabili dei controlli di qualità e dell'ottimizzazione della qualità della terapia farmacologica. A questo punto, essi dovrebbero rammentare il loro obbligo morale a segnalare le ADR e considerarlo come una parte della loro responsabilità professionale e del loro lavoro quotidiano. Devono essere informati riguardo a cosa segnalare, come segnalare, a chi segnalare e sul fatto che stabilire il nesso di causalità non è un requisito indispensabile per la segnalazione di ADR. Dovrebbero essere stabiliti negli ospedali in collaborazione con i farmacisti ospedalieri dei programmi di educazione sulla segnalazione spontanea. I membri dei comitati etici dovrebbero seguire dei corsi di farmacovigilanza.

Dovrebbero essere stabilite delle linee guida su come riportare in letteratura i casi di sospette ADR in modo che contengano tutte le informazioni necessarie<sup>70</sup>. Dovrebbe essere obbligatorio comunicare le ADR ad un centro di farmacovigilanza prima di preparare e presentare una pubblicazione. Gli editori non dovrebbero accettare casi da pubblicare a meno che gli autori non abbiano confermato che le ADR siano già state segnalate.



### **4.3 Uso di tecnologie**

Gli operatori sanitari dovrebbero adottare sistemi computerizzati sicuri per ridurre il numero di ADR e gli errori di prescrizione. Questo include l'utilizzo di *database* di farmaci con aggiornamenti sui loro benefici e rischi e funzioni per verificare le controindicazioni, le dosi, le interazioni, etc. Dovrebbero essere prese in considerazione sia l'utilizzo di prescrizioni computerizzate, che l'implementazione della somministrazione di farmaci attraverso il codice a barre per ridurre gli errori medici.<sup>71,72</sup>

## **5. I farmacisti**

### **5.1 L'educazione**

I farmacisti dovrebbero essere istruiti circa la valutazione del rischio/beneficio, la farmacovigilanza e la segnalazione delle ADR. Devono comprendere la loro crescente responsabilità nell'informare i pazienti sui danni e i benefici dei prodotti medicinali e nello stimolarli a parlare e riportare le ADR incluse quelle legate ai farmaci da banco (OTC), alle medicine complementari e agli integratori alimentari.

### **5.2 Il Ruolo delle commissioni terapeutiche ospedaliere**

I farmacisti ospedalieri dovrebbero essere coinvolti nella segnalazione delle ADR. Essi dovrebbero identificare i segnali "farmaceutici" su possibili ADR ed analizzarle con cura quando si presentano. Casi di ADR rilevanti dovrebbero essere riportati dalla Commissione ospedaliera in collaborazione con i centri di farmacovigilanza, dove esistono.

## **6. Gli infermieri e gli altri operatori sanitari**

### **6.1 L'educazione e la segnalazione delle ADR**

La valutazione del rischio/beneficio e la farmacovigilanza dovrebbero far parte del percorso formativo di infermieri, ostetriche, guaritori e altri professionisti sanitari. Essi dovrebbero essere attivamente coinvolti nella segnalazione di ADR.

## **7. I pazienti**

### **7.1 L'informazione**

Dall'inizio della terapia, i pazienti devono essere informati esaurientemente e in maniera indipendente sui potenziali rischi e benefici della terapia. Si dovrebbero esaminare i fattori che influenzano le modalità con cui gli individui rispondono alle informazioni sui rischi sanitari e se i pazienti comprendono le informazioni fornite. I pazienti dovrebbero essere aiutati a riconoscere le ADR e informare i loro medici curanti e/o altre figure professionali sulle ADR sospette e altri problemi legati ai farmaci.

### **7.2 La segnalazione di ADR**

Le autorità competenti, lavorando secondo la legislazione europea aggiornata, dovrebbero incoraggiare i pazienti a segnalare spontaneamente i danni legati al farmaco (inclusi i volontari che partecipano ai trial), ai centri di farmacovigilanza, a centri speciali per il paziente/consumatore o direttamente all'autorità sanitarie. Deve essere valutato l'utilizzo di numeri telefonici d'emergenza o internet per segnalare le ADR. Dovrebbero essere disponibili, per esempio in farmacia, schede di segnalazione stilate in modo chiaro e di facile utilizzo per facilitare il paziente a segnalare. I Sistemi

di segnalazione per il paziente dovrebbero periodicamente saggiare e valutare le esperienze sporadiche riportate dai pazienti su internet.

Le associazioni dei pazienti che segnalano ADR dovrebbero essere collocate in appropriate strutture per validare le segnalazioni.

## ALLEGATO

### 1. Definizioni

#### 1.1 ADR/AR= Reazioni avverse da farmaci/reazioni avverse

L'OMS definisce la reazione avversa da farmaci (ADR) come “una risposta ad un farmaco dannosa e non intenzionale e che avviene a dosi normalmente utilizzate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia, o per modificare funzioni fisiologiche”<sup>74</sup>.

La relazione causale tra il farmaco e l'evento deve essere per lo meno di ragionevole possibilità. In questa dichiarazione l'acronimo ADR comprende le reazioni avverse di tutti i prodotti terapeutici come dispositivi medici, prodotti naturali, medicine tradizionali, integratori e additivi alimentari ecc. C'è anche da considerare che una ADR potrebbe essere il risultato di un avvelenamento accidentale o intenzionale, di un abuso da farmaci, di un errore nella somministrazione o di compliance.

#### 1.2 AE/ADE=Evento avverso/evento avverso da farmaci

L'OMS definisce l'evento avverso (AE) come “qualsiasi spiacevole evento che si potrebbe presentare durante un trattamento con prodotti farmaceutici, ma che non presenta necessariamente una relazione causale con questo trattamento”<sup>74</sup>. Rispetto alla farmacovigilanza l'AE e la ADR hanno entrambi la loro importanza.

#### 1.3 Farmacovigilanza

L'OMS definisce la farmacovigilanza come “...le attività coinvolte nella rilevazione, valutazione, conoscenza e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema legato ai farmaci...”<sup>5</sup> o come “un'analisi e trattamento dei rischi dei prodotti medicinali”<sup>52,75</sup>. La farmacovigilanza è un concetto ampio che abbraccia l'intera fase clinica dello sviluppo di un farmaco e la sorveglianza post-marketing sulla sicurezza, inclusi la gestione del rischio e la prevenzione degli errori, la comunicazione delle informazioni sul farmaco, la promozione di un uso razionale e la preparazione ad affrontare i momenti di emergenza.

#### 1.4 Segnale

“Informazione riferita ad una possibile relazione causale tra un evento avverso e un farmaco, la cui relazione non è nota o è documentata precedentemente in modo incompleto. Generalmente per generare un segnale è richiesto più di un singolo report, in funzione della gravità dell'evento e della qualità dell'informazione”<sup>74</sup>. L'assenza di un segnale non significa che non esiste un problema.

### 2. A proposito della parola “consumatore”<sup>1</sup>

La parola *consumatore*, invece di “paziente”, viene sempre più usata nelle pubblicazioni mediche. In realtà il *consumer* è “una persona che acquista beni e servizi per le sue necessità” (Dizionario Collin). La parola *consumer* è peraltro più di un eufemismo e una parola rassicurante invece di “paziente”. In realtà utilizzare il termine tende a non riconoscere il ruolo dei medici e dei farmacisti ed il rapporto paziente-professionista. Il termine *consumer* presuppone che il paziente sia realmente e indipendentemente informato e che possa scegliere tra i farmaci l'alternativa per trattare qualsiasi problema di salute: ciò si verifica raramente.

La parola *consumatore* ha chiare implicazioni commerciali, attribuisce un'implicita e talvolta inappropriata enfasi al ruolo del trattamento farmacologico e tende a non rilevare le alternative non legate al farmaco (chirurgia, la vigile attesa, psicoterapia ecc.)

Chi ha un legittimo interesse commerciale preferisce il termine *consumatore* perché coerente con il concetto di pubblicità diretta al consumatore, vendita online di farmaci e con la strategia industriale di aggirare i professionisti sanitari, visti come un ostacolo all'espansione commerciale dei farmaci.

Sarebbe auspicabile che i pazienti e i cittadini diventino *partners* informati e coinvolti nella sanità pubblica. La parola *consumatore* dovrebbe tuttavia essere evitata quando si descrive una relazione tra pazienti e medicine. Dovrebbe essere sostituita con "il pubblico" o "pazienti". Occasionalmente la parola "individui" potrebbe essere più appropriata dal momento che chi assume farmaci per prevenire alcuni effetti (come gravidanza o malaria) non è "paziente".

## BIBLIOGRAFIA

- 1) ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Paris 15-16 November 2001 <http://www.isdbweb.org> ->publications ->ISDB publications
- 2) Waller, P.C., Evans, S.J.W.: A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepid. Drug Safety* 2003; **12**: 17-29
- 3) NN: Reducing medication errors requires a multifactorial approach: *Drugs Ther. Perspect.* 2004; **20** (8): 22-5
- 4) Gandhi, T.K., Weingart, S.N., Borus, J. et al.: Adverse drug events in ambulatory care. *N. Engl. J. Med.* 2003; **348**:1556-64
- 5) Gurwitz, J.H., Field, T.S., Harrold, L.R. et al.: Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; **289**: 1107-16
- 6) Bates, D.W., Cullen, D.J., Laird, N. et al.: Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995; **274**: 29-34
- 7) The Erice Declaration on Communicating Information Drug Saf., Sept. 27, 1997
- 8) Ludwig, W.-D., Möller, H.: Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (AMG): Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit und Arzneimittelentwicklung: Forum der deutschen Krebsgesellschaft, Sonderheft II, 2004: 25-8
- 9) Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union* 30 April 2004: L136/34-L 136/57
- 10) Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down the Community procedures for the authorisation and supervision of medical products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency: *Official Journal of the European Union* 30 April 2004: L 136/1 – L 136/33
- 11) Medicines in Europe: the most important changes in the new legislation. *Prescrire International* 2004; **13**: 158-1-8
- 12) Moynihan, R., Heath, I., Henry, D.: Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002; **324**: 886-90
- 13) Classen, D.C., Pestotnik, S.L., Evans, R.S. et al.: Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; **277**: 301-6
- 14) EMEA: Note for guidance on planning pharmacovigilance activities (CPMP/ICH/5716/03), London, 1. Dec. 2004
- 15) Joannidis, J. P.A., Evans, S.J.W., G\_tzsche, P.C. et al.: Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Ann. Intern. Med.* 2004; **141**: 781-8
- 16) Medawar, C., Hardon, A., Herxheimer, A.: Depressing research. *Lancet* 2003; **363**: 2087
- 17) Chan, A.-W., Hróbjartsson, A., Haahr, M.T. et al.: Empirical Evidence of Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials. *JAMA* 2004; **291**: 2457-65
- 18) Garland, E.J.: Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. *CMAJ* 2004; **170**: 489-91
- 19) EMEA/CPMP Working Group with Patients Organisations. Outcome of Discussions and Proposals for Action. London, 20 April 2004, Doc. Ref: EMEA/CPMP/58 19/04/Final
- 20) Lazarou, J., Pomeranz, B.H., Corey, P.N.: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998; **279**: 1200-5
- 21) Wille, H., Schönhöfer, P.S.: Arzneimittelsicherheit und Nachmarktkontrolle. *Internist* 2002; **43**: 469-81
- 22) Schneeweiß, S., Hasford, J., Göttler, M. et al.: Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 2002; **58**: 285
- 23) Bouajordet, I., Ebbesen, J., Eriksen, J. et al.: Fatal adverse drug events. *J. Intern. Med.* 2001; **250**: 327
- 24) Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S. et al.: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; **329**: 15-9
- 25) Wayne, A.R.: Population-based studies of adverse effects. *N. Engl. J. Med.* 2003; **349**: 1592-4
- 26) Talbot, J.C.C., Nilsson, B.S.: Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998; **45**: 427-31
- 27) Bates, D.W., Evans, R.S., Murff, H. et al.: Detecting adverse events using information technology. *J. Am. Med. Inform. Ass.* 2003; **10**: 115-28
- 28) Hauben, M.: A brief primer on automated signal detection: *Ann. Pharmacother.* 2003; **37**: 1117-23
- 29) Edwards, R., Olsson, S.: The WHO international drug monitoring programme. In: Aronson, ed., *Side Effects of Drugs*, Elsevier Science, 2003, 548-57
- 30) Hauben, M.: Early Postmarketing Drug Safety Surveillance: Data Mining Points to Consider. *Ann. Intern. Med.* 2004; **38**: 1625-30

- 31) Meyboom, R.H.B., Hekster, Y.A., Egberts, A.C. et al.: Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997; **17**: 374-89
- 32) e.g. "Risiken der Hormonersatztherapie? Experten signalisieren Entwarnung" (*Ärzte Ztg.*, November 23, 2000 (article sponsored by Solvay Arzneimittel)
- 33) ISDB assessment of 9 European Public Assessment Reports published by the European Medicines Evaluation Agency (EMA), ISDB, 1998 (12 pages)
- 34) Abraham, J.: The science and politics of medicines control. *Drug Safety* 2003; **26**: 135-43
- 35) NN: Failings in treatment advice, SPCs and black triangles. *drug ther. bull.* 2001; **39**: 25-7
- 36) Editorial: Improving ADR reporting. *Lancet* 2002; **360**: 1435
- 37) Medicines Act 1968 Advisory Bodies: Annual Reports 2002. MHRA. London, 2003
- 38) Graham, D., in Lenzer, J.: FDA is incapable of protecting US "against another VIOXX". *BMJ* 2004; **329**: 1253
- 39) Dieppe, P.A., Ebrahim, S., Jüni, P.: Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ* 2004; **329**: 867-8
- 40) MCA's concern over Baycol: *Scrip* 2001; No 2679: 7
- 41) NN: Hersteller verärgert Heilberufler. *Pharmaz. Ztg.* 2004; **149**: 3555
- 42) Herxheimer, A.: Open access to industry's clinically relevant data: *BMJ* 2004; **329**: 64-5
- 43) Melander, H., Ahlqvist-Rastad, J., Meijer, G., Beermann, B.: Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; **326**: 1171 (5 pages)
- 44) Peachey, J.: From pharmacovigilance to pharmacoperformance. *Drug Saf.* 2002; **25**: 399-405
- 45) NN: Gracias a nuestros lectores. *butlletí groc* 2004; No 1: 1-4
- 46) Herxheimer, A.: Side effects: freedom of information and the communication of doubt. *Int. J. Risk & Safety Med.* 1996; **9**: 201-10
- 47) Biriell, C., Edwards, J.R.: *Drug Safety* 1997; **6**: 21-6
- 48) Fontanarosa, P.B., Rennie, D., DeAngelis, C.D.: Postmarketing Surveillance – Lack of Vigilance, Lack of Trust. *JAMA* 2004; **292**: 2647-50
- 49) Griffin, J., Fletcher, P.: How can interest be stimulated in adverse drug reaction? *Scrip Magazine* Nov. 1998: 6-7
- 50) Inman, W., Pearce, G.: Prescriber profile and post-marketing surveillance. *Lancet* 1993; **342**: 658-61
- 51) The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: Dialogue in Pharmacovigilance, 2002
- 52) The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: The Importance of Pharmacovigilance, 2002
- 53) The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring: Safety monitoring of medicinal products, 2000
- 54) Göttler, M., Munter, K.H., Hasford, J., Mueller-Oerlinghausen, B.: Zu viele Ärzte sind "meldemüde". *Dt. Ärztebl.* 1999; **96**: C-1221-3
- 55) Paling, J.: Strategies to help patients understand risks. *BMJ* 2003; **327**: 745-8
- 56) Morrison-Griffiths, S., Walley, T.J., Park, B.K. et al.: Reporting of adverse drug reactions by nurses. *Lancet* 2003; **361**: 1347-8
- 57) Committee on Safety of Medicines: Suspected adverse drug reaction (ADR) reporting and the yellow card scheme, guidance notes for nurses, October 2002; <http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/yellowcard/ycguidancenotes.pdf>
- 58) Morrison-Griffiths, S., Pirmohamed, M.: Specialist nurse reporting of adverse drug reactions. *Profess. Nurse* 2000; **15**: 300-4
- 59) Fernandopulle, R.B.M., Weerasuriya, K.: What can consumer adverse drug reaction reporting add to existing health professional-based systems? *Drug Saf.* 2003; **26**: 219-25
- 60) van Grootheest, K., de Graaf, L., de Jong-van den Berg, L.T.W.: Consumer adverse drug reaction reporting. *Drug Saf.* 2003; **26**: 211-7
- 61) NN: *Scrip* 2004; No 3005: 6
- 62) Egberts, T.C.G., Smulders, M., de Koning, F.H.P. et al.: Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *BMJ* 1996; **313**: 530-1
- 63) Medawar, C., Herxheimer, A., Bell, A., Joffe, S.: Paroxetine panorama and user reporting of ADRs: Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. *Int. J. Risk & Safety Med.* 2002; **15** (3-4): 161-9

- 64) Cochrane Collaboration statement on registering clinical trials prospectively, 26. July 2004; <http://www.cochrane.org/news/articles/2004.07.26.htm>
- 65) <http://www.consort-statement.org>
- 66) De Angelis, C., Drazen, J.M., Frizelle, F.A. et al.: Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Lancet 2004; **364**: 911-2
- 67) Gigerenzer, G., Edwards, A.: Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. BMJ 2003; **327**: 741-4
- 68) Medicines in Europe Forum: Reorienting European policy on medicines for human use. September 2003: 1-8, available on <http://www.prescrire.org>
- 69) Klepper, M.J.: The Periodic Safety Update Report as a Pharmacovigilance Tool. Drug Safety 2004; **27**: 569-78
- 70) Aronson, J.K.: Anecdotes as evidence. BMJ 2003; **326**: 1346
- 71) Bates, D.W., Leape, L.L., Cullen, D.J. et al.: Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. JAMA 1998; **280**: 1311-6
- 72) Young, D.: Veterans Affairs bar-code-scanning system reduces medication errors: Am. J. Health Syst. Pharm. 2002; **59**: 591-2
- 73) Alaszewski, A., Horlick-Jones, T.: How can doctors communicate information about risk more effectively? BMJ 2003; **327**: 728-31
- 74) <http://www.who-umc.org/defs.html>
- 75) NN: Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. WHO Drug Information 2004; **18**: 203-6

**Tradotta da S. Colcera, L.Magro, I.Meneghelli, V.Zuliani e A.Conforti., Bollettino di Farmacovigilanza FOCUS. MR Luppino e A. Lovato- Dialogo sui Farmaci.**

**Contatti per la versione italiana:**

**Anita Conforti, partecipante al workshop**

**Maria Font, segretaria ISDB**