

Riflessioni sul caso cerivastatina

L'affare cerivastatina ha finito in fretta di essere protagonista dei racconti estivi dei giornali italiani per far posto ad avvenimenti autunnali ben più gravi e drammatici. Non per questo conviene lasciare che la vicenda finisca nel dimenticatoio, come tante altre vicende della sanità italiana. Il problema cerivastatina è uno dei tanti di una serie passata sotto silenzio o poco pubblicizzata, che ha visto in questi ultimi anni la restrizione d'impiego o, peggio, la sospensione dal commercio a livello internazionale di numerosi farmaci, alcuni in commercio da lungo tempo e ampiamente utilizzati, altri immessi sul mercato solo da pochi mesi. Basta ricordare, tra i primi: fenfluramina e desfenfluramina, terfenadina, cisapride, amineptina; tra i secondi: mibefradil, troglitazone, tolcapone, grepafloxacin, bromofenac ed altri.

Occorre allora che la cerivastatina non sia un'ennesima occasione di "confusione da ripetitività", ma diventi un momento di riflessione dei tanti problemi che ha sollevato, che riguardano l'adeguatezza dei processi di registrazione dei farmaci, il controllo del beneficio/danno prima della commercializzazione, la farmacovigilanza post-marketing, l'informazione ai medici degli effetti tossici dei medicinali, il sistema di trasmissione delle segnalazioni avverse, la compatibilità tra gli interessi delle aziende farmaceutiche e i bisogni reali dei malati, il conflitto di interessi.

Gli eventi che hanno riguardato la cerivastatina e gli altri farmaci ritirati dal commercio sono sintomatici della scarsa qualità, o del declino, delle procedure di registrazione e della mancanza di un sistema efficiente e coordinato per controllarne la sicurezza dopo l'autorizzazione al commercio. Questi deficit strutturali nell'approvazione e nella sicurezza dei farmaci non possono essere superati da programmi complicati e complessi di sorveglianza o da improvvisazioni regolatorie di tipo nazionale. Sono necessari cambiamenti di tipo culturale che chiamano in causa l'insegnamento universitario ed ancor più l'aggiornamento professionale, oltre che progetti operativi programmati e coordinati a livello interregionale, integrati nel contesto europeo, visto che ormai la maggioranza delle decisioni rilevanti riguardanti i farmaci avviene in quella sede.

Le procedure di approvazione dei farmaci in tutto il mondo sono state troppo velocizzate, e ciò in seguito alla crescita delle pressioni dell'industria che hanno imposto autorizzazioni in tempi brevi. In questi ultimi anni, negli Stati Uniti, la durata media dei processi regolativi da parte della FDA è passata da tre anni a un anno (1). Attualmente, quando sono valutati i dossier dei farmaci per la concessione dell'autorizzazione, non è possibile approfondire più di tanto l'aspetto che riguarda la loro sicurezza, in quanto l'interesse si limita soprattutto alla loro efficacia. Ne deriva che un processo troppo accelerato trasferisce alla fase post-marketing

i potenziali rischi di nuovi prodotti insufficientemente valutati sul piano della sicurezza, quando sarebbe necessario dedicare molto più tempo ad indagini a tutto campo per conoscere il loro profilo di beneficio/rischio nel modo più approfondito possibile. L'attività promozionale riesce poi a spostare sulle novità (che non sono sinonimi di innovazioni, essendo spesso i nuovi prodotti *me-too*) l'interesse prescrittivo, anche quando non ne esiste la necessità.

Oltre all'accelerazione dei processi regolativi, va segnalato un utilizzo troppo permissivo di end point surrogati. La terapia medica ha lo scopo di prevenire o di guarire le malattie, o di prolungare la sopravvivenza in caso di malattie non guaribili, o – soprattutto in queste malattie – di migliorare la qualità di vita. Sono questi gli obiettivi reali dei trattamenti, e gli studi clinici devono confrontarsi soprattutto con essi perché l'autorizzazione di un farmaco abbia fondamenti solidi e siano evitati possibili errori. Gli end point surrogati non sono sufficienti per valutare l'efficacia di un farmaco, in quanto possono risentire del trattamento sperimentale in modo diverso e talora opposto rispetto agli end point reali. Gli esempi in merito sono parecchi nella storia della medicina (2). È vero che in molte malattie, soprattutto se di durata protratta nel tempo, è piuttosto difficile osservare se un trattamento è in grado di prevenire un evento sfavorevole, mentre gli strumenti di valutazione della qualità di vita sono ancora poco accurati e poco precisi. Tuttavia, agli end point surrogati si dovrebbe ricorrere solamente quando non esistono alternative e a condizione che siano indicatori affidabili di obiettivi clinici importanti. Ad esempio, in oncologia, i criteri surrogati come "le dimensioni del tumore" sono privi di significato per la valutazione dell'efficacia di un farmaco citostatico, il quale non è tale se non prolunga la sopravvivenza o non migliora la qualità di vita.

I farmaci utilizzati in trattamenti prolungati richiedono studi di lunga durata, in quanto solo così è possibile evidenziare potenziali eventi avversi ritardati. La loro sicurezza dovrebbe pertanto essere valutata prima dell'autorizzazione e, successivamente, con attenti monitoraggi post-marketing. Se poi dagli studi pre-regolativi dovessero emergere segnalazioni di incrementi di potenziali fattori di rischio in condizioni per le quali i farmaci sono proposti - ad esempio, aumento della pressione arteriosa con prodotti anti-obesità o del peso con antidiabetici - tali farmaci non dovrebbero essere autorizzati se prima non si dispone di dati clinici sui loro rischi a lungo termine.

Uno dei problemi più evidenti emersi in occasione del caso cerivastatina è il ruolo della trasparenza e tempestività di comunicazione delle Agenzie regolatorie

soprattutto internazionali. Le decisioni delle autorità regolatorie devono essere sempre verificabili, di conseguenza, gli studi clinici e i dati di sicurezza utilizzati nel o per il processo registrativo di un farmaco e resi via via disponibili, devono essere totalmente a disposizione della comunità scientifica. Soltanto in questo modo è possibile riconoscere se quanto si pubblica in merito ad un nuovo prodotto, soprattutto a fini promozionali, è parziale o manipolato o in contrasto con i dati inviati all'autorità sanitaria responsabile della registrazione di un medicinale.

Le reazioni avverse inattese o rare di un farmaco non sono talora evidenziabili prima della sua immissione sul mercato, anche se gli studi clinici sono stati correttamente condotti. La vigilanza sui possibili effetti ancora sconosciuti di un prodotto farmaceutico è pertanto una necessità della fase post-marketing, quando è utilizzato su ampie popolazioni e per tempi prolungati. È stato calcolato che occorre trattare all'incirca 30.000 pazienti perché sia possibile avere una probabilità ragionevolmente affidabile (almeno il 95%) di rilevare un evento avverso la cui frequenza sia di 1:10.000, e intorno a 45.000 soggetti con una probabilità superiore al 99%. Se, arbitrariamente, si ipotizza che sono necessarie almeno tre segnalazioni di uno stesso evento avverso perché possa scattare un allarme, si intuisce che è necessario esporre al farmaco un numero di pazienti elevato, da 90.000 a 135.000. Se a ciò si aggiunge che l'effetto avverso non sempre è correlato alla sua causa e che il medico che lo rileva non sempre lo trasmette a chi di competenza, si può capire perché i rischi da farmaci siano riconosciuti in ritardo e le misure per ridurre tali rischi siano pure introdotte altrettanto in ritardo.

La segnalazione delle reazioni avverse da farmaci non può essere considerata una funzione meramente regolatoria, sanzionata se non attuata, o una disciplina indipendente o autonoma, ma deve rientrare in una strategia complessiva di sorveglianza epidemiologica del rischio-beneficio dei farmaci e, più in generale, delle strategie assistenziali. Le esperienze di altri paesi con più lunga tradizione in questo settore documentano, in modo inequivocabile, che i medici sono tanto più attenti e collaborativi nelle segnalazioni spontanee, quanto più sono coinvolti in programmi complessivi di sorve-

glianza farmacologico-clinica ed epidemiologica del processo prescrittivo ed assistenziale. È dunque questo un processo scientifico-culturale, che deve iniziare nel momento formativo universitario e continuare nel corso degli aggiornamenti professionali obbligatori.

L'informazione sui farmaci è monopolio quasi esclusivo dei produttori, sia mediante annunci sponsorizzati su riviste mediche o con pubblicazioni proprie, sia attraverso rappresentanti, opinion-leaders e relatori stipendiati. È di fondamentale importanza che siano resi pubblici gli eventuali sponsor di tutte le pubblicazioni e delle relazioni congressuali. Onorari diretti o indiretti, così come altri contributi finanziari (ad es., i pareri pagati di esperti), devono essere del tutto palesi al fine di acquisire trasparenza circa le modalità di influenza esercitate sull'informazione sul farmaco. Un'eventuale manipolazione dei dati nociva per i pazienti dovrebbe essere legalmente perseguita e punita severamente.

Recentemente, gli editori di 12 riviste internazionali, tra cui alcune molto prestigiose (3)*, hanno espresso la loro inquietudine relativamente alle modalità di conduzione, analisi e pubblicazione di studi clinici sui farmaci (v. anche editoriale pagg. 145-9). Gli editori hanno riaffermato con decisione che l'obiettività, di importanza basilare in tali ricerche, non deve essere compromessa dalla partecipazione e dal crescente condizionamento esercitato dagli sponsor – il più delle volte un'azienda farmaceutica – nella predisposizione del disegno dello studio, nel reclutamento dei partecipanti, nell'analisi dei risultati e nella decisione di pubblicare o non pubblicare tali risultati. A partire da ciò, gli editori hanno rivisto le loro condizioni per pubblicare i risultati degli studi, con l'obiettivo di limitare la partecipazione invadente delle aziende, nociva all'indipendenza e all'obiettività dei ricercatori. Inoltre si è voluto assicurare ai lettori che gli autori degli articoli hanno un ruolo preponderante ed effettivamente indipendente nella ricerca. ▲

Bibliografia

1. Friedman M et al. The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA* 1999;**281**:1728-34.
2. ABC degli studi clinici. Sperimentazioni controllate e randomizzate (RCTs). *BIF* 1999;VI (5-6):40-2.
3. Davidoff F et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 2001;**358**:854-6.

* L'editoriale è presentato anche nelle seguenti altre riviste: *Annals of Internal Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, *New England Journal of Medicine*, *Canadian Medical Association Journal*, *Ugeskrift for Læger (Journal of the Danish Medical Association)*, *Medline/Index Medicus*, *New Zealand Medical Journal*, *Tidsskrift for Den norske Lægerforening (Journal of the Norwegian Medical Association)*, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Dutch Journal of Medicine)*, *Medical Journal of Australia*, *Western Journal of Medicine*.