

# 1. La farmacovigilanza: storia ed esperienze nazionali e regionali

Olivia Leoni, Mauro Venegoni, Alma Lisa Rivolta

Lo stimolo più forte allo sviluppo della farmacovigilanza, come sorveglianza sistematica dei medicinali prima e dopo la commercializzazione e l'identificazione delle reazioni avverse da farmaci (ADR), si fa storicamente risalire al "disastro della talidomide", un sedativo-ipnotico immesso sul mercato nel 1957 in Germania e in numerosi altri Paesi europei ed extraeuropei, ma non negli Stati Uniti. Il medicinale venne ritirato nel 1961, dopo aver provocato gravi malformazioni dovute ad un incompleto sviluppo degli arti (focomelia) in circa 10.000 bambini nati da donne che avevano assunto il farmaco in gravidanza.

La crescente sensibilizzazione alla problematica del danno da farmaci ha portato nel 1968 all'istituzione, da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, del *Program on International Drug Monitoring* (attualmente con sede in Svezia, a Uppsala) con lo scopo di centralizzare i dati mondiali sulle ADR, sistema al quale l'Italia ha aderito nel 1975.

Nel nostro Paese la farmacovigilanza ha avuto un ampio sviluppo soprattutto negli ultimi dieci anni, sia grazie all'attività di gruppi collaborativi interregionali di ricerca in farmacovigilanza e farmacoepidemiologia (come il Gruppo

Interregionale di Farmacovigilanza – GIF – e il Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia – GISED), sia con la creazione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, che raccoglie tutte le segnalazioni spontanee del territorio nazionale dal 2000, ma anche con la creazione delle strutture regionali di Farmacovigilanza.

Numerosi sono i danni associati ai farmaci conosciuti attraverso la segnalazione spontanea, alcuni dei quali hanno portato a un giudizio sfavorevole del rapporto rischio-beneficio e al ritiro dal commercio del medicamento, come è accaduto ad esempio per triazolam per depressione e amnesia (1991), terfenadina per aritmie ventricolari (1997), cerivastatina per rhabdmiolisi (2001), rofecoxib per tossicità cardiovascolare (2004), rimonabant per gravi effetti psichiatrici (2009).

Nel corso di questi ultimi anni la farmacovigilanza si sta profondamente modificando: dall'ambito di disciplina "passiva", che interviene quando si identificano reazioni avverse, sta evolvendo verso una dimensione "proattiva", finalizzata all'identificazione, sulla base di tutti i dati disponibili, dei fattori di rischio di ogni farmaco per interventi preventivi, come studi sulla sicurezza post-marketing e interventi educativi verso medici e pazienti.

Le misure adottate sono contenute nei piani di gestione dei rischi (*Risk Management Plan*, RMP) che attualmente accompagnano ogni nuovo farmaco o possono essere richiesti quando nuovi problemi di sicurezza vengano identificati in farmaci già in commercio. L'atteggiamento di "attesa" dell'evento dannoso viene progressivamente sostituito dall'azione: prevedere o cogliere all'inizio la comparsa di eventi avversi e adottare tempestivamente provvedimenti efficaci a salvaguardia della salute pubblica. Queste attività comportano anche una corretta gestione e comunicazione del rischio

agli operatori sanitari e alla popolazione generale attraverso adeguate modalità (schede tecniche dei medicinali aggiornate, *Dear Doctor Letter*, bollettini di farmacovigilanza, ecc.).

L'evoluzione della farmacovigilanza negli anni è avvenuta sia attraverso un potenziamento quali-quantitativo della segnalazione spontanea, sia mediante il coinvolgimento attivo dei professionisti e dei pazienti nel sistema (ad esempio con i Bandi per la ricerca indipendente e i progetti regionali di farmacovigilanza attiva promossi dall'AIFA), l'affinamento dei metodi di ricerca del segnale e della sua comunicazione agli operatori sanitari, la realizzazione di studi di farmacoutilizzazione e di studi epidemiologici attraverso l'utilizzo di database amministrativi di popolazione.

Per poter svolgere queste funzioni, il sistema di farmacovigilanza necessita del supporto di adeguate informazioni, sia per numerosità che per qualità, in termini di completezza e coerenza. Oltre che dalla segnalazione spontanea, i dati vengono ricavati da differenti fonti, come i case report, la letteratura scientifica, i rapporti periodici di sicurezza delle industrie farmaceutiche sui medicinali di propria commercializzazione (PSUR), gli studi di farmacoepidemiologia.

Un'altra fonte introdotta dalla normativa europea nel 2005 è il *Risk Management Plan* (RMP), un piano di gestione del rischio che le aziende farmaceutiche sono tenute a presentare su richiesta delle Autorità Regolatorie all'atto dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nel quale si impegnano a effettuare attività di farmacovigilanza post-marketing (come l'identificazione dei rischi e degli strumenti per minimizzarne la comparsa).

In ambito ematologico numerose sono state le reazioni avverse identificate con i farmaci normalmente utilizzati. A ti-

tolo di esempio ricordiamo la aplasia pura della serie rossa da darbopoetina, le problematiche legate all'uso degli stimolatori della crescita leucocitaria nei donatori di midollo, il rischio di neoplasie da epoetine, la potenziale immunogenicità correlata ai prodotti biosimilari, il cui uso è destinato ad aumentare nei prossimi anni per il rapporto costo-efficacia favorevole. Particolare interesse clinico rivestono anche ADR conosciute e relativamente frequenti che possono tuttavia modificare l'esito della terapia nei pazienti oncoematologici generalmente già compromessi, come nel caso della neutropenia tardiva associata all'anticorpo monoclonale rituximab in pazienti sottoposti a trapianto midollare, chemioterapie intensive o radioterapia.

Il sempre più ampio coinvolgimento degli operatori sanitari in attività strutturate per la rilevazione e il monitoraggio delle ADR, come avviene nell'ambito dei progetti di farmacovigilanza attiva, è una delle più efficaci strategie di sviluppo del sistema di farmacovigilanza anche per gli anni futuri. L'ampliamento delle conoscenze consente infatti di identificare il meccanismo alla base delle ADR, di intervenire con appropriate misure preventive e, nel complesso, di favorire la ricerca specifica nelle aree terapeutiche soggette a maggior criticità, come nel settore oncoematologico.