

# La segnalazione spontanea e il suo percorso

La segnalazione spontanea è una comunicazione relativa all'insorgenza di una reazione avversa che si sospetta si sia verificata dopo l'assunzione di un farmaco. È uno strumento semplice, pratico ed economico applicabile a tutte le tipologie di pazienti e a tutti i farmaci, che consente di rilevare potenziali segnali di allarme.

È uno strumento a disposizione dei medici e dei farmacisti, per i farmaci senza obbligo di prescrizione, da utilizzare nella quotidiana gestione dei farmaci.

Non esistono criteri standard per definire quante segnalazioni sono necessarie per generare un segnale. Nel processo di valutazione vanno considerate diverse variabili:

1	2	3	4	5	6		
INIZIALI DEL PAZIENTE	ETÀ	SESSO	DATA D'INSORGENZA DELLA REAZIONE	ORIGINE ETNICA	CODICE MINISTERO SALUTE		
7 DESCRIZIONE DELLE REAZIONI ED EVENTUALE DIAGNOSI*				8 GRAVITÀ DELLA REAZIONE MORTE <input type="checkbox"/> HA PROVOCATO O HA PROLUNGATO L'OSPEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> HA PROVOCATO INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO LA VITA DEL PAZIENTE <input type="checkbox"/>			
9 ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI				10 ESITO: RISOLTA <input type="checkbox"/> RISOLTA CON POSTUMI <input type="checkbox"/> PERSISTENTE <input type="checkbox"/> MORTE: DOVUTA ALLA REAZIONE AVVERSA <input type="checkbox"/> IL FARMACO POTREBBE AVER CONTRIBUTITO <input type="checkbox"/> NON DOVUTA AL FARMACO <input type="checkbox"/> SCONOSCIUTO <input type="checkbox"/>			
11 SPECIFICARE SE LA REAZIONE È PREVISTA NEL FOGLIO ILLUSTRATIVO SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA FARMACO E REAZIONE				13 LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE DEL FARMACO? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
INFORMAZIONI SUL FARMACO							
12 FARMACO (I) SOSPETTO (I) NOME SPECIALITÀ MEDICINALE (*) A) B) C) *NEL CASO DI PRODOTTI BIOLOGICI INDICARE IL NUMERO DEL LOTTO				17 RIPRESA DEL FARMACO SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> RICOMPARSA DEI SINTOMI SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
14 DOSAGGIO GIORNALIERO (I) A) B) C)	15 IN VIA DI SOMMINISTRAZIONE A) B) C)	16 DURATA DELLA TERAPIA DAL AL A) B) C)	18 INDICAZIONI PER CUI IL FARMACO È STATO USATO				
19 FARMACO (I) CONCOMITANTE (I) E DATA (E) DI SOMMINISTRAZIONE							
20 CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI				21 LA SCHEDA È STATA INVIATA ALLA: AZIENDA PROD. <input type="checkbox"/> USL <input type="checkbox"/> DIR SANITARIA <input type="checkbox"/> MINISTERO DELLA SALUTE <input type="checkbox"/>			
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE							
22 FONTE: MEDICO DI BASE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> SPECIALISTA <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/>				23 NORME ED INDIRIZZO DEL MEDICO O FARMACISTA - NUMERO ISCRIZIONE ORDINE PROFESSIONALE - PROVINCIA			
24 DATA DI COMPILAZIONE				25 FIRMA			
26 CODICE USL				27 FIRMA RESPONSABILE			

Paziente e data di insorgenza

Gravità

Reazione

Esito

Farmaco sospetto

Farmaci concomitanti

Condizioni predisponenti

Fonte e segnalatore

- la qualità dell'informazione,
- le caratteristiche della reazione, in particolare la gravità e la prevedibilità,
- le caratteristiche del farmaco.

I principali svantaggi della segnalazione spontanea sono legati al fenomeno dell'*under-reporting*, alla variabile qualità del dato segnalato e alla mancanza di informazione sull'esposizione al farmaco.

In particolare per quanto riguarda l'*under-reporting*, fenomeno comune a qualsiasi paese, va tenuto presente che in Italia la scheda di segnalazione è stata spesso (e lo è ancora) considerata solo come un modulo da compilare per assolvere ad un compito burocratico avulso da qualsiasi contenuto tecnico-scientifico e da qualunque effetto pratico. A questa considerazione si aggiunge la scarsa diffusione culturale della farmacovigilanza (FV) in generale, uno scarso coinvolgimento degli operatori e, non ultima, un'idea confusa di cosa, come e quando segnalare una reazione avversa (ADR, dall'inglese *Adverse Drug Reactions*).

### Quali reazioni segnalare?

Al momento tutte quelle che si sospetta siano state causate da un farmaco indipendentemente dalla gravità e dalla prevedibilità della stessa, sulla base delle informazioni presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. L'attuale obbligo di segnalare tutte le reazioni, incluse quelle note e non gravi, per tutti i medicinali, di fatto porta solo un onere in più ai segnalatori e nessuna ulteriore conoscenza al profilo di sicurezza del farmaco. È stata pertanto presentata una proposta di modifica della legge in vigore che, per quanto riguarda la tipologia di ADR, prevede che vengano segnalate solo le gravi e/o inattese, riservando la segnalazione di tutte le ADR solo ai vaccini ed ad alcuni farmaci di recente introduzione sul mercato.

### Quando segnalare?

Ogni volta che si sospetti che il farmaco usato possa aver causato un effetto non voluto, tenendo presente che non è richiesta mai la certezza: va infatti segnalato il sospetto che dovrebbe insorgere quando esiste una plausibile associazione temporale, quando non ci sono spiegazioni alternative valide, quando il meccanismo d'azione del

farmaco, o di altri farmaci alla stessa classe, può giustificare la reazione, e infine quando, sospendendo la somministrazione, la reazione migliora o scompare.

### Come segnalare?

La segnalazione viene effettuata mediante la scheda descritta a pagina 24 ed allegata in fondo al fascicolo, da trasmettere al responsabile di FV della struttura di appartenenza Asl, AO o IRCCS.

Tre sono le fasi iniziali della segnalazione, dal momento in cui una ADR viene osservata: compilazione, validazione, inserimento.

### Compilazione

Il primo passo della segnalazione è costituito dalla corretta compilazione della scheda. La qualità dell'informazione è determinata dalla congruità dei dati, dalla loro completezza e dalla precisione con cui sono riportati. Gli elementi minimi necessari per effettuare una segnalazione sono quattro: un paziente identificabile (anche se solo con le iniziali e l'età), una reazione, un farmaco ed un segnalatore; e tuttavia queste informazioni non sono ancora sufficienti per consentire una valutazione del nesso di causalità tra farmaco e reazione. A questo scopo è necessario acquisire gli ulteriori elementi previsti dalla scheda di segnalazione: nonostante la distinzione tra campi obbligatori e facoltativi, in realtà ogni sezione della scheda ha una sua ragion d'essere e pertanto dovrebbe essere adeguatamente compilata.

Una scheda incompleta, infatti, non consente di valutare il nesso di causalità tra farmaco e reazione; e indipendentemente dall'algoritmo che verrà usato non si può fare a meno di conoscere la relazione temporale, eventuali spiegazioni alternative, sia per quanto riguarda le condizioni cliniche che per quanto riguarda l'utilizzo di altri prodotti, e cosa ha determinato la sospensione del farmaco ritenuto sospetto.

Vengono di seguito riportate alcune motivazioni relative all'esistenza dei diversi campi che dovrebbero essere tenute in considerazione durante la compilazione:

**Paziente e data di insorgenza:** i dati di questa sezione sono importanti per l'identificazione

del caso, insieme alle informazioni su farmaco e reazione; inoltre la data di insorgenza della reazione unitamente alle date di inizio e fine terapia sono indispensabili perché consentono di stabilire la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e ADR.

**Reazione:** in questa sezione oltre alla descrizione della reazione è prevista anche la sua diagnosi ed i risultati di eventuali accertamenti diagnostici. È opportuno che tale descrizione avvenga nel modo più chiaro e meno fantasioso possibile, considerato che la descrizione dovrà poi essere interpretata e codificata da un altro operatore all'atto dell'inserimento della scheda in banca dati.

**Gravità:** le segnalazioni di ADR hanno un proprio peso in relazione alla gravità del danno provocato; va ricordato che il criterio di "gravità" non è stabilito su base soggettiva, per cui non hanno senso le affermazioni "media gravità" o "gravità moderata", ecc. Una reazione è grave se:

- è fatale;
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione;
- ha provocato invalidità grave o permanente;
- ha messo in pericolo la vita del paziente.

Sono da considerare gravi anche le anomalie congenite e i difetti alla nascita in neonati le cui madri avevano assunto i farmaci sospetti in gravidanza.

**Esito:** analogamente alla gravità è importante riportare l'esito della reazione facendo attenzione alle affermazioni relative all'esito "morte": frasi come "il farmaco può aver contribuito" oppure "non vi è relazione con il farmaco" sono relative ai casi fatali.

**Farmaco sospetto:** spesso viene indicato solo il principio attivo e non la specialità e analogamente viene riferita l'unità posologica ma non la posologia (ad es. 1 cpr che per quel farmaco potrebbe essere da 250, 500 o 1000 mg). In questa sezione è importante fornire anche le informazioni relative all'eventuale miglioramento della ADR dopo la sospensione del farmaco e, quando disponibile, anche il dato su rechallenge.

Non va tralasciata l'indicazione terapeutica per la quale il farmaco è stato assunto, da tale indicazione potrebbero emergere spiegazioni alternative all'insorgenza della reazione osservata che potrebbe essere in realtà un aspetto della patologia trattata (ad esempio ADR da Iariam). Anche le indicazioni vanno riportate nel modo più preciso possibile tenendo presente la classificazione internazionale delle malattie (International Classification of Diseases - ICD-9).

**Condizioni predisponenti:** pur non rientrando nell'obbligatorietà dei campi, la disponibilità di queste informazioni consente di accertare la presenza o meno di cause alternative al farmaco nel determinare la reazione avversa.

**Farmaci concomitanti:** l'informazione circa eventuali farmaci concomitanti va acquisita soprattutto in relazione alle possibili interazioni; in questa sezione andrebbero riportate anche le possibili interazioni con integratori alimentari, prodotti erboristici, ecc.

**Fonte e segnalatore:** il segnalatore deve essere chiaramente identificabile, anche se i suoi dati sono tutelati, in primo luogo perché spesso c'è la necessità di contattare il segnalatore per chiarimenti o follow-up. Non sono accettabili schede anonime.

Una volta compilata, la segnalazione va inviata alla Asl oppure alla Direzione sanitaria a seconda dell'ambito lavorativo del segnalatore. Segue a questo punto una fase di validazione della scheda da parte del responsabile di FV della struttura sanitaria.

### Validazione

Il responsabile di FV controlla la segnalazione ricevuta, la congruità dei dati, la completezza delle informazioni e nei casi necessari contatta direttamente il segnalatore al fine di acquisire gli elementi mancanti e le relazioni cliniche nei casi gravi e/o fatali.

### Inserimento in banca dati

Tutte le segnalazioni di sospette ADR sono inserite nella Banca Dati Nazionale di Farmacovigilanza o direttamente dalle Asl e dalle strutture ospedaliere accreditate tramite la Rete Nazionale, oppure a cura del Ministero della Salute nel caso che queste pervengano come schede cartacee.

Le informazioni relative ad ogni singola segnalazione sono raggruppate in 7 insiemi di dati distinti, così strutturati:

- **Paziente** – Dati anagrafici del paziente e data di insorgenza della reazione.
- **Reazione avversa** – Descrizione, gravità ed esito della ADR. È previsto l'inserimento fino ad un massimo di 6 eventi avversi. Tutti gli eventi sono codificati secondo i "preferred terms" della World Health Organization - Adverse Reaction Terminology (WHO-ART). Le segnalazioni di sospette ADR sono classificate come gravi e non gravi, intendendo per gravi quelle che sono state associate ad un decesso, ad una ospedalizzazione, ad un prolungamento di una ospedalizzazione, ad una

invalidità grave o permanente, o a condizioni che comunque possono aver messo in pericolo la vita del paziente.

- **Specialità Medicinali/Principi Attivi sospetti** – In questo insieme di dati (nel quale è possibile inserire fino a 3 farmaci o principi attivi sospetti) vengono inserite tutte le informazioni relative alle modalità di uso delle sostanze sospette: numero del lotto, dosaggi, via di somministrazione, data di inizio e di fine della terapia, ed altre informazioni sulla possibile relazione tra farmaco ed evento (se la reazione è prevista nel foglio illustrativo, se c'è stato un miglioramento dopo la sospensione del farmaco, ecc.).
- **Specialità Medicinali/Principi Attivi concomitanti** – È possibile inserire, per un massimo di 6 farmaci o principi attivi concomitanti, i dati relativi alla data di inizio e di fine terapia e l'indicazione terapeutica per cui il farmaco è stato preso (codificata secondo il sistema ICD-9).
- **Condizioni concomitanti e predisponenti** – È possibile inserire fino a 6 condizioni concomitanti/predisponenti, codificate secondo il sistema ICD-9, insieme ad un eventuale commento del valutatore.
- **Segnalatore** – Data di compilazione, fonte della segnalazione (ospedaliera, medicina ge-


nerale, ecc.), segnalatore, Asl di appartenenza.

- **Follow-up** – In questo insieme è possibile inserire un breve testo contenente informazioni relative agli esiti delle ADR gravi.

Tutti i farmaci inclusi nelle segnalazioni sono classificati secondo la Anatomical Therapeutic Chemical classification (ATC).

Tutti gli eventi sono codificati secondo il sistema WHO-ART. In prospettiva, per consentire un allineamento con i sistemi europei, è prevista l'adozione del sistema di classificazione MedDRA.

Le segnalazioni di ADR gravi, relative a farmaci registrati con procedura europea centralizzata presso l'EMA e inserite nella Banca Dati Nazionale di Farmacovigilanza, sono regolarmente trasmesse, ogni 15 giorni, al sistema Eudra Vigilance della Banca Dati Europea delle segnalazioni di ADR.

Il percorso della segnalazione non termina con l'inserimento in banca dati, la scheda può infatti ancora essere modificata o aggiornata in base alle notizie di follow-up, ma, a parte queste specifiche operazioni, dall'inserimento in poi la segnalazione subisce dei processi di valutazione per quanto riguarda l'attribuzione del nesso causale nel singolo caso, nonché processi di analisi e di elaborazione su dati aggregati destinati a evidenziare possibili segnali di allarme. 

## a proposito di...

**Generici**, si segnala che il TAR del Lazio, con sentenza n. 12925/02 del 11/07/2002, ha respinto il ricorso della ditta Bayer relativamente all'inserimento di Adalat Crono® nella lista dei generici. Confermando quanto già espresso nella sentenza n. 3145/02 dell'11/7/2002, il TAR ha riaffermato che la copertura brevettuale si riferisce al brevetto di prodotto (principio attivo) e non al brevetto di processo (sali, complessi, differenti modalità produttive). Di conseguenza, risulta pienamente legittima la decisione della Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza di inserire Adalat Crono® nella lista dei generici, con prezzo di rimborso pari a quanto riportato sul sito del Ministero della Salute (v. <http://www.ministerosalute.it/medicinali/generici/generici.jsp>).