

In Francia l'organismo competente è l'*AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)*, che ha assunto nel 1998 i compiti in precedenza assegnati all'Agenzia per il farmaco, ed altre importanti funzioni di valutazione e polizia sanitaria per tutti i prodotti sanitari e cosmetici.

La Direzione per la valutazione del farmaco coordina l'attività dei centri regionali, al fine di assicurare la correttezza dei metodi di raccolta delle segnalazioni e lo scambio costante di informazioni rilevanti tra tutte le strutture interessate; provvede alla valutazione dei dati inviati dalle strutture periferiche ovvero dei rapporti periodici delle aziende; partecipa alle procedure di indagine, avviate per autonoma iniziativa ovvero su richiesta della Commissione nazionale di farmacovigilanza (organo consultivo composto da rappresentanti delle autorità sanitarie e di ricerca nonché da esponenti delle professioni sanitarie e delle aziende di settore), volte a verificare l'opportunità di misure restrittive nei confronti di farmaci in commercio; decide in ordine all'utilizzo di particolari forme di comunicazione all'opinione pubblica (ad esempio giornali e televisione); promuove le attività di formazione; cura i rapporti con gli organismi internazionali.

Ai 31 centri regionali compete la raccolta delle segnalazioni, assicurando la riservatezza dei dati e valutando la congruità dei dati con la documentazione inviata, che deve essere in ogni caso conservata ai fini di ogni successivo approfondimento; a ciascuno dei centri spettano le attività informative e di formazione professionale in ambito regionale; sono curati dai centri anche i rapporti con le aziende farmaceutiche in caso di segnalazione di effetti collaterali. Uno dei responsabili dei centri assume l'incarico di relatore quando è avviata un'indagine conoscitiva.

La normativa francese prevede l'obbligo di segnalazione da parte di medici e farmacisti; altri operatori sanitari possono comunque far pervenire le loro segnalazioni ai centri regionali. Le segnalazioni effettuate per telefono devono essere notificate per iscritto, al fine di completare la documentazione in ordine al caso sospetto. Un termine di 15 giorni è posto a carico delle aziende farmaceutiche per le reazioni avverse di rilievo.

L'Ente per il farmaco svedese (*Läkemedelsverket*), istituito nel 1965, è un ente statale sotto la direzione del Ministero degli affari sociali, cui sono attribuite competenze generali in ordine sia alle fasi di sperimentazione precedenti alla commercializzazione dei farmaci sia al monitoraggio degli stessi. Le attività dell'Ente sono finanziate attraverso una pluralità di imposte a carico delle medesime aziende farmaceutiche, che servono a sostenere anche i costi dei controlli sui farmaci in commercio, le ispezioni, le informazioni agli operatori sanitari.

La Divisione sugli effetti collaterali - attualmente 17 unità di personale - cura il monitoraggio delle reazioni avverse di tutti i prodotti (soggetti a prescrizione medica ovvero naturali), al fine di adottare eventuali provvedimenti. La Divisione si avvale dell'apporto della Commissione effetti collaterali del farmaco, composta da esperti farmacologici. I risultati del lavoro di verifica sono disponibili nel sito dell'Ente.

Anche il sistema svedese si fonda su una rete di segnalazioni di reazioni avverse a prodotti medicinali (ivi inclusi quelli naturali e ad uso veterinario) inaspettate o nuove, cui sono obbligati i medici non appena abbiano il sospetto di una interrelazione con il farmaco assunto. Non devono essere segnalate le reazioni di scarso rilievo. I medici sono tenuti a stilare un rapporto con tutte le informazioni utili (ad es. risultati di analisi di laboratorio).

Di rilievo le competenze dei 6 centri regionali, coordinati dalla Divisione, che provvedono alla raccolta ed inserimento nel sistema informativo dei dati, dei quali è assicurata la riservatezza; la codifica si fonda su una terminologia compatibile con quella dell'OMS. I centri effettuano altresì una prima valutazione delle segnalazioni pervenute, anche al fine di curare la raccolta delle informazioni integrative, necessarie ad un più accurato esame del caso specifico. I dati sono trasmessi per via elettronica alla struttura nazionale, che li invia all'OMS, che provvede al loro inserimento nella propria banca dati.

Per quanto riguarda la Gran Bretagna, l'organismo preposto è la *Medicines Control Agency (MCA)*, all'interno della quale opera la *Post licensing division* (nel complesso, 120 unità di personale), cui sono attribuite le seguenti competenze:

- farmacovigilanza;
- valutazione *post marketing* (variazione e rinnovo delle autorizzazioni; riclassificazione dei farmaci);
- regolamentazione dei contenuti informativi relativi ai farmaci;
- determinazioni in ordine al rispetto delle campagne pubblicitarie.

Per quanto riguarda specificamente la farmacovigilanza, le informazioni sulle reazioni avverse sono tratte da più fonti: segnalazioni degli operatori sanitari, studi clinici ed epidemiologici, letteratura internazionale, rapporti periodici delle aziende, informazioni fornite da altri organismi, data base contenenti dati sulla morbilità e mortalità (tra cui il *GPRD, General practice research database*, che costituisce il più grande archivio computerizzato al mondo di *records* anonimi di pazienti di medicina generale).

La Divisione coordina il sistema delle segnalazioni spontanee, fondato sulla *Yellow card*, strumento rapido di comunicazione, realizzato in modo da facilitarne al massimo l'utilizzo da parte dei soggetti coinvolti. Sono abilitati alle segnalazioni medici, farmacisti e, per alcune fattispecie, anche infermieri (in particolare, coloro

che lavorano con soggetti affetti da HIV ovvero operano nell'ambito di campagne di vaccinazione per meningite; sulla base delle sperimentazioni in atto il ruolo degli infermieri potrà essere ampliato in futuro). Un apposito simbolo stampato sulle confezioni identifica i medicinali sui quali l'Agenzia sta svolgendo un monitoraggio particolarmente accurato. Le aziende farmaceutiche hanno l'obbligo legale di effettuare la segnalazione di effetti collaterali relativi a farmaci di loro produzione. L'elevato numero di segnalazioni (oltre 400.000 dal 1964 ad oggi) dimostra l'efficienza della *Yellow card*, oggetto recentemente di alcune modifiche volte a garantire, in particolare, la riservatezza delle informazioni.

La MCA si avvale di quattro centri di monitoraggio, su base regionale (*RMC*). Le informazioni raccolte sono inserite nel database *ADROIT* (*Adverse Drug Reactions On-line Information Tracking*). Le segnalazioni sono esaminate settimanalmente per individuare eventuali problemi di sicurezza, anche a livello potenziale.

Gli operatori sanitari sono informati tramite un Bollettino trimestrale (e di un'apposita *News letter* per i profili inerenti i malati di HIV); nei casi di maggiore urgenza, si provvede con una lettera, che può recare anche informazioni per il paziente. Il sito dell'Agenzia consente comunque di conoscere tali informazioni in tempo reale.

Segue: il ruolo dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali

La missione a Londra consente ai Commissari di approfondire con i responsabili dell'EMA (*European Agency for the Evaluation of Medical Products*), ruolo e funzioni di questo organismo, supporto tecnico-scientifico di massimo livello per le decisioni delle istituzioni preposte a livello comunitario e nazionale a garanzia della sicurezza dei farmaci in commercio.

L'EMA è operativo dal 1995, sulla base del Regolamento CEE n. 2309/93 del 22 luglio 1993. Tale normativa disciplina innanzitutto il ruolo consultivo dell'EMA, attraverso l'apposito Comitato per le specialità medicinali (*Committee of Proprietary Medicinal Products - CPMP*), nell'ambito della procedura centralizzata di autorizzazione dei farmaci a livello europeo. Tale procedura è obbligatoria per i medicinali derivanti da specifici procedimenti biotecnologici, mentre è facoltativa per altre tipologie di medicinali innovativi (allegati A e B del Regolamento). La procedura centralizzata si affianca a quella basata sul "mutuo riconoscimento", nella quale l'istruttoria e l'autorizzazione sono compiti di uno degli Stati membri.

Una competenza essenziale dell'Agenzia concerne il costante monitoraggio sulla sicurezza dei farmaci successivamente alla loro immissione in commercio. Di maggior rilievo è il ruolo dell'Agenzia per i farmaci soggetti ad autorizzazione centralizzata. L'EMA si avvale a tal fine dei rapporti provenienti dai Paesi membri e dall'Organizzazione mondiale della sanità, assicurando il coordinamento delle valutazioni dei dati sulle reazioni avverse. Spetta inoltre all'Agenzia la gestione delle situazioni di crisi in tutti i casi in cui il farmaco è immesso sul mercato tramite la procedura centralizzata nonché l'espressione di un parere qualora il CPMP sia investito di profili relativi alla sicurezza di prodotti autorizzati con la procedura del mutuo riconoscimento. A tale attività si affianca l'opera del Gruppo di lavoro per la farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Working Party - PhWP*), che organizza forum di discussione in ordine a specifici profili di sicurezza dei prodotti medicinali e contribuisce alla definizione di linee guida riguardanti la farmacovigilanza.

La normativa sull'EMA e sulle modalità di esercizio delle competenze ad essa attribuite è oggetto di ripetute modifiche a livello comunitario. Di recente, la Direttiva 6 novembre 2001 n. 2001/83, non ancora recepita nell'ordinamento italiano, disciplina l'adozione di protocolli uniformi da parte degli Stati membri, al fine di prevenire divergenze di valutazione in ordine alla sicurezza dei prodotti medicinali ed individuare modalità di decisione univoca in caso di rilievi avanzati da uno degli Stati membri in ordine alla qualità, sicurezza ed efficacia di un farmaco.

Assume notevole importanza anche la proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio, elaborata dalla Commissione per l'ambiente, la sanità pubblica e la politica dei consumatori, concernente le procedure comunitarie per l'autorizzazione, la sorveglianza e la farmacovigilanza, che interviene anche su struttura e funzionamento dell'Agenzia (COM(2001) 404 -C5-0591/2001 -2001/0252(COD)). Tra gli aspetti di maggior rilievo vanno segnalati:

- l'estensione della procedura di autorizzazione centralizzata, con la previsione altresì di meccanismi eccezionali che consentano ai pazienti bisognosi di disporre di terapie innovative in tempi più rapidi;
- una diversa articolazione della struttura organizzativa, con la creazione di un Comitato per i medicinali ad uso pediatrico e di un Comitato per i medicinali a base di piante;
- l'introduzione di nuovi meccanismi volti a garantire la piena indipendenza degli organi dell'Agenzia e la massima trasparenza in ordine alle motivazioni delle decisioni assunte;
- alcune modifiche alla composizione del consiglio di amministrazione e ai criteri di individuazione del direttore amministrativo;
- la modifica dei meccanismi di finanziamento, oggi fondati prevalentemente sul gettito dei canoni relativi all'autorizzazione dei medicinali; l'integrazione dei

contributi a carico del bilancio dell'Unione europea si basa sul presupposto che molti dei compiti attribuiti all'Ente non sono direttamente connessi all'immissione in commercio dei prodotti farmaceutici.

Le prospettive di sviluppo del sistema di farmacovigilanza italiano

Un sistema di farmacovigilanza efficiente rappresenta un elemento essenziale al fine di garantire un rapporto di piena fiducia tra cittadini e sistema sanitario per quanto concerne l'utilità e l'affidabilità del farmaco prescritto dal medico. Proprio la vicenda *Lipobay* ha messo al centro dell'attenzione di tutto il sistema sanitario italiano l'importanza del problema e la necessità di adottare nuove e significative iniziative di rilancio del sistema. L'ampliamento del numero dei soggetti coinvolti nelle fasi di sperimentazione può talora fornire utili elementi aggiuntivi sulle proprietà di un farmaco. Ma solo una sperimentazione su larghissima scala, quale avviene in seguito alla commercializzazione di un prodotto, consente di appurare l'esistenza di effetti collaterali ulteriori ovvero di calcolare l'incidenza di gravi reazioni ad un farmaco in misura diversa rispetto a quanto inizialmente previsto.

Il primo aspetto su cui porre l'attenzione concerne sicuramente l'ulteriore potenziamento del sistema delle segnalazioni, coerentemente a quanto realizzato in Europa. Non si tratta di elevare le sanzioni penali vigenti; anzi, su questo punto, occorre svolgere una riflessione approfondita, in particolar modo per quanto concerne la mancata distinzione, nella normativa vigente, tra reazioni avverse di rilievo e quelle di scarsa entità (ovvero già largamente illustrate dalla letteratura scientifica): ciò dà luogo, tra l'altro, ad una sorta di "rumore di fondo" che non agevola l'attività di raccolta e di valutazione delle segnalazioni. Potrebbe pertanto essere utile prevedere una disciplina distinta per i farmaci già da tempo in commercio rispetto a quelli di più recente introduzione, mantenendo solo per questi ultimi la normativa vigente.

L'efficienza del meccanismo delle segnalazioni è innanzitutto un fatto culturale, perché occorre far maturare nell'intera classe medica la consapevolezza dell'importanza che riveste il medico nell'ambito del processo volto ad assicurare la massima sicurezza possibile nell'uso dei farmaci. L'aumento significativo delle segnalazioni di reazioni avverse, registrate nel primo quadrimestre del 2002, costituisce un importante segnale sulla sempre maggiore consapevolezza del tema della farmacovigilanza da parte degli operatori sanitari. Vanno perciò promosse tutte le opportune iniziative di

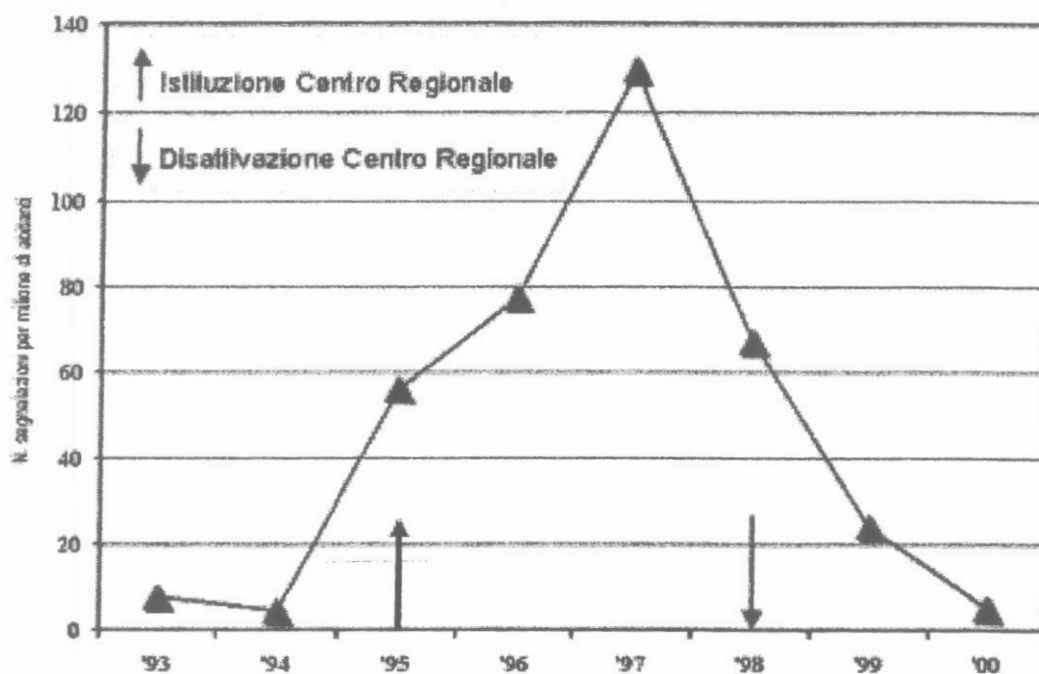
formazione del personale medico, e innanzitutto dei medici di famiglia, superando i ritardi fin qui accumulati sia per quanto riguarda la formazione a livello universitario che l'aggiornamento professionale *post laurea*; la farmacovigilanza deve essere posta tra i temi dell'ECM, anche attraverso tecniche di formazione diverse da quelle tradizionali del convegno di studio. Sarà molto proficuo, in questa campagna di sensibilizzazione, l'apporto delle organizzazioni professionali di categoria.

Potrà essere inoltre utile prevedere per i farmacisti l'obbligo di segnalazione di reazioni avverse anche in caso di medicinali soggetti a prescrizione medica. Il farmacista risulta infatti destinatario delle segnalazioni di eventuali effetti collaterali, soprattutto nel caso dei pazienti che incontrano difficoltà ad avere un rapporto costante con il proprio medico di base: le farmacie rappresentano una struttura capillare tale da poter assicurare al Paese un eccellente servizio di farmacovigilanza. Nell'ambito della discussione, già avviata dalla Commissione Affari sociali della Camera, sui progetti di legge in materia di erboristeria (A.C. 278 e abb) dovrà essere valutato con estrema attenzione il ruolo del farmacista, al fine di limitare possibili effetti collaterali connessi alla combinazione tra farmaci ed altri prodotti non soggetti a prescrizione medica. A quest'ultimo riguardo va ribadita la necessità di mantenere la vendita dei farmaci da banco nell'ambito della farmacia, evitando canali di distribuzione inadeguati a garantire un'adeguata informazione al cittadino.

Risulta in ogni caso essenziale proseguire gli investimenti nel campo dell'informatizzazione per estendere la possibilità di collegarsi in rete a tutti i soggetti coinvolti nell'attività di farmacovigilanza, con particolare riguardo ai medici di base, al fine di semplificare al massimo le segnalazioni ad ogni livello e consentire così la tempestività necessaria a valutare gli effetti su larga scala di un farmaco, e adottare le opportune misure restrittive.

Un ruolo importantissimo deve essere svolto dai centri regionali di farmacovigilanza, come suggerito anche dalle soluzioni adottate negli altri Paesi europei; la stessa esperienza della Regione Sicilia (illustrata nel grafico della pagina seguente) evidenzia i riflessi positivi sul numero delle segnalazioni in connessione con la costituzione del Centro di riferimento regionale per la farmacovigilanza e l'impatto negativo sul tasso di segnalazione registratosi negli anni successivi alla disattivazione del Centro medesimo.

Figura 3. Un caso esemplare: il tasso di segnalazione in Sicilia dal 1993 al 2000



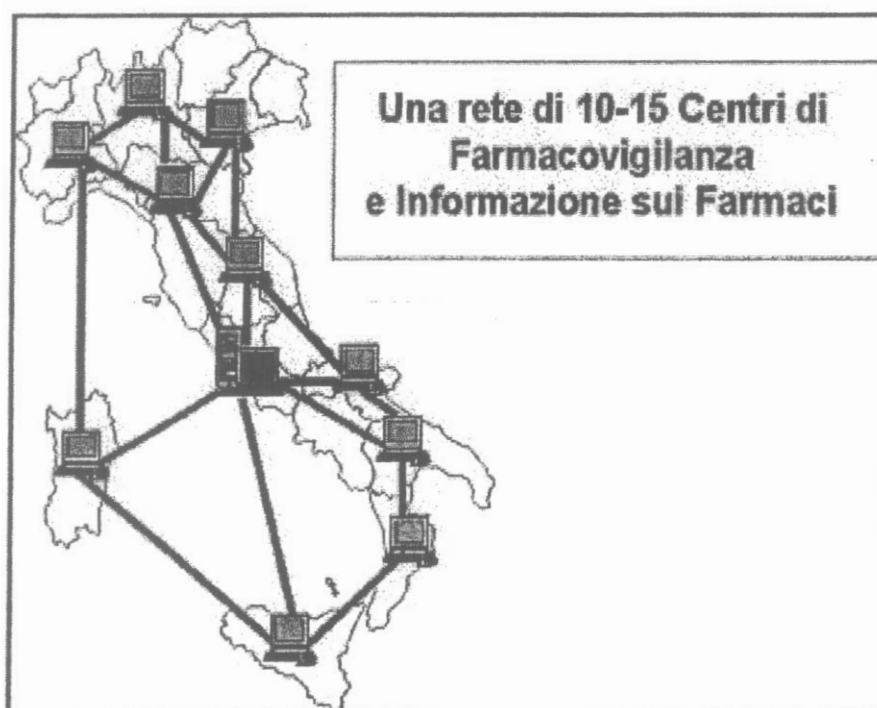
Se è impensabile centralizzare a livello nazionale la raccolta dei dati, appare errato anche prevedere un eccessivo decentramento a livello di singola ASL, perché la riuscita di un meccanismo di valutazione si fonda anche sul rispetto di modalità di "trattamento" dei dati (ad es. l'utilizzo di un linguaggio comune per la definizione delle reazioni grave o non conosciute). I compiti di impulso e raccolta dei dati possono essere utilmente affidati ai centri di farmacologia costituiti su base regionale (salvo prevedere, per le regioni di più ridotta dimensione, di un unico centro), che svolgerebbero l'attività di codifica e di prima valutazione, per poi effettuare la trasmissione alla struttura ministeriale centrale.

Presso il Ministero deve svolgersi l'analisi dei dati, per la conferma o meno delle segnalazioni raccolte su tutto il territorio nazionale, garantendo un'informazione di ritorno periodica sui risultati del lavoro svolto (aspetto fondamentale anche per rendere il medico pienamente partecipe dell'attività di verifica della sicurezza di un farmaco): su questo versante, accanto agli strumenti informativi tradizionali (Bollettini periodici e *Dear doctor letter*, su supporto cartaceo, convegni di studio etc), potranno essere utilizzate le potenzialità derivanti dal sistema di comunicazione in rete. E' evidente la necessità di rinforzare le strutture ministeriali tenuto anche conto che, in attesa di realizzare la

necessaria uniformità tra le diverse realtà regionali, dovranno essere esercitati a livello centrale compiti sostitutivi.

Nella figura n. 4 è illustrata una ipotesi di organizzazione del sistema di farmacovigilanza in Italia, basata su una rete di 10-15 centri regionali e una struttura di coordinamento a livello centrale, già oggetto di dibattito tra gli operatori del settore.

Figura 4. Ipotesi organizzativa per il sistema di farmacovigilanza in Italia



Andrà potenziata infine l'attività di raccordo del Ministero con organismi europei ed internazionali. Si tratta, quest'ultimo, di un aspetto di particolare rilievo, alla luce delle disfunzioni emerse nel caso *Lipobay* e sopra delineate. La recente direttiva del 6 novembre 2001 (2001/83/CE), recante un codice comunitario relativo ai medicinali ad uso umano (non ancora recepita nell'ordinamento italiano), evidenzia la volontà da parte delle Istituzioni comunitarie di realizzare un costante adeguamento dei sistemi di farmacovigilanza al progresso scientifico e tecnologico. La strada dell'integrazione europea non va assolutamente abbandonata, perché ci consente di avvalerci dell'esperienza acquisita da altri Paesi della Comunità. L'obiettivo da perseguire è quello di garantire l'effettiva uniformità delle metodologie di sperimentazione e dei criteri di registrazione dei farmaci nonché la massima tempestività delle comunicazioni tra i Paesi europei in ordine agli effetti negativi dei medicinali in commercio, stabilendo altresì in maniera rigorosa

i tempi entro i quali i singoli Paesi dovranno adeguarsi alle decisioni restrittive sull'utilizzo di un farmaco assunte a livello comunitario. Tra gli aspetti meritevoli di attenzione ci sono anche quelli relativi all'ampliamento dei poteri dell'EMA e della stessa collocazione istituzionale di tale Ente; deve proseguire l'iniziativa italiana in sede europea volta a ricondurre tale organismo nella sua area naturale, che è quella della sanità pubblica e non quella dell'industria.

Un altro aspetto importante è quello della informazione dell'opinione pubblica, che deve essere opportunamente responsabilizzata. Occorre sensibilizzare il cittadino, attraverso opportune campagne informative, contro i pericoli dell'abuso di farmaci, talora utilizzati per disturbi che potrebbe essere più proficuamente affrontati attraverso una migliore alimentazione, una diminuzione del fumo e degli alcolici etc: in sostanza, con un migliore stile di vita. Il paziente deve essere cioè educato ad un corretto utilizzo dei farmaci. Particolare attenzione è dedicata a livello comunitario ai problemi inerenti la pubblicità dei medicinali da parte del *mass media*: prescrizioni più puntuali al riguardo sono contenute nella direttiva n. 83 del 6 novembre 2001, sopra citata.

Nel corso dell'indagine conoscitiva è emersa la necessità di una revisione del foglio illustrativo (il c.d. "bugiardino"), al fine di distinguere tra una scheda rivolta al medico ed un'altra destinata al paziente: quest'ultima dovrebbe essere caratterizzata da estrema chiarezza espositiva, in modo da consentire a tutti coloro che utilizzano quel farmaco di conoscere gli effetti positivi del prodotto ma anche tutte le necessarie precauzioni da seguire. Sono già state realizzate importanti esperienze al riguardo.

Un importante contributo può essere svolto anche da una tessera sanitaria per tutti coloro che usufruiscono delle prestazioni del SSN, volta a "memorizzare" le notizie sullo stato di salute del titolare, e in particolare le informazioni sugli accertamenti effettuati, gli interventi subiti, le terapie praticate, le reazioni allergiche a farmaci. Si tratta di uno strumento molto utile, tenuto conto che oggi l'assistenza sanitaria, anche a causa della rilevanza della mobilità interregionale, è garantita da una pluralità di soggetti, che spesso operano in modo non coordinato, con conseguenze negative per la salute del paziente ed effetti di lievitazione della spesa sanitaria complessiva.

Per quanto riguarda il mondo dell'industria, le aziende farmaceutiche hanno sinora svolto un ruolo molto importante, talora in qualche modo "sostitutivo" di un apparato pubblico carente, anche se le iniziative di Federfarma, volte a sensibilizzare le aziende associate alle problematiche della farmacovigilanza, hanno assunto un maggiore rilievo solo di recente.

La legislazione vigente individua a loro carico precise responsabilità; si tratta di una normativa conforme a quella degli altri Paesi europei, anzi è più cogente, con riguardo ai termini previsti per la denuncia. Sicuramente può essere migliorato l'apporto degli informatori scientifici, che rappresentano l'elemento di raccordo tra l'azienda e il medico. Grazie alla propria rete di informatori scientifici, infatti, le aziende sono in grado di costituirsi come collettore delle segnalazioni in ordine a possibili effetti collaterali dei farmaci, e tali segnalazioni possono arrivare all'azienda prima ancora che queste provengano dai canali istituzionali. Il destinatario primo e naturale delle segnalazioni di effetti collaterali da parte dell'informatore scientifico deve continuare ad essere l'azienda di appartenenza. In occasione della discussione delle proposte di riforma della professione dell'informatore scientifico, attualmente all'esame del Senato (A.S. 336 e abb.), potranno essere valutate alcune proposte, provenienti dalle organizzazioni sindacali di categoria, volte a favorire un miglioramento della formazione professionale complessiva degli operatori (oggi alquanto disomogenea) e ad assicurare loro una maggiore autonomia rispetto alle ditte farmaceutiche da cui dipendono, attraverso l'istituzione, ad esempio, di un Albo professionale.

Va sottolineata infine la necessità di un'informativa periodica del Governo alle Camere sulle iniziative realizzate nel settore ed i progressi conseguiti. La predisposizione della relazione annuale prevista dal D.L.vo n. 44/97 consentirà al Parlamento non solo di svolgere un'attività di indirizzo e controllo e di assumere decisioni in merito alle risorse finanziarie necessarie per lo svolgimento delle diverse attività, ma anche di adottare correzioni al quadro legislativo che si rivelassero opportune. Tra queste si possono segnalare - oltre alla revisione della normativa sugli obblighi di segnalazione delle reazioni avverse e di quella sugli informatori scientifici, sopra richiamate - i progetti di legge in materia di erboristeria, finalizzati a regolamentare un settore finora privo di disciplina organica e a favorire un più attento monitoraggio sui prodotti a base di erbe officinali - giudicati erroneamente "innocui" dall'opinione pubblica - che possono svolgere una specifica attività farmaco-tossicologica e interagire con farmaci di sintesi, ampliandone o riducendone gli effetti in maniera significativa.