

Sicurezza e qualità farmaceutica

Nel XIX secolo i farmaci non di rado causano eventi collaterali senza assunzione di responsabilità o consapevolezza della collettività. Succede intorno al 1830, quando a Coventry si acquistano ogni settimana circa 38 litri di Cordiale Godfrey, prodotto da banco a base di oppio, di ampio uso pediatrico: si tratta di 12.000 dosi, un ciclo di terapia per almeno 3.000 bambini. Ma nel 1843 il Cordiale va sotto inchiesta per un clamoroso abuso su minori: un solo farmacista di Nottingham prepara e vende, in un anno, tre tonnellate di sciroppo, oltre tre milioni di dosi ed emerge che ogni farmacia in media vende in un anno, in varie forme, 90 kg di oppio, pari a 9 kg di eroina estraibile. L'ago ipodermico nel 1853, inoltre, fa dilagare gli oppioidi in vena, con effetti positivi tra i feriti in guerra e negativi tra i tossicodipendenti. In pochi decenni, evolve l'atteggiamento sociale nei confronti del farmaco. Prendiamo alcuni casi.

◆ Il caso Elisir di sulfonilamide. Nel 1937 in pochi giorni 107 persone muoiono negli Usa per l'Elisir di sulfonilamide il cui glicole propilenico uccide in nove giorni. La *Food and drug administration* (Fda), informata quasi per caso, rileva l'assenza di sperimentazione preventiva sul farmaco. L'industria, però, non ha violato la legge poiché la sperimentazione non è obbligatoria. Fda ordina il ritiro di oltre 1.300 confezioni: è la prima grande operazione di ritiro di un farmaco da un mercato nazionale. Il direttore dell'Fda accu-



Confezioni di Elisir di sulfonilamide

sa il produttore di falsa denominazione e dimostra che l'elisir non ha alcol, come indica l'etichetta. Nel 1938 Roosevelt vara la riforma dell'Fda, fatta in soli sei mesi: l'Agenzia deve certificare la sperimentazione di ogni farmaco e le aziende sono più responsabilizzate su quanto producono e vendono.

◆ Un altro rafforzamento dei presidi di salute pubblica si ha nel 1948 con la fondazione, opera di ventisei Stati, Italia compresa, dell'Organizzazione mondiale della sanità, che concorre a tutelare la salute, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo.

Estratto della relazione tenuta dall'autore al congresso di Trento dell'Accademia di storia della farmacia

DI RAIMONDO VILLANO

◆ Il caso Talidomide, tranquillante per gestanti, che nel 1956 causa un parto di bambino focomelico, privo di arti sviluppati. Nel 1962, quando ormai i casi sono migliaia, il farmaco viene ritirato dal commercio e si giunge alla revisione dell'Fda e del commercio dei farmaci: l'atto legislativo chiede ai produttori prove sui farmaci sia di sicurezza sia di efficacia, con specifici test.

◆ I casi di confezioni vulnerabili. Negli anni Sessanta del secolo scorso muoiono ogni anno circa 11.000 bambini in Usa per overdose accidentale di aspirina pediatrica. Le bottiglie di plastica contenenti le capsule vengono aperte con troppa facilità e i bambini mangiano compresse credendole caramelle.

Il governo impone scatole che almeno quattro bimbi su cinque non aprano in meno di dieci minuti e che nove adulti su dieci aprano e richiudano in poco tempo. Nasce il tappo a vite e nel 1973 gli avvelenati calano del 70 per cento. Ma nel 1982 a Chicago muoiono sette persone per il farmaco da banco Tylenol, sollevando forti timori sulla sicurez-



La sede dell'Organizzazione mondiale della sanità a Ginevra

za farmaceutica. Si scopre che il medicinale di una farmacia è stato corretto con cianuro. Johnson & Johnson ritira 31 milioni di scatole e introduce un rivoluzionario imballaggio: il sigillo di garanzia, segnale di manomissione e pericolo (tappo in cellophane e sigillo metallico, non richiudibile se aperto, e scatola incollata).

EVOLUZIONI

Consideriamo, poi, altre evoluzioni: una di indirizzo istituzionale a favore del fruitore di farmaci; e un'altra qualitativa della produzione di medicinali.

Nel 1975 il *Millis Report* sulle prospettive della farmacia rileva discontinuità tra «generazione di conoscenze sui farmaci e sue applicazioni in uso clinico» per mancanza di collegamento tra l'industria, che fa ricerca e produce farmaci,

e il governo, che regola l'uso dei farmaci ma non orienta culturalmente il medico. I farmacisti appaiono come una terza forza comunicante tra le due e la farmacia, «sistema erogatore di servizio mediante conoscenza dei farmaci e loro effetti»: la direttrice di sviluppo di tale forza indica l'istituzione del farmacista clinico, dedito non al farmaco ma «al paziente che ne fa uso». L'industria farmaceutica, poi, evolve con l'obiettivo strategico del “sistema qualità” per avere, con personale responsabilizzato, farmaci di altissimo livello validando parametri di processi produttivi che, se critici, sono con precisione identificati e monitorati. Tale logica incide sul business al punto che la competizione tra aziende è proprio sul livello di qualità dei prodotti. Tra le azioni e gli indirizzi degli ultimi decenni sulla sicurezza dei farmaci,

vigilanza, controllo, valutazione e comunicazione sono riconosciute attinenti alla salute pubblica, con implicazioni dipendenti da integrità e responsabilità di ogni parte in causa. Si giunge a ritenere che standard altamente scientifici, etici, professionali e un codice morale siano basilari e che la valutazione su rischi e benefici vada conosciuta e spiegata. Aumenta l'attenzione su alcuni temi: difetti comunicativi; distinzione tra fatti, ipotesi e speculazioni; educazione all'uso dei farmaci e comprensione dei dati di sicurezza; valutazione e comprensione del rischio-benefico; maggiore trasparenza con idonee leggi; condivisione dei dati di farmacovigilanza.

Per la vigilanza più strettamente correlata al farmacista, si considera che si usano molti farmaci di libera vendita senza consulto medico e il farmacista è

l'unica figura professionale sanitaria di riferimento per le informazioni non riferite ai medici. Però, molti farmacisti sono poco preparati e l'informazione che giunge loro spesso va perduta. Molti farmacisti ospedalieri, poi, non sono a sufficienza integrati nella farmacovigilanza, benché esperti di “segnali” farmaceutici. Vi è, poi, l'aumento di farmaci falsi o contraffatti negli ultimi decenni del Novecento. Tra i vari incidenti, nel 1996 un vaccino falso in Nigeria uccide 2.500 persone e ad Haiti uno sciroppo di paracetamolo contraffatto uccide 72 bambini con l'eccipiente tossico e potente antigelo glicol dietilenico anziché glicol propileno. La contraffazione è crimine grave: oltre che dannoso per il produttore è problema di salute pubblica che fa perdere credibilità all'intero sistema. I maggiori produttori illegali di farmaci sono in Cina, India, Russia, Ucraina: il traffico sarebbe gestito dal crimine organizzato transnazionale. Nessuno ne conosce la portata: si stima un 10 per cento dei farmaci contraffatto nel mondo (in alcuni Paesi si tocca il 50 per cento), un business annuo di decine di miliardi di dollari. Il falso colpisce farmaci sia di consumo alto (antibiotici, vaccini, atorvastatina, sildenafil, tadalafil) sia limitato (ormoni somatotropi), con rischi di inserimento nel canale di farmacia e ospedale.

Nel contrasto ai falsi si ricorre alla tecnologia, benché non sempre con unanimi consensi. Nel 2006 a Roma - nel corso di una conferenza promossa da Oms, Aifa e vari Governi - si vara la *task force* internazionale anticontraffazione Impact, composta da istituzioni governative. Nel 2007 nasce Impact-Italia, con esperti di Aifa, Nas, Istituto superiore di sanità e ministero della Salute. In Italia si attivano provvedimenti spesso in collaborazione con la filiera del farmaco, tra i quali il Decreto 15 luglio 2004 del ministero della Salute su tracciabilità dei farmaci con bollino di verifica d'autenticità di prodotto e percorso dal produttore sino a farmacie, ospedali e Asl. Nel periodo 2000-2006 i Nas sequestrano oltre un milione di scatole di farmaci contraffatti o non conformi di reti non controllate. Il *Pharmaceutical*

Security Institute riferisce che nel 2007 sono aumentati del 24 per cento i sequestri di farmaci contraffatti nel mondo, tre i miliardi di dollari confiscati in 99 Paesi. Anche i produttori si difendono, come Sanofi-Aventis che nel 2008 apre il nuovo laboratorio anticontraffazione e adotta codici a barre 2D.

Nei primi anni Novanta appare il fenomeno dell'*e-pharmacy* e i siti on line in breve sono oltre 11.000, secondo l'Fda, che apre un centro investigativo ad hoc; l'*e-pharmacy* è pratico, discreto, economico e assortito ma è in violazione di *privacy*, buona fabbricazione-conservazione-trasporto ed è contestato per frodi. I siti fuorilegge fanno acquistare senza ricetta quasi tutti i farmaci e per le autorità sono «l'angolo buio del mercato sanitario». Nel 1998 il comitato esecutivo del Raggruppamento farmaceutico dell'Unione europea (Pgeu), presieduto da Giacomo Leopardi, denuncia al Parlamento Ue che l'*e-commerce* lede ogni direttiva, con gravi rischi per la salute. Nello stesso anno la catena di drugstore Wallgreen Co. ricava dall'*e-pharmacy* oltre sei milioni di dollari. Nel 1999 nascono i *drugstore* on line come ampio fenomeno organizzato. Altri siti operano in clandestinità o illegalità varia. Un'indagine Comscore, però, indica che i visitatori di *e-pharmacy* crescono con tassi tra 15 e 36 per cento annuo: un fenomeno imponente. Nel 1999 Clinton vara più severe sanzioni per i siti illegali e più poteri di controllo e risorse all'Fda. Nel 2006 impressiona su internet la raccolta di informazioni su salute o farmaci: in Italia il *web* è la prima fonte di informazione sanitaria per oltre venti milioni di internauti e principale fonte di ricerca di informazioni mediche.

Il problema di sicurezza e qualità del farmaco in *e-business* è ormai rilevante. In fase pionieristica autorità e legislatori di solito non optano per un contrasto del mercato ma elevano vigilanza e rigore normativo. Così, nel 2007 il Consiglio d'Europa vara la Risoluzione *Res AP 2007/2* sulla buona pratica distributiva di farmaci per corrispondenza. Attualmente in Italia tale pratica non è disciplinata e non può ritenersi

consentita. Peraltro, l'articolo 34 del nuovo Codice deontologico del farmacista, così come previsto dal vecchio articolo 25, vieta la vendita di farmaci on line. Il Consiglio federale, però, dà solo un indirizzo per la sicurezza dei cittadini, non legifera come gli organi Ue ma raccomanda e si concentra su distribuzione, informazione e consigli ai pazienti, esclusione da vendita per corrispondenza di farmaci delicati, gestione di ricette in vendite per corrispondenza. Vi è poi l'*e-business* del farmaco contraffatto: secondo il Forum mondiale anticontraffazione del 2008, il 62 per cento dei farmaci on line è contraffatto o privo di standard.

In *e-commerce* vi sono farmaci richiestissimi, come il Viagra: un'indagine Pfizer 2011 indica che l'80 per cento di siti lo vende contraffatto con solo il 30-35 per cento di sildenafil. Pfizer, quindi, nel maggio scorso corre ai ripari e ne vara l'acquisto on line con ricetta medica, piattaforma garantita, vetture Cvs/pharmacy; le prime tre compresse in omaggio al primo acquisto e 30 per cento di sconto al secondo acquisto. L'obiettivo è frenare la vendita illegale del farmaco; ma emerge anche l'intenzione di estendere le vendite ad altri prodotti, e non si esclude che l'esempio faccia proseliti.

CONCLUSIONI

La storia del farmaco, tra le più alte sintesi del progresso umano, consola ma induce a diffidare di chi ne sottovaluta criticità e rischi. Non è difficile, però, constatare che scienza e tecnica vere sono benefiche e uniscono gli uomini, nonostante l'insidia d'affievolimento di talune identità in deroga ad antiche aeree regole del “giusto” e del “mezzo”. Scienza e arte farmaceutiche non sono separabili dalle conseguenze etiche di ciò che realizza: tali attività antropiche per antonomasia (possono guarire o ferire) implicano il coinvolgimento pieno nel dibattito etico con il resto della società, anche *aborto collo*. Di certo nei decenni considerati emergono aspetti critici di cultura e identità che sono propri dell'Occidente, e talune contraddizioni e criticità si sono riflesse anche nella farmaceutica.