



CASO LIPOBAY/ La distribuzione in Italia sulla base del mutuo riconoscimento Ue

Cronaca di un'«eurostoria»

Le interazioni pericolose erano segnalate sugli stampati dal 1999

COSA DICE LA SCHEDA TECNICA

Per quanto riguarda le statine e in particolare il Lipobay nella scheda tecnica pubblicata nel 1999 è scritto: «Sono stati segnalati con l'impiego delle statine casi di miopatie, associate a elevati livelli di Cpk (creatininfosfochinasi) e/o mialgie diffuse, dolenzia muscolare o debolezza. Ai pazienti deve essere chiesto di riferire prontamente la comparsa di dolore muscolare, dolenzia o debolezza, specialmente se accompagnata a malessere o febbre. Il farmaco va interrotto in caso di aumento di Cpk rilevante o in caso di miopatia diagnosticata o sospetta.

Il rischio di miopatia aumenta in quei pazienti in trattamento con statine che assumano contemporaneamente ciclosporina, derivati dell'acido fibrico (come il gemfibrozil), eritromicina, itroconazolo e acido nicotinic. Con queste categorie di farmaci si sono avuti rari casi di disfunzione renale secondaria a raddoppiamento, pertanto il Lipobay va temporaneamente sospeso in quei pazienti che presentino una condizione predisponente all'insorgenza di insufficienza renale secondaria a raddoppiamento.

Livelli elevati di Cpk maggiori di tre volte il limite superiore della norma sono stati osservati nell'1,7% dei pazienti in trattamento con cerivastatina per un anno e nel 2,1% per due anni.

Nei pazienti trattati con cerivastatina con dosi di 0,1-0,3 mg, lo 0,18% dei pazienti (con valori basali normali di Cpk) ha mostrato aumenti più di dieci volte superiori alla norma».

Ancora una volta, ricorrendo al «mutuo riconoscimento». E sempre a partire dalla Gran Bretagna. In Italia la confezione viene autorizzata e ammessa al rimborso con decreto dirigenziale a marzo di quest'anno.

Appena tre mesi dopo - lo scorso giugno - si conclude la procedura d'urgenza con la quale il Regno Unito, come Paese di riferimento, di concerto con gli altri Stati, impone alla Bayer di inserire l'associazione cerivastatina-gemfibrozil tra le controindicazioni, di modificare entro 24 ore i foglietti illustrativi e di inviare una lettera di informazione a tut-

ti i medici. Il resto è cronaca recente. Tutti i tipi di confezione di cerivastatina vengono sospesi contemporaneamente in tutti i 15 Paesi europei. Da noi, oltre alla sospensione, viene emanato un decreto di divieto di vendita.

Nessun «caso Italia», dunque. Perché le procedure registrative, di variazione degli stampati e di sospensione della cerivastatina sono avvenute allo stesso tempo e secondo gli stessi metodi in tutti i Quindici Stati membri dell'Unione europea.

Manuela Perrone

Inefficacia da scarsa cultura

Farmacovigilanza: il medico la deve «studiare»

DI GIUSEPPE REMUZZI *

La vicenda Lipobay può essere l'occasione per fare tutta maggiore attenzione all'uso dei farmaci. Punto di partenza per l'adozione delle necessarie cautele possono essere le considerazioni su quattro temi fondamentali: la natura dei decessi, il ruolo dei medici, la ricerca clinica, la farmacovigilanza.

1. I decessi. Morire in terapia con cerivastatina non significa morire «di» cerivastatina: i cinque studi clinici più importanti - più di 30mila pazienti - hanno dimostrato che chi prende le statine e ha ragioni ben precise per prenderle, muore molto meno e ha meno rischi di avere infarti o ictus. Uno studio recentissimo - il «Miracle Trial» (il nome la dice lunga) - in 19 Paesi del mondo ha dimostrato che dare le statine a pazienti con angina ancora prima che abbiano sviluppato un infarto riduce di quasi il 20% il rischio di morire d'infarto o di avere un arresto cardiaco. Naturalmente questi farmaci vanno dati a pazienti che presentano fattori di rischio comparabili a quelli per cui gli studi controllati hanno dimostrato che le statine allungano la vita.

In Italia potrebbero essere migliaia le persone che oggi vivono grazie alle statine prese negli ultimi 4 anni. Quali? Simvastatina, pravastatina, lovastatina. È lo stesso anche per la Cerivastatina? Non lo sappiamo. Lo sapremmo solo se si fossero fatti studi di confronto. Ma l'industria non vuole farlo, lo impediscono le regole di mercato delle multinazionali del farmaco: ciascuno deve promuovere la «sua» statina (come tutti gli altri farmaci).

2. I medici. La cerivastatina è tossica soprattutto se si prende con altri farmaci, non solo il gemfibrozil ma tanti altri anche molto diffusi come gli antinfiammatori compresa l'aspirina, che qualche volta, anche se rarissimamente, se associata alle statine può scatenare un danno muscolare. Dosaggi e associazioni proibite dovrebbero essere noti ai medici. Certo non tutti i medici sanno tutto delle associazioni fra i farmaci. Ma metterli sotto accusa non risolve il problema. Non sono i medici a voler rendere più competitiva l'industria farmaceutica europea; non sono i medici a desiderare la propaganda diretta delle aziende. Che si possa fare anche da noi, come negli Usa, lo

ha chiesto proprio in questi giorni la Commissione Ue all'Ema.

3. La ricerca clinica. Quando l'industria ha sintetizzato il farmaco ha fatto le prove pre-cliniche (sugli animali), ha stabilito i dosaggi e verificato la sicurezza per l'uomo, gli studi successivi dovrebbero essere affidati almeno in parte a gruppi indipendenti. L'Europa però non aiuta la ricerca clinica accademica e i Governi nazionali fanno poco. Così fa tutto l'industria dal protocollo all'analisi dei risultati. Salvo pochissime eccezioni, ospedali e università si limitano a individuare i pazienti da studiare per conto dell'industria: la situazione si aggrava sempre di più e l'assenza di ricerca clinica indipendente ha suscitato l'allarme dei comitati editoriali dei giornali di medicina più importanti del mondo. È chiaro che se i Governi non investono in ricerca clinica indipendente questi problemi esisteranno sempre.

4. La farmacovigilanza. Va certo migliorata e questa è l'occasione per farlo. Ma l'Italia ha già una legislazione puntuale che impegna medici e strutture ospedaliere a segnalare al ministero gli effetti negativi dei farmaci. La legge prevedeva, già dal 1998, la segnalazione informatica per accelerare i tempi. Non credo che questa modalità sia stata attivata, ma certamente molte Asl e ospedali hanno un'eccellente organizzazione di rilevazione dei dati e sollecitano periodicamente i medici a farlo. Ma i medici tendono a non farlo o a farlo poco. Perché?

Per colpa della carente preparazione in materia durante gli studi universitari. L'Italia non ha mai investito in farmacovigilanza, non c'è abbastanza cultura, che si fa con la ricerca e la ricerca costa. Ma la situazione sta cambiando. Le Regioni oggi hanno fondi adeguati e ci sono tutti i presupposti per avviare finalmente progetti di ricerca indipendenti di farmacovigilanza: ma vanno coinvolti i medici. Questo è il modo più concreto e certamente il più rapido perché i medici acquistino familiarità con i problemi degli effetti collaterali e delle interazioni fra i farmaci imparando sul campo quello che non hanno imparato, non per colpa loro, sui banchi di scuola.

* Istituto Mario Negri Bergamo

I fondi ci sono: tocca alle Regioni

Il 70% di prescrizioni non segue criteri di appropriatezza

Maggiore attenzione all'«effetto classe»

DI ANTONINO CARTABELLOTTA *

La vicenda cerivastatina offre lo spunto per alcune riflessioni metodologiche che riguardano tutti gli attori del sistema sanitario. Ecco.

1. Per ottenere la registrazione di un nuovo farmaco l'azienda deve documentarne l'efficacia attraverso sperimentazioni controllate e randomizzate - Randomised Controlled Trials (RCTs). In relazione all'end-point definito (surgato vs. clinicamente rilevante) e al trattamento del gruppo di controllo - spesso, non eticamente, il placebo - possono essere sufficienti poche centinaia di pazienti e alcuni mesi di sperimentazione per dimostrare un'efficacia «statisticamente significativa» e ottenere la registrazione. Considerato che i RCTs sono disegnati per provare l'efficacia di un farmaco, non sono in grado di fornire informazioni adeguate sulle reazioni avverse - Adverse Drug Reactions (Adr) - a eccezione di quelle molto frequenti che, tra l'altro, vengono riportate in maniera incompleta e inadeguata (JAMA 2001;285:487-493).

2. Le informazioni sulle ADR deriva-

no, sia da studi osservazionali (di coorte e caso-controllo), sia dalla sorveglianza post-marketing, fortemente influenzata dalle normative vigenti, dall'attitudine dei clinici a riconoscere e segnalare le ADR e dalla disponibilità dell'industria a mettere a disposizione i propri dati. Pertanto, la segnalazione delle gravi ADR provocate dalla cerivastatina e dal suo ritiro dal mercato rappresentano eventi naturali nella storia di un farmaco, analoghi a quelli registrati in passato per altre molecole poi ritirate dal commercio.

3. In realtà, molti organismi regolatori, riferendosi al cosiddetto «effetto classe», tendono ad approvare la commercializzazione di nuove molecole appartenenti alla stessa classe farmacologica, senza disporre di prove di efficacia su end-point rilevanti. In altre parole, se diversi RCTs hanno documentato l'effi-

cacia di simvastatina e pravastatina (molecole «caostipiti») nel ridurre mortalità ed eventi cardiovascolari non fatali, per le statine registrate successivamente esistono solo prove di efficacia su end-point surrogati (riduzione del colesterolo). Pertanto, all'interno della stessa classe terapeutica, i farmaci più innovativi, rispetto ai «caostipiti» oltre a dati insufficienti sulle ADR hanno generalmente prove di efficacia meno robuste.

4. Considerato che l'industria farmaceutica tende a sfruttare la scia dei grandi RCTs, producendo numerose altre molecole della stessa classe, l'attuale posizione degli organismi regolatori rappresenta un «accettabile compromesso» rispetto alla rigorosissima e non realistica alternativa di non registrare i farmaci in assenza di RCTs che misurino end-point significativi. Risulta meno condivisibile che in Italia tutti i farmaci

della stessa classe terapeutica godano di analoghi criteri di rimborsabilità. In altre parole, le statine di nuova generazione (analogamente a calcio-antagonisti, Ace-inibitori ecc.) vengono «offerte» dal Ssn alle stesse condizioni di farmaci più sperimentati, contribuendo alla costante ascesa della spesa farmaceutica. Infatti, l'incremento nel consumo di una classe di farmaci avviene prevalentemente a carico delle nuove molecole rispetto a quelle di prima generazione, il cui consumo tende a stabilizzarsi nel tempo. Nel 2000, a esempio, se i consumi delle statine sono aumentati dell'8,3% rispetto al 1999, l'incremento è sostenuto prevalentemente dalla cerivastatina (+47%) e dell'atorvastatina (+49%) (Ministero della Sanità. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2000).

5. La sperimentazione dei farmaci è

una continua partita tra diversi attori, dove gli equilibri tra efficacia, sicurezza e rimborsabilità sono in costante mutamento per l'estrema dinamicità delle conoscenze scientifiche, ma è soprattutto una partita dove le responsabilità individuali, nel caso di ADR fatali, sono impossibili da identificare. Infatti, se è facile colpevolizzare industria e istituzioni, è opportuno chiedersi se nei pazienti deceduti - aderendo a criteri evidence-based - la prescrizione della statina fosse appropriata - in prevenzione primaria, quasi il 70% delle prescrizioni di statine non lo sono (Arch Intern Med 2001;161:53-8) - e se non sarebbe stato più opportuno utilizzare un farmaco meno recente, di provata efficacia su end-point rilevanti e certamente più sicuro.

6. Last but not least, quante prescrizioni vengono richieste con insistenza da pazienti che, esposti a una selvaggia informazione sulla salute, alimentano la domanda di prestazioni inappropriate?

* Gimbe - Gruppo italiano per la Medicina basata sulle evidenze

CASO LIPOBAY/ Clamori, strascichi e «veleni» dello scandalo farmaceutico d'agosto

È alba di sentenze capestro

Controlli&pillole: le tenzoni nostrane - Big Pharma: è esame di coscienza



Come sempre è ora di andare oltre. Oltre il rischio statine (che «rischio non è: a condizione che...»: come documentano gli interventi di esperti che ospitiamo in queste due pagine). Oltre la questione vigilanza (che tanti hanno esercitato e «pochi» no: non solo per loro colpa). Lo strascico più concreto della vicenda Lipobay (oltre al moltiplicarsi delle ipotesi di reato formulate dal Procuratore aggiunto di Torino, Guariniello, giunto a contemplare anche quella di disastro colposo) per quanto concerne l'universo nazionale sembra riguardare soprattutto la rinnovata lena con cui in palcoscenici diversi ci si accinge a rifarsi una cultura sulla farmacovigilanza. A partire dalle stanze parlamentari dove Sirchia si reca in audizione mercoledì 5, per essere ascoltato dai membri della Commissione affari sociali che nella stessa seduta delibereranno una indagine conoscitiva che coinvolgerà tutti gli attori in gioco (medici, farmacisti, industrie, Iss, Cuf, Emea e via dicendo). Per proseguire nelle sale ministeriali dove il progetto di riorganizzazione già pensato, voluto e avviato prima dei clamori da Lipobay sta per essere «surclassato» dall'epifania di una rete sentinella che sarà garantita dai medici Fimmg e puntualizzata nella neonata commissione guidata dal direttore del maxidipartimento per la tutela della salute umana della Sanità pubblica e veterinaria, Vittorio Silano.

Commissione e regole che dovranno porsi anche sfiziosi problemi tipo quello avanzati dal segretario Federfarma, Franco Caprino: «Se il farmacista rileva nella ricetta una interazione negativa tra farmaci che è sfuggita al medico non può far altro che consigliare al cittadino di tornare dal prescrittore, altrimenti per legge è obbligato a consegnare il prescritto». La richiesta conseguente: «Regolamentare la collaborazione medico-farmacista». E soprattutto sedere all'ennesimo tavolo dal quale i farmacisti si sentono a ragione esclusi. Insomma, vicenda Lipobay occasione buona per le categorie di rivendicare ancora un po'. È il caso anche dei generalisti, rappresentati alla conferenza stampa plebiscitaria sui generici dal segretario Fimmg, Mario Falconi. Rappacificato dal comunicato di stima del ministro Sirchia, Falconi ha promesso «collaborazione a tutto campo». Purché appaiano finalmente quei «fondi promessi per l'aggiornamento dei generalisti» che serviranno anche a quietare qualche iscritto Fimmg «ancora un po' arrabbiato» dopo l'affare statine.

Big Pharma all'esame di coscienza. Beghe nostrane a parte anche per i «moloch» del farmaco è tempo di trarre qualche lezione dal caso Lipobay. Prodotto, questo, che ormai si poteva fregiare dell'ambito titolo di «blockbuster», etichetta che nel gergo del mondo farmaceutico viene incollata ai prodotti «pigliatutto»: in grado, cioè, di conquistarsi una grande fetta di mercato e sbaragliare la concorrenza. Il Lipobay (o Baycol) valeva, infatti, un miliardo di dollari di vendite all'anno e con il suo ritiro dal mercato ha segnato profondamente il destino della Bayer, tanto che il colosso tedesco è pronto a vendere il settore dei farmaci (praticamente il cuore dell'azienda). Insomma, i blockbuster sono in grado di cambiare, nel bene e nel male, la vita di molte aziende farmaceutiche. Basti pensare che per abbassare le azioni del gigante

Audizioni parlamentari e aste d'acquisto; ipotesi di reato a macchia d'olio e tentativi di tirare i remi in barca, fin che si può: è il succo dell'effetto (collaterale quant'altri mai) della questione cerivastatina.

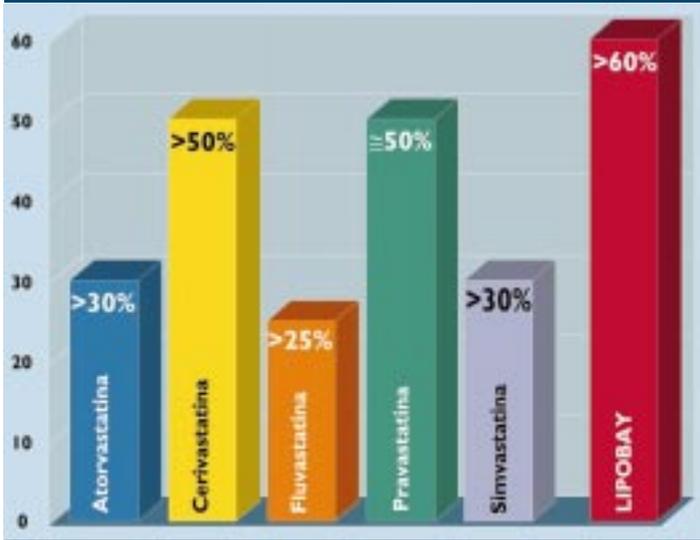
Esplosa e proliferata nelle cronache agostane e ampliatasi fino a dare manforte a quanti (a torto? a ragione?) avevano voglia di scombinare - ancora una volta - le carte della sempre auspicata e mai realizzata razio-

nalizzazione del settore farmaceutico nazionale.

Facile così mettere sotto accusa l'intera categoria medica e l'attività di vigilanza di settore.

Facile «dimenticare» che sulla farmacovigilanza si stava lavorando, di lena, già da tempo. Come ricorda purtroppo solo chi della materia (noiosa, ammettiamolo, finché non ci scappa il morto) si occupa abitualmente per dovere di cronaca di settore.

L'aumento dei consumi (II sem. 2000/I sem. 2001)

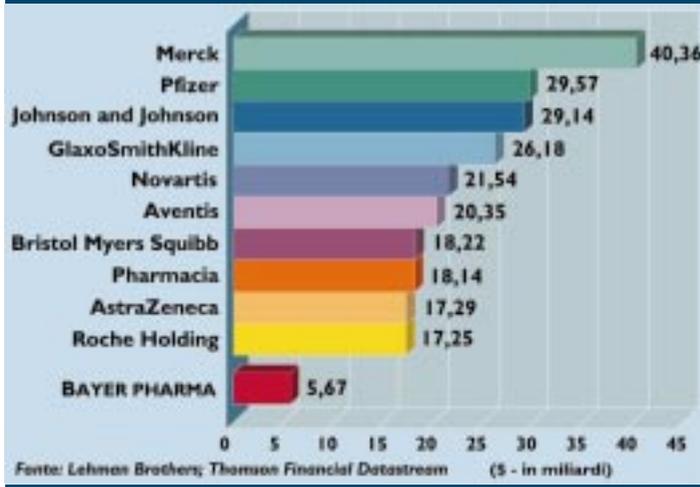


Merck sono state sufficienti le notizie appena appena deludenti sulle vendite del loro prodotto leader anti-artrite che vale 3 miliardi di dollari. Insomma, anche un gigante come la Merck (160 miliardi di valore di mercato) rischia di ritrovarsi con le gambe d'argilla. Ma è vero pure che indovinare un «blockbuster» significa rifarsi ampiamente, grazie anche alla tutela brevettuale, delle super-spese necessarie a fare ricerca (almeno 500 milioni di dollari per un nuovo farmaco, senza contare

le spese che derivano dagli insuccessi). Certo un'azienda come la Bayer, di media grandezza con una manciata di farmaci «pigliatutto», è più esposta alla fragilità di un sistema che si basa sui «blockbuster». Ma è anche vero che chi ha le spalle più grosse deve guardarsi bene dal puntare tutto su pochi prodotti, scegliendo, invece, la strada della diversificazione.

Mar.B. S.Tod.

Il volume d'affari per il 2000



Innovatività allo specchio

Anni	'92	'93	'94	'95	'96	'97	'98	'99	'00	'01
Non approve (NDAs) *	91	70	62	82	131	121	90	83	98	25
Non approve (NMEs) **	26	25	22	28	53	39	30	35	27	9

(*) Nuove registrazioni; (**) nuove molecole
Fonte: Lehman Brothers; Thomson Financial Datastream

Il giudizio del farmacologo

Valutazioni ancora troppo superficiali

DI LUCIANO CAPRINO *

Le recenti discussioni su alcuni farmaci anticolesterolemici, quali il Lipobay, hanno sollevato il problema della loro sicurezza e in genere della sicurezza di tutti i farmaci.

È stato recentemente stimato che negli Usa ogni anno muoiono o subiscono gravi effetti avversi da farmaci circa 300mila persone. Ogni farmaco costituisce un problema particolare non solo per la struttura chimica, ma anche per alcune situazioni, come l'età del paziente, altre patologie concomitanti, e l'interazione con altri farmaci e/o alimenti. Il problema fondamentale è quindi se l'informazione scientifica sui farmaci, nei riguardi del medico, è valida e corretta.

Gli attuali sistemi di informazione a disposizione del medico si possono così identificare: a) consultazione di riviste e testi scientifici anche on line, b) corsi di aggiornamento e c) informazione attuata dall'industria farmaceutica.

Tutti sistemi che, oltre a non essere obbligatori per il medico, non permettono di conoscere quante e quali informazioni vengano esaminate e assimilate con senso critico dal medico.

Le autorità sanitarie hanno ritenuto opportuno, in aderenza a una direttiva Cee, regolare l'informazione dell'industria obbligando le aziende a svolgere attività di informazione promozionale presso il medico soltanto attraverso la «scheda tecnica», che deve obbligatoriamente contenere anche: a) gli effetti farmacologici e gli effetti terapeutici c) gli effetti avversi o indesiderati che possono manifestarsi in corso di terapia, d) le interazioni con altri medicinali o alimenti.

Occorre far notare che spesso in molte schede tecniche si fa risaltare non la semplice informazione scientificamente neutrale, bensì un'informazione orientata a mettere in evidenza altri aspetti quali: la sicurezza, la non tossicità, la facilità di impiego, l'affidabilità, la novità e l'unicità del prodotto.

Se si esaminano le schede tecniche delle statine «più vecchie» si osserva che gli effetti avversi rilevati in questi giorni erano stati, in rapporto alla maggiore diffusione d'impiego, maggiormente precisati e, fin dal 1999, nella scheda tecnica riguardante il Lipobay era chiaramente indicato l'effetto di rhabdmiolisi, il rischio di insufficienza renale e la pericolosità di un'interazione con altri farmaci.

È pur vero che queste controindicazioni erano espresse in termini soft, come molto rare, ma erano indicate. E un medico dovrebbe sempre leggere la scheda tecnica che è l'unica fonte ufficiale, preparata dalla ditta farmaceutica e approvata dal ministero della Salute e, in conformità a queste informazioni, controllare i pazienti per un'eventuale comparsa di eventi avversi descritti e non descritti.

Fermandoci al caso Lipobay, gli eventi avversi riportati in questi giorni risultano essere circa 1.200 casi di rhabdmiolisi e 60 eventi letali, tutti verificatisi in seguito a un trattamento di circa sei milioni di persone. In altre parole: 20 casi (0,02%) di rhabdmiolisi e un evento letale (0,0001%) ogni 100mila pazienti trattati.

Si tratta di un rischio accettabile per un medicamento, sicuramente efficace, come le statine? Probabilmente in assoluto sì, in

confronto con altre statine no.

È opportuno ricordare che un farmaco è immesso sul mercato quando il rapporto rischio/beneficio terapeutico è favorevole, vale a dire la probabilità di comparsa di eventi avversi risulta notevolmente inferiore alla percentuale di attesa di effetti terapeutici. Non è stata mai però stabilita, giustamente, qual è la percentuale di rischio di effetti collaterali e/o avversi accettabile in cambio di un beneficio terapeutico certo.

È però fondamentale per l'accettazione del rischio che, nel caso in questione, i pazienti siano selezionati, vale a dire che necessitano veramente di un trattamento anticolesterolemico. Ma alcuni casi descritti in pazienti ultrasessantenni fanno dubitare di questo, tenendo conto che il colesterolo è essenziale per lo stato di salute di un individuo.

La troppa ampia e forse non congrua diffusione d'impiego di statine affiora dall'esame di questi farmaci in Italia. I dati sui consumi, forniti da Federfarma, indicano che nei primi sei mesi del 2001 sono stati consumati, rispetto agli ultimi sei mesi del 2000, circa il 35% in più di confezioni (per il Lipobay il 60%). Questo sviluppo è dovuto a un aumento di casi di ipercolesterolemia o a un'intensa attività promozionale delle industrie, motivata dalla modifica della nota 13 Cuf, che ha allargato la prescrivibilità delle statine?

Generalisti manager non solo in terapia

Un altro aspetto non trattato è quello farmaco-economico sull'impiego delle statine. Sarebbe opportuno, come ha recentemente puntualizzato il ministro Sirchia, che un medico diventi un vero manager e quindi oltre a valutare il rapporto rischio/beneficio terapeutico per il paziente, stimi gli aspetti farmaco-economici e scelga il farmaco con il miglior rapporto costo/effetto terapeutico.

Infine: chi deve pagare il costo del trattamento di eventi avversi verificatisi nella somministrazione di un farmaco? Il Ssn, l'industria, il medico prescrittore se non sorveglia la comparsa di effetti collaterali anche se noti e dichiarati?

I problemi sono complessi e difficili da risolvere; si deve auspicare che, accanto a un adeguato servizio di farmacovigilanza, si compiano studi di farmacoeconomia non solo sul costo di un ciclo di terapia, ma anche sul costo dei trattamenti necessari per la cura degli eventuali eventi avversi.

Inoltre è impensabile che il medico non debba obbligatoriamente e periodicamente frequentare corsi di aggiornamento sui farmaci e sulle terapie farmacologiche e che tali corsi non debbano svolgersi nell'Università, luogo dove per eccellenza si fa cultura.

In conclusione è sperabile che in un prossimo futuro l'informazione attuata attraverso la scheda tecnica possa risultare più obiettiva e più completa. Ne guadagnerebbe il paziente e forse anche le nostre tasche o quelle dello Stato non più costretto a rimborsare farmaci impiegati in maniera scorretta.

* Ordinario di Farmacologia e direttore della scuola di spec. in Farmacologia Univ. La Sapienza Roma