

La farmacovigilanza (FV), e cioè l'insieme delle attività mirate a sorvegliare il profilo di rischio di un farmaco dopo la sua immissione in commercio, nasce come risposta a eventi catastrofici. Non è un caso che l'esigenza avvertita dai Paesi più sviluppati di dotarsi di un sistema di farmacovigilanza sia sorta all'indomani del disastro provocato dalla talidomide.

Assieme ai farmaci non sufficientemente studiati in quelle che sarebbero diventate le normali condizioni di impiego, come era il caso della talidomide, vi sono stati altri esempi di incidenti, conseguenti a errori gravi verificatisi nella fase di produzione di un farmaco. Un evento eclatante è quello che si verificò a Lubeca nel 1930, quando un vaccino antitubercolare proveniente da un lotto che per errore conteneva ceppi batterici non inattivati fu utilizzato per vaccinare 251 bambini (71 dei quali morirono successivamente di tubercolosi).

Si deve tuttavia rilevare che il compito principale della FV non è quello di occuparsi di incidenti. Attualmente è l'intero processo che porta alla commercializzazione di un farmaco che è pensato per ridurre al minimo la probabilità che tali incidenti si verifichino. Da un lato, la definizione di tappe da seguire per la sperimentazione di un farmaco, sia nella fase preclinica sia in quella che coinvolge le persone, ha lo scopo di valutare al meglio il rapporto fra benefici e rischi prima della sua immissione in commercio. Dall'altro, l'adozione di norme di buona fabbricazione dei medicinali risponde all'obiettivo di ridurre al minimo i rischi che possono derivare da un errore nel processo produttivo.

Ci si potrebbe allora chiedere se in un mondo ideale, nel quale un farmaco entra in commercio solo dopo sperimentazioni rigorose, e viene successivamente prodotto in accordo con i migliori standard internazionali, ci sarebbero comunque reazioni avverse ai farmaci (ADR, dall'inglese Adverse Drug Reaction).

Sfortunatamente la risposta è sì. Non esistono farmaci perfettamente sicuri, cioè che provocano solo effetti desiderati e mai effetti avversi.

Le ragioni di questa situazione sono semplici da comprendere. La principale riguarda la numerosità delle popolazioni coinvolte nelle sperimentazioni. Quando

un farmaco entra nel mercato è stato in genere sperimentato in poche centinaia, o al massimo qualche migliaio, di persone. In questa situazione un evento avverso grave, ma raro, per esempio che si verifichi in un paziente ogni 5000 utilizzatori, non ha praticamente alcuna possibilità di essere messo in evidenza durante la sperimentazione, mentre può provocare il panico quando l'uso di un farmaco si diffonde nella popolazione. Si pensi che solo in Italia si può stimare che siano oltre 250 i principi attivi (cioè i farmaci differenti) utilizzati da una popolazione di almeno 100.000 persone per anno (e circa 40 quelli utilizzati da almeno 1 milione di persone). È importante riconoscere che la scoperta di una nuova reazione avversa, anche grave, associata all'uso di un nuovo farmaco non deve essere considerata, di norma,

Mini glossario di farmacovigilanza

Farmacovigilanza

Insieme delle attività di raccolta, analisi e prevenzione delle reazioni avverse ai farmaci, effettuate nella fase successiva alla commercializzazione.

Reazione avversa ai farmaci

Una reazione avversa (Adverse Drug Reaction: ADR) è una risposta nociva e indesiderata a un farmaco, che si verifica a dosi normalmente usate nella persona per la profilassi, diagnosi o terapia di una malattia, o per la modifica di una funzione fisiologica.

Reazione avversa grave

ADR che provoca il decesso, o l'ospedalizzazione (o il suo prolungamento), o una disabilità grave o persistente, o un pericolo di vita.

Reazione avversa inattesa

ADR che per natura o gravità non è corrispondente alle informazioni contenute nella scheda tecnica o nel foglietto illustrativo di un farmaco.

Evento avverso

Qualunque evento indesiderato che si verifica durante l'assunzione di un farmaco, anche se non è necessariamente da attribuire al farmaco stesso.

Segnale

Informazione su una possibile relazione causale fra un farmaco e un evento avverso, in precedenza non nota o non adeguatamente documentata. Di norma sono necessari più eventi per dare luogo a un segnale, in rapporto anche alla gravità dell'evento stesso e alla qualità dell'informazione.

un esempio di malfunzionamento del sistema di approvazione dei farmaci (e neppure di malfunzionamento della farmacovigilanza), sul quale magari imbastire un'indagine giudiziaria. La possibilità che si verifichino reazioni avverse rappresenta un rischio che corriamo in modo consapevole quando si immette in commercio un nuovo farmaco.

Quando un farmaco entra in commercio disponiamo di informazioni sufficientemente solide sull'efficacia, cioè sul beneficio che può derivare dall'applicazione in gruppi particolari di pazienti; non disponiamo, invece, di informazioni sufficienti sulla sicurezza. Il profilo di rischio di un farmaco non può che chiarirsi nel tempo, monitorando quello che avviene quando il farmaco viene utilizzato da popolazioni di grandi dimensioni. L'attività di monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci si basa sia sui sistemi di segnalazioni spontanee sia sugli studi epidemiologici (di coorte e caso-controllo).

In entrambi i casi l'intento è quello di definire il legame di causalità fra assunzione del farmaco e insorgenza di una ADR. A differenza che negli studi epidemiologici, dove si confrontano i rischi di eventi avversi nelle diverse popolazioni in studio, nelle segnalazioni spontanee si cerca di stabilire, a livello di singolo paziente, un nesso di causalità fra assunzione di un farmaco e insorgenza di una ADR. A questo scopo sono stati sviluppati vari

algoritmi nei quali la valutazione dell'imputabilità si fonda sui seguenti criteri principali:

- **relazione temporale** (ragionevole) fra assunzione del farmaco e insorgenza dell'evento;
- risultato dell'eventuale sospensione del farmaco (**dechallenge**);
- presenza o assenza di possibili **cause alternative** dell'evento;
- risultato dell'eventuale riassunzione del farmaco (**rechallenge**).

Compito della FV è quello di acquisire nuove informazioni sui rischi legati all'uso di un farmaco e di contribuire a ridefinirne nel tempo il profilo beneficio-rischio. Quando il profilo beneficio-rischio di un farmaco diventa meno favorevole, in assoluto o relativamente a farmaci utilizzati nelle stesse indicazioni, il farmaco stesso viene sottoposto a restrizioni d'uso, che possono giungere fino al ritiro dal commercio.

Il ruolo dei medici nell'individuazione e segnalazione di potenziali reazioni avverse rimane insostituibile (per le modalità della segnalazione si rimanda al sito: www.ministerosalute.it/medicinali/). Tale segnalazione, va ricordato, non deve avvenire solo quando il medico abbia raggiunto un grado di "certezza" nel nesso causale.

RIEPILOGO DELLE FASI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI, NUMERO DI PAZIENTI COINVOLTI, E FREQUENZA DI REAZIONI AVVERSE AI FARMACI (ADR) CHE PUÒ ESSERE MESSA IN EVIDENZA NEL CORSO DI UNO STUDIO

Fase della sperimentazione	Obiettivi	Numero tipico di pazienti coinvolti	Frequenza di ADR che può essere messa in evidenza
● Fase I	Primi studi condotti sulla persona, in genere un volontario sano, con lo scopo di fornire un primo profilo del principio attivo.	10	>30%
● Fase II	Studi che hanno lo scopo di dimostrare l'attività e valutare la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una malattia.	30	>10%
● Fase III	Studi su gruppi di pazienti più numerosi al fine di determinare l'efficacia (e il profilo beneficio/rischio) del principio attivo.	300 ÷ 3000	1% ÷ 1‰
● Fase IV	Studi effettuati dopo la commercializzazione di un farmaco per definire meglio il profilo di sicurezza.	Popolazione generale	1/1000 ÷ 1/100.000

Al contrario, e in particolare per gli eventi gravi o riguardanti farmaci di recente immissione in commercio, una notevole importanza va attribuita anche alla segnalazione di eventi il cui legame di causalità sia considerato più incerto. L'analisi aggregata delle segnalazioni può consentire interpretazioni che sfuggono invece a livello del singolo evento. Il rischio di reazioni avverse che ciascuno di noi corre quando si deve assumere un farmaco non può essere evitato. Cosa si può fare tuttavia per ridurlo al minimo? Non ci sono ovviamente ricette, ma si possono adottare strategie di minimizzazione del rischio. La prima è quella di preferire, a parità di efficacia, farmaci presenti sul mercato da più tempo: di un vecchio farmaco sono meglio noti gli effetti avversi e di conseguenza è meglio definito il profilo beneficio-rischio. Nel caso di un nuovo farmaco, invece, il rischio di eventi avversi anche gravi potrebbe essere molto più elevato, ma non ancora messo in evidenza. Morale: conviene essere i primi a utilizzare un nuovo farmaco solo a condizione che il beneficio atteso sia chiaramente superiore rispetto alle alternative più consolidate. La seconda strategia è quella di utilizzare i farmaci in modo appropriato, ovvero nelle condizioni nelle quali vi sia un beneficio atteso per la persona. In assenza di un beneficio atteso, ci si sottopone comunque a un rischio, per quanto poco frequente, di incorrere in un evento avverso. In una popolazione di utilizzatori inappropriati, allora, nessuno avrà benefici ma in qualcuno insorgeranno gli eventi avversi.

Giuseppe Traversa

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica
Istituto Superiore di Sanità, Roma

BIBLIOGRAFIA

Bénichou C (Ed)
Adverse drug reactions: a practical guide to diagnosis and management
Chichester (UK), Wiley 1994.

Edwards IR, Aronson JK
Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management
Lancet 2000; 356: 1255-1259

Jones JK
Determining causation from case reports
In: Strom BL (Ed)
Pharmacoepidemiology
Chichester (UK). Wiley, 2000, pp 525-538.

CAREONLINE
www.careonline.it

Archivio
Incontri
Dalla letteratura internazionale
Dossier
Confronti
In libreria
Le parole chiave
Internet

In collaborazione con
MERCK SHARP & DOHME