

## Riflessioni sulla proposta dell'Unione europea di riforma della legislazione sui medicinali per uso umano nella prospettiva della qualità e sicurezza delle cure

Silvio Brusaferrò\*

**SOMMARIO:** 1. Un ruolo crescente dell'UE nella sanità pubblica. – 2. Politiche del farmaco e sicurezza delle cure. – 3. Uso del farmaco e *patient safety*. – 4. Invecchiamento, poli-patologia e poli-farmaco terapia. – 5. Conclusioni.

### 1. Un ruolo crescente dell'UE nella sanità pubblica

Il ruolo dell'Unione Europea (UE) nel campo della salute e della Sanità Pubblica (Public Health) nel corso di questi ultimi anni, caratterizzati dalla esperienza della pandemia da SARS-CoV-2, è significativamente evoluto.

Ne sono esempi recenti i provvedimenti per la risposta alle emergenze sanitarie come il regolamento 2022/2371 del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero (1), il rafforzamento delle agenzie come lo European Center for Disease prevention and Control (ECDC) e la European Medicine Agency (EMA), l'istituzione dell'Autorità per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie HERA (Health Emergency Preparedness and Response)

---

\* Già Presidente dell'Istituto superiore di sanità. Ordinario di Igiene nell'Università di Udine.

Allargando la prospettiva, lo stesso programma EU4Health 2021-27 (2) adottato in risposta alla pandemia COVID-19 rende evidente l'importanza attribuita dall'UE al tema salute. La messa a disposizione di 5,3 miliardi di euro nel periodo considerato, i molteplici ed articolati obiettivi di Sanità Pubblica che toccano non solo la preparazione alle emergenze ma anche la promozione della salute e la prevenzione, i sistemi sanitari e i professionisti della salute oltre alla trasformazione digitale incrociandosi con la Missione specifica di lotta al Cancro (3) rappresentano infatti un insieme di strumenti a forte impatto sui sistemi sanitari.

La riforma della legislazione (Direttiva e Regolamento) sui medicinali per uso umano che ha ricevuto la prima approvazione da parte del Parlamento Europeo (4) è un ulteriore esempio delle ricadute.

A fronte della necessità di adeguare normative pre-esistenti ad un contesto in rapida evoluzione ed agli scenari post-pandemici, gli strumenti proposti dalla riforma mirano a garantire disponibilità ed accessibilità di medicinali per uso umano sicuri, efficaci e di qualità ed allo stesso tempo a incentivare l'innovazione attraverso lo sviluppo di nuovi prodotti capaci di intercettare patologie e bisogni che oggi non trovano risposta (ad esempio nel caso delle malattie rare) o ne trovano di parziali, con una particolare attenzione alla ricerca, sviluppo e produzione di nuovi farmaci in grado di contrastare il crescente fenomeno dell'Anti Microbico Resistenza (AMR).

Questo contributo, declinato in una prospettiva di Sanità Pubblica, si propone di sottolineare: l'importanza dei collegamenti tra gli strumenti della riforma relativa ai medicinali per uso umano e quelli dei programmi focalizzati su qualità e sicurezza delle cure già in essere nella UE; la significativa trasformazione del quadro demografico ed epidemiologico in essere nei Paesi della UE; spunti per la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci finalizzati a rispondere alla domanda di salute emergente, garantendo nel contempo le migliori sicurezza e qualità possibili nei servizi sanitari alla luce delle attuali evidenze scientifiche e delle buone pratiche disponibili.

## 2. Politiche del farmaco e sicurezza delle cure

L'attenzione dei sistemi sanitari al tema della sicurezza delle cure trova un momento iniziale di riferimento all'inizio di questo secolo con la pubblicazione del rapporto "To Err is Human" (5). A partire da questo documento, a livello globale, l'impatto dei possibili errori nei diversi contesti assistenziali trova ampia risonanza e riconoscimento. La dimensione rilevante del fenomeno in termini di danno biologico, sofferenza, costi e la prevenibilità per una parte significativa degli eventi avversi, hanno rappresentato e rappresentano elementi chiave per la rapida adozione di raccomandazioni e standard organizzativi e comportamentali a diversi livelli nei sistemi sanitari (6).

Molteplici iniziative e programmi sono state intraprese da livello globale, europeo e nazionale per prevenire e controllare questo fenomeno. Tanto da portare all'istituzione, il 17 settembre di ogni anno, della giornata mondiale della sicurezza delle cure da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Non è questa la sede per trattare nel dettaglio di questa ampia e complessa tematica per la quale si rimanda ai siti specifici dell'OMS (7) e del Ministero della Salute (8). E' invece rilevante ricordare e sottolineare come l'UE con una specifica raccomandazione del Consiglio del 9 giugno 2009 sulla "*patient safety*" inclusa la prevenzione e controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA) (9) abbia dato precise indicazioni per affrontare in maniera omogenea la tematica nei diversi Stati membri realizzando anche monitoraggi triennali periodici circa lo stato di avanzamento nell'applicazione degli stessi.

Nelle scorse settimane l'OMS ha pubblicato la carta dei diritti alla "*patient safety*", in italiano tradotta come "sicurezza delle cure", dove al punto quattro viene citato il diritto a disporre di prodotti medici sicuri e ad averne un uso sicuro e razionale (10).

Oggi il tema della sicurezza delle cure è considerato un pilastro portante nella valutazione dei sistemi sanitari e non a caso il binomio qualità e sicurezza delle cure è riportato in modo inscindibile e rappresenta uno degli elementi essenziali nei diversi strumenti disponibili per la valutazione della qualità (accreditamento, certificazione, eccetera...) come anche ben evidenziato da un lavoro congiunto dell'OECD e dell'Osservatorio Europeo per i sistemi sanitari Improving health care quality in Europe(11).

In questa prospettiva è rilevante ricordare come i processi di accreditamento di servizi sanitari stiano trovando progressivamente spazio attraverso alcune esperienze pilota esistenti e strutturate all'interno dell'Unione Europea. I riferimenti più immediati sono alle reti ERN delle malattie rare (*European Reference Network*) (9, 12, 16) e ai sistemi correlati alla risposta clinico assistenziale ad alcune tipologie di tumore a partire dal cancro alla mammella (13).

Queste reti che progressivamente si stanno articolando attraverso la definizione e misurazione di standard trovano, rispetto alla garanzia di qualità e sicurezza delle cure, dei requisiti essenziali misurati attraverso appropriati indicatori da rendere disponibili agli interessati che riguardano anche il tema dei trattamenti e della disponibilità ed uso dei farmaci. Quando si affrontano le politiche del farmaco le tematiche che più comunemente ed immediatamente vengono proposte all'attenzione sono quelle della dimostrata efficacia, della sicurezza nell'uso, dei requisiti e degli iter autorizzativi, della farmacovigilanza, della accessibilità oltre che della sostenibilità dei costi. Più difficilmente vengono declinati aspetti relativi alla sicurezza delle cure e della persona assistita ("*patient safety*") ed in particolare ai rischi di danno nel loro utilizzo sul campo e alle criticità nella compliance da parte degli utenti.

Le fasi di ricerca, sviluppo, approvazione, autorizzazione, commercializzazione e sorveglianza post marketing sono particolarmente focalizzate sul principio attivo e sui suoi effetti, sulle modalità di somministrazione, sulle indicazioni e controindicazioni, sugli eventi avversi e sull'accessibilità.

Almeno due elementi però oggi pongono come rilevante il tema della "*Patient safety*" nel settore del farmaco e del suo utilizzo sul campo. Il primo è legato al fatto che i possibili danni prevenibili legati all'uso del farmaco sono tra le priorità in termini di frequenza e gravità all'interno dei programmi per la sicurezza delle cure (14); il secondo va sotto il nome di polifarmaco-terapia ovvero della prescrizione di 5 o più farmaci contemporane-

amente che, in una parte significativa della popolazione soprattutto anziana, diventa iperpolifarmaco-terapia: ovvero la prescrizione contemporanea di 10 o più farmaci che si associa a rischi significativi di eventi avversi oltre che criticità nella corretta compliance (15). Tutto questo assume ulteriore importanza se si considera la possibilità, già esistente grazie a normative Europee quali la 24/2011 “*cross-border*”, di riconoscere tra paesi membri UE le rispettive prescrizioni di farmaci ponendo così la questione della sicurezza d’uso ad un livello sovranazionale (16).

Ambedue questi fenomeni, impattano in modo significativo sulla salute delle persone e sui costi dei sistemi sanitari e per essere prevenuti ed affrontati efficacemente richiedono uno sforzo di sistema: si possono prevenire in modo più efficace ed economico se vengono riconosciuti ed affrontati lungo tutta la filiera che porta alla messa a disposizione del farmaco e all’utilizzo da parte all’utente.

L’iter in corso della riforma sui farmaci per uso umano rappresenta un preziosa occasione per affrontare queste tematiche.

### 3. Uso del farmaco e *patient safety*

Si stima che gli errori nei processi sanitari colpiscano circa 1 paziente su 10, ma fortunatamente la gran parte di questi non comporta conseguenze per la salute. La stima più recente proposta dall’OMS relativa a errori prevenibili nell’uso dei farmaci è pari a 1 paziente su 20 e circa un quarto di questi errori comportano un danno classificato come severo o che pone a rischio la vita (6,14).

La stessa Raccomandazione del Consiglio del 2009 identifica chiaramente il rischio di eventi correlati all’uso di farmaci e la necessità della sua prevenzione (9).

Aspetti specifici di questo tipo di rischio sono stati identificati e raccomandazioni su come prevenirlo e controllarlo sono state prodotte a diversi livelli (17).

Si tratta quindi di una problematica estremamente rilevante studiata in molti suoi aspetti e che richiede continua attenzione per poter essere prevenuta.

Ai fini di questa riflessione vale la pena evidenziare alcuni dei rischi comunemente identificati e che possono beneficiare di una prevenzione se riportati e condivisi in tutta la filiera del farmaco.

Un primo esempio è quello dei farmaci cosiddetti LASA (*Look-Alike Sound- Alike medication*) (18). Si tratta di farmaci confezionati e nominati in maniera molto simile e tale da comportare il rischio di scambio tra di loro da parte degli operatori sanitari o dei pazienti. In questo caso le risposte attualmente messe appunto da parte delle organizzazioni sanitarie sono quelle di adottare procedure che prevedono una etichettatura supplementare, la segregazione del farmaco e così via. È però evidente che una attenzione e regolazione in fase di definizione e produzione del confezionamento potrebbe rappresentare una soluzione ideale e a bassissimo costo.

Un ulteriore fattore critico è rappresentato dalle forme di confezionamento dei diversi principi attivi che possono richiedere una preparazione intermedia per poter essere fruiti

dai pazienti stessi. Come esempio si può citare il tema dei forme farmaceutiche orali solide da non tritare (19). La triturazione infatti viene spesso utilizzata per popolazioni che possono avere delle limitazioni rispetto alle modalità di assunzione. È intuitivo come una riflessione iniziale rispetto alla catena di produzione e confezionamento che tenga conto della fruibilità per le diverse popolazioni può rappresentare un passo avanti nella prevenzione dei rischi ed in particolare rispetto alla compliance alla terapia prescritta.

#### 4. Invecchiamento, poli-patologia e poli-farmaco terapia

Tra le criticità riconosciute nell'ambito della sicurezza dell'uso del farmaco c'è il fenomeno definito poli-farmaco terapia ovvero la contemporanea prescrizione di 5 o più principi attivi in risposta alla compresenza di più patologie croniche insistenti in una persona (15). Questo fenomeno coinvolge particolarmente le persone ultra sessantacinquenni e portatrici di più patologie che oggi rappresentano una fascia di popolazione crescente non solo nel nostro Paese (15).

Si tratta di un fenomeno legato ad indicatori demografici positivi quali quelli dell'allungamento della attesa media di vita alla nascita che oggi in UE hanno raggiunto rispettivamente i valori di 83.2 aa per le donne e 77.5 aa per i maschi (in Italia nel 2023 rispettivamente 85.2 e 81.1) e di attesa di vita media priva di disabilità di 64.5 aa per le donne e 63.5 per i maschi. Anche l'attesa di vita media a 65 aa è in crescita in UE con valori di 21 anni per le donne e 17.4 anni per gli uomini. (20, 21)

Questa tendenza, sebbene caratterizzata da forti differenze tra Stati membri e tra maschi e femmine, indica come nei prossimi anni la quota di persone over 65 ma anche ultracentenarie (in Italia all'inizio 2024 l'ISTAT ha stimato la presenza di oltre 22.000 centenari (20)) crescerà significativamente ponendo il tema di approfondire meglio le conoscenze rispetto ai trattamenti farmacologici in queste fasce di età tradizionalmente raramente incluse nei trial clinici (22).

Collegato all'invecchiamento, ma anche agli stili di vita ed ad altri fattori di rischio, c'è il tema della crescente impatto della poli-patologia definita generalmente come la presenza di due o più patologie che una revisione sistematica recente ha stimato essere presente negli adulti over 65 aa con un range variabile da 4.8% al 93.1% in relazione ai diversi paesi e setting assistenziali cui si collega coerentemente una prevalenza di polifarmaco terapia variabile dal 2.6% all'86.6% (15).

La polifarmaco terapia allo stato attuale delle conoscenze e degli strumenti disponibili può risultare necessaria in soggetti poli-patologici laddove il beneficio del mantenere una buona qualità della vita superi i rischi collegati alla assunzione di molteplici farmaci.

La rilevanza del problema nella prospettiva di garantire la miglior qualità e sicurezza delle cure ha a che fare con più fenomeni tra i quali: i rischi legati alle interazioni tra i diversi principi attivi e tra principi attivi e patologia, la possibilità di garantire la corretta compliance rispetto all'assunzione di numerosi farmaci in molteplici momenti della giornata, ma anche il

rischio di aumentare il livello di fragilità, le cadute, gli scompensi e più in generale di dover ricorrere a strutture sanitarie con accessi ai pronti soccorsi ed a ricoveri (15).

Non a caso come risposta a questo fenomeno si sono sviluppati programmi di “Riconciliazione” e “Deprescribing” molto articolati e diversificati ed il tema di quando «de-prescrivere rimane sempre attuale nella letteratura» (23, 24)

L'insieme dei fenomeni dell'invecchiamento, della polipatologia e della polifarmaco terapia rappresenta nel presente e nel futuro una sfida rilevante per la salute delle persone e per la sostenibilità dei sistemi sanitari in Italia e nei Paesi della UE. Per poter supportare appropriatamente la messa a punto di una risposta il coinvolgimento e l'orientamento dell'intera filiera del farmaco per uso umano e dei suoi stakeholders rappresenta una necessità.

## 5. Conclusioni

L'attenzione dell'UE verso la sanità pubblica ha avuto una significativa accelerazione durante questi ultimi anni caratterizzati dalla pandemia COVID-19.

Il programma EU4Health in corso e previsto per il periodo 2021-27 pone positivamente l'accento su molteplici ed essenziali aspetti dei sistemi sanitari, oltre a quello della preparazione alle emergenze di salute transfrontaliere.

L'iter in corso per l'approvazione della riforma (Direttiva e Regolamento) del farmaco per uso umano rappresenta una preziosa occasione per affrontare anche alcune tematiche relative alla “*patient safety*” ed in particolare alla sicurezza nell'uso dei farmaci oggetto di campagne informative e di sensibilizzazione a livello mondiale. Per poter infatti prevenire e ridurre questi rischi è necessaria una condivisione ed una stretta collaborazione tra tutti gli attori .

L'evoluzione del quadro demografico (progressivo invecchiamento della popolazione) ed epidemiologico (incremento della polimorbosità) nell'UE, rende urgente promuovere e supportare specifici programmi di ricerca rispetto alla valutazione dell'efficacia, sicurezza e compliance dei principi attivi nelle fasce di età più avanzate che tradizionalmente non vengono incluse nei trial clinici richiesti a supporto nelle fasi di approvazione ed autorizzazione. Parimenti è ormai imprescindibile studiare ed approfondire l'impatto dei diversi principi attivi in relazione al genere ed in particolare a quello femminile.

La poli-morbosità e la correlata polifarmaco terapia pongono infine il problema della riduzione delle prescrizioni (“*deprescribing*”) e delle somministrazioni così da ridurre il rischio di interazione tra i farmaci stessi, favorire la compliance alle terapie prescritte e non ultimo, così contribuire alla sostenibilità dei sistemi sanitari.

L'auspicio è che si possa cogliere questa occasione per una sempre più forte integrazione a livello di UE e degli Stati Membri tra le molte tematiche e gli strumenti giuridici di indirizzo e governo della risposta, in questo caso farmacologica, per migliorare la salute, la qualità e sicurezza delle cure.

## Bibliografia

- 1) Unione Europea. Regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 23 novembre 2022 relativo alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 1082/2013/UE. Consultabile presso: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32022R2371>
- 2) Unione Europea. Regolamento (UE) 2021/522 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 24 marzo 2021 che istituisce un programma d'azione dell'Unione in materia di salute per il periodo 2021-2027 («programma UE per la salute») (EU4Health) e che abroga il regolamento (UE) n. 282/2014 . Consultabile presso: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=celex%3A32021R0522>
- 3) European Union. A cancer plan for Europe: Europe's Beating Cancer Plan. Consultabile presso: [https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe\\_en](https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe_en)
- 4) Unione Europea. Proposta di Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE. Consultabile presso: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A52023PC0192>
- 5) 11. Kohn LT, et al. To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
- 6) Slawomirski L, Klazinga N. The economics of patient safety: from analysis to action. OECD Health Working Papers (2022). 145. Consultabile presso: <https://dx.doi.org/10.1787/761f2da8-en>
- 7) World Health Organization. Patient Safety. Consultabile presso: <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety>
- 8) Ministero della Salute. Governo Clinico e Sicurezza delle cure. La sicurezza delle cure. Consultabile presso: <https://www.salute.gov.it/portale/sicurezzaCure/dettaglioContenuti-SicurezzaCure.jsp?lingua=italiano&id=164&area=qualita&menu=vuoto>
- 9) European Union. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections (2009/C 151/01). Consultabile presso: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:en:PDF>
- 10) World Health Organization. Patient safety right charter. Geneva: World Health Organization 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO . Consultabile presso: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376539/9789240093249-eng.pdf?sequence=1>
- 11) OECD/WHO. Improving Healthcare Quality in Europe: Characteristics, Effectiveness and Implementation of Different Strategies, OECD Publishing, (2019) Paris/WHO, Geneva, Consultabile presso: <https://doi.org/10.1787/b11a6e8f-en>
- 12) European Union. Commission implementing decision (EU) 2019/1269 of 26 July 2019 amending Implementing Decision 2014/287/EU setting out criteria for establishing and evaluating European Reference Networks and their Members and for facilitating the exchange

- of information and expertise on establishing and evaluating such Networks . Consultabile presso: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32019D1269>
- 13) European Union. A cancer plan for Europe: Europe's Beating Cancer Plan. Consultabile presso: [https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe\\_en](https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe_en).
- 14) World Health Organization. Global burden of preventable medication-related harm in health care: a systematic review. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 15) Nicholson K, et al. Prevalence of multimorbidity and polypharmacy among adults and older adults : s systematic review. *Lancet Healthy Longev* 2024; 5: e287–96
- 16) Unione Europea. Direttiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 marzo 2011 concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativa alla assistenza sanitaria transfrontaliera. Consultabile presso: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:it:PDF>
- 17) World Health Organization. Medication without harm: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 18). World Health Organization. Medication safety for look-alike, sound-alike medicines. Geneva: World Health Organization; 2023. Consultabile presso: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>
- 19) Ministero della Salute. Raccomandazione n. 19 per la manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide. Roma, 2019. Consultabile presso: [https://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3948#:~:text=19%20che%20fornisce%20indicazioni%20per,non%20siano%20effettuate%20dalla%20Farmacia](https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3948#:~:text=19%20che%20fornisce%20indicazioni%20per,non%20siano%20effettuate%20dalla%20Farmacia).
- 20). Istat. Indicatori demografici anno 2023 (pubblicato 12 marzo 2024). Consultabile presso: [https://www.istat.it/it/files/2024/03/Indicatori\\_demografici.pdf](https://www.istat.it/it/files/2024/03/Indicatori_demografici.pdf)
- 21). OECD/European Union (2022). Health at a Glance : Europe 2022. State of Health in the EU Cycle. OECD Publishing, Paris. Consultabile presso: <https://doi.org/10.1787/507433b0-en>.
- 22) Schwartz J. Representative enrolment of older adults in clinical trials: the time is now. *The Lancet* 2023; 4: e301 - e303.
- 23). Ministero della Salute. Raccomandazione n.17; riconciliazione della terapia farmacologica. Roma 2014. Consultabile presso: [https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=2354](https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2354)
- 24). Rubin R. Deciding Ehne It's Better to Deprescribe Medicines Than to continue Them. *JAMA* 2023; 330 (24): 2328-2330.