

**PARERE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA
SUL DECRETO MINISTERIALE DEL 30 APRILE 2015
(PUBBLICATO SULLA GAZZETTA UFFICIALE N. 143 DEL 23 GIUGNO 2015)**

redatto dai Proff. Achille Caputi e Roberto Leone e approvato dal Consiglio Direttivo della SIF

**CORSI E RICORSI STORICI: UNA RIFLESSIONE SULL’(IN)OPPORTUNITÀ DI REINTRODURRE IL LIMITE
TEMPORALE ALLA SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA DA FARMACO NEL NUOVO
DECRETO SULLA FARMACOVIGILANZA**

La segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaco in Italia ha negli anni recuperato il gap con gli altri Paesi Europei, sia in termini di tasso di segnalazione, che in alcune regioni ha addirittura doppiato il gold standard individuato dall’OMS (300 segnalazioni/milione di abitanti), sia in termini qualitativi, come evidenziato da recenti dati dell’OMS che attestano l’Italia come il paese, tra quelli con almeno 1.000 segnalazioni/anno, con più alto grado di documentazione delle segnalazioni (Bergvall T et al. Drug Saf 2014;37:65-77).

Questo risultato non è stato casuale, ma è il frutto di molti anni di impegno e di sensibilizzazione presso gli operatori sanitari portato avanti a vario titolo da tutti i soggetti coinvolti (AIFA, Centri regionali di farmacovigilanza, Responsabili di Farmacovigilanza, Aziende Farmaceutiche).

Certamente il sistema presenta una serie di criticità, ma, come per tutti i processi culturali, sono necessari tempo, costanza e coerenza degli interventi perché si possa raggiungere un buon livello qualitativo, oltre che quantitativo, delle segnalazioni.

Alcune iniziative negli ultimi anni sono andate in questa direzione, come ad esempio:

- a) la creazione di Centri Regionali di Farmacovigilanza in quasi tutte le regioni,
- b) il finanziamento e la realizzazione di progetti di farmacovigilanza attiva,
- c) l’attività di formazione specifica sulla FV rivolta agli operatori sanitari e, sempre di più, anche agli studenti delle facoltà biomediche,
- d) il feedback ai segnalatori.

Il comune obiettivo di tutti questi interventi è stato quello di rendere consapevoli operatori sanitari e cittadini dell’importanza di un costante aggiornamento sul profilo beneficio/rischio dei farmaci in commercio e di sensibilizzarli alla partecipazione attiva al processo di acquisizione di nuove conoscenze attraverso la segnalazione spontanea.

Questo percorso e questi risultati rischiano di essere condizionati negativamente, almeno in parte, dalla recente introduzione nel decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 (pubblicato sulla GU n. 143 del 23 giugno 2015 e che recepisce le ultime Direttive europee sulla farmacovigilanza [2010/84/EC e 2012/26/UE]), di un articolo che individua un limite temporale per i medici e gli altri operatori sanitari alla trasmissione della scheda di segnalazione al responsabile di Farmacovigilanza, ovvero entro 2 giorni da quando vengono a conoscenza della reazione avversa, ridotti a 36 ore nel caso di farmaci di origine biologica (vaccini inclusi).

Questa decisione (che peraltro non è presente nelle Direttive Europee, ma nasce da un'iniziativa del legislatore italiano) è a nostro giudizio da riconsiderare per alcune ragioni:

1. Se l'intento del legislatore era quello di porre rimedio alle distorsioni che certamente in alcuni casi ci sono state nel sistema di segnalazione spontanea (vedasi il caso delle segnalazioni di reazioni avverse al vaccino antinfluenzale o ai farmaci generici solo nell'ultimo anno), l'introduzione di un termine temporale probabilmente non apporterà grandi benefici; la norma è infatti potenzialmente eludibile nella misura in cui il "countdown" ha inizio da quando l'operatore sanitario apprende dell'avvenuta reazione avversa, cosa che in alcuni casi potrebbe non essere accertabile o verificarsi anche a distanza di anni.
2. Il decreto in qualche misura circoscrive e limita il giudizio clinico dell'operatore sanitario. L'articolo citato (art. 22) riporta espressamente che gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse da medicinali di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività, "in modo completo". Tuttavia, l'esperienza nella reale pratica clinica ci insegna che il grado di completezza richiesto per la valutazione della relazione di imputabilità farmaco – reazione avversa raramente può essere ottenuto entro 48 ore, soprattutto quando la diagnosi differenziale presuppone l'esecuzione di esami clinici o di laboratorio. In tal caso, il rispetto delle tempistiche previste dal decreto comprometterebbe un adeguato processo diagnostico, la qualità nelle segnalazioni, intesa come completezza delle informazioni in esse contenute, ed anche la possibilità per le autorità regolatorie di confermare o escludere un eventuale segnale d'allarme per carenza di sufficienti elementi clinici. Inoltre, un operatore sanitario potrebbe individuare una sospetta reazione avversa in un momento successivo alla sua reale insorgenza, a fronte di nuove evidenze cliniche o scientifiche o della comunicazione di rischi emergenti da dati di letteratura.
3. Per molto tempo il sistema di farmacovigilanza è stato percepito come basato esclusivamente su rigidi schemi regolatori, ben lontani dalla quotidiana pratica clinica. Le iniziative sopra descritte e le recenti Direttive europee, che puntano ad una maggiore trasparenza nelle attività di farmacovigilanza da parte degli *stakeholder* coinvolti, come pure ad un maggiore coinvolgimento dei cittadini nel processo di segnalazione delle sospette reazioni avverse al farmaco, sono finalizzate a smentire questa convinzione. Imbrigliare oltre misura quella che dovrebbe essere una iniziativa scaturita da una riflessione personale ancor prima che da un obbligo di legge servirebbe solo ad allontanare nuovamente la farmacovigilanza dal contesto delle attività routinarie dei professionisti sanitari. Come si può infatti spiegare ad un clinico che una informazione relativa ad un danno da farmaco perde di interesse per il solo fatto che è stata trasmessa (in alcuni casi a ragion veduta) oltre il limite temporale consentito dalla legge? Come si può evitare che tale imposizione temporale sia associata dai più alla paura di incorrere in una infrazione normativa, con tutte le implicazioni medico-legali che essa potrebbe comportare?

A riprova di quanto fin qui affermato, vi è il fatto che in un recente passato è esistita una norma molto simile, che prevedeva sanzioni pecuniarie o in alcuni casi penali per quanti non segnalavano entro i tempi stabiliti (D.L. n. 44, 14/2/1997, art. 11). Tale norma, ampiamente disattesa, è stata cancellata con il DL 8 aprile 2003, n. 95 (GU n. 101, 3 maggio 2003), e fino ad allora non ha fatto altro che disincentivare le segnalazioni per timore di incorrere nelle sanzioni, che tra l'altro a nostra memoria non sono mai state applicate.

Permangono infine dei dubbi sull'applicazione di tale obbligo, ed in particolare vorremmo sapere:

- a) Cosa accade all'operatore sanitario che viola la norma, trasmettendo la segnalazione dopo il limite temporale stabilito, specialmente se non può dimostrare quando ne è venuto realmente a conoscenza?

- b) Come deve regolarsi il medico che non dispone di tutti i dati richiesti dalla scheda di segnalazione, e che ad esempio vuole attendere la successiva visita di controllo del paziente per avere qualche ulteriore elemento a conferma del suo sospetto, prima di segnalare la reazione avversa, peraltro a tutto vantaggio della completezza di informazioni e di una adeguata attribuzione di causalità?
- c) Come va applicata la norma nel caso di progetti di farmacovigilanza attiva, in cui la raccolta delle informazioni è talvolta retrospettiva o richiede la raccolta di dati completi di indagini clinico-diagnostiche e in cui la compilazione delle schede avviene con modalità differenti, spesso con il supporto di personale sanitario con compiti di facilitazione (es. farmacisti di reparto, clinical monitor, borsisti)?

Se quindi tale obbligo non sembra avere una base scientifica (la diagnosi differenziale non può essere coartata in un rigido lasso temporale), né un vantaggio concreto per la salute pubblica (quanti allarmi infondati potranno essere evitati attraverso la sua applicazione?), l'unico probabile risultato sarà che una parte cospicua degli operatori sanitari opteranno per la via meno rischiosa, cioè quella di non segnalare.

Ma, come affermato da Leape, "il principale scopo della segnalazione di un evento avverso è quello di imparare dalla esperienza e condividere tale esperienza in modo che altri possano evitare che lo stesso evento indesiderato accada" (Leape L et al., "Reporting of adverse events", NEJM 2002, 347: 1633-8). Come ben sa chi lavora in farmacovigilanza, segnalare una reazione avversa non è come segnalare un incendio. Si segnala un sospetto, e si interviene in quei (fortunatamente rari) casi in cui il sospetto è confermato attraverso altri strumenti informativi che possono richiedere mesi o anni di analisi dei dati. Quale differenza possono allora fare 48 ore?