

Approvazione e ritiro dei farmaci dal commercio Non sempre le autorità preposte condividono le decisioni

Il lungo iter sperimentale che precede l'autorizzazione di un nuovo farmaco al commercio rappresenta per molti, sia medici prescrittori sia pazienti, una garanzia assoluta non solo di efficacia, ma anche di sicurezza del farmaco stesso. In realtà, il ritiro di un farmaco dal commercio per problemi di *safety* rappresenta un evento non infrequente se, come dicono le statistiche, negli ultimi 50 anni in media poco più di due farmaci l'anno sono stati ritirati per questa ragione.

Quando un farmaco viene ritirato a causa di gravi reazioni avverse, il dubbio che più spesso serpeggia non solo tra pazienti e professionisti sanitari, ma anche tra gli stessi addetti ai lavori è: "era possibile individuare prima questi problemi, evitando di esporre la popolazione a simili rischi?"; la domanda diventa in alcuni casi drammaticamente pressante, soprattutto se al momento del ritiro il farmaco in questione era particolarmente diffuso presso la popolazione, come è stato il caso del Vioxx nel 2004, o se il problema ha avuto un elevato impatto mediatico, come per il Lipobay, al cui ritiro nel 2001 hanno fatto seguito mesi di accese polemiche, soprattutto presso la stampa italiana.

Purtroppo non sempre le Agenzie regolatorie (nazionali e sovranazionali), che sono le autorità preposte al monitoraggio (ed anche al ritiro) dei farmaci in commercio, sono di aiuto nel dirimere questi dubbi. Se infatti oggi sempre più medici sono consapevoli dell'importanza del costante monitoraggio dei farmaci anche nel post-marketing, per integrarne le informazioni sulla sicurezza derivanti dalla sperimentazione preclinica e clinica, come dovrebbero comportarsi questi stessi medici se l'esito di questo monitoraggio desse luogo ad interpretazioni opposte da parte di due o più Agenzie? Qual è il messaggio che arriverebbe all'opinione pubblica?

Situazioni di questo genere non sono ipotetiche; gli ultimi anni sono anzi stati testimoni di vivaci dispute su ritiro o sospensione di diverse molecole tra le diverse Agenzie regolatorie. Per esempio, la nimesulide è stata ritirata in Finlandia, Spagna e Irlanda a causa del rischio di tossicità epatica, ma rimane in commercio in altri Paesi comunitari (inclusa l'Italia), in quanto l'EMA ha stabilito che il suo rapporto rischio/beneficio rimane favorevole.

Un altro recente esempio è quello del rosiglitazone, farmaco antidiabetico sospeso dal mercato dall'EMA nel 2010, ma mantenuto dall'FDA negli Stati Uniti con alcune restrizioni all'uso (pazienti che non sono in grado di ottenere un adeguato controllo glicemico con altre terapie e che non possono assumere pioglitazone).

Ma qual è stato il motivo del suo ritiro e come è stato possibile che, pur disponendo delle stesse informazioni, le due più importanti Agenzie regolatorie mondiali siano giunte a conclusioni opposte?

La storia del rosiglitazone

Ripercorrendo le tappe che hanno riguardato la storia di questo farmaco, possiamo ricordare che già nel 2003 il centro di farmacovigilanza dell'OMS di Uppsala aveva richiamato all'attenzione la ditta produttrice del rosiglitazone circa il numero sproporzionato di segnalazioni che indicavano il farmaco come responsabile di eventi avversi cardiaci di tipo ischemico e di insufficienza cardiaca congestizia.

Nel 2007, una metanalisi pubblicata sul *New England Journal of Medicine* aveva dimostrato un aumento statisticamente significativo del rischio di infarto miocardico (confermato in un aggiornamento della metanalisi pubblicato nel 2010) e un aumento della mortalità cardiovascolare associato all'uso di rosiglitazone... un paradosso, se si considera che ciò è l'esatto opposto di quello che un trattamento ipoglicemizzante dovrebbe ottenere, ovvero la prevenzione delle complicanze derivanti dal diabete, prima tra tutte quella cardiovascolare!

La raccomandazione dell'EMA di sospendere dal mercato il rosiglitazone e le sue associazio-



ni arriva soltanto il 23 settembre 2010, a fronte dei risultati degli studi pubblicati nello stesso anno, che non facevano altro che confermare i rischi emersi sin dalla sua immissione in commercio, nel 2002. In particolare due nuovi studi, apparsi nell'estate 2010, avevano confermato che il rosiglitazone espone i pazienti diabetici ad un aumentato rischio cardiovascolare.

Nello stesso arco di tempo, sul fronte americano, l'FDA, analizzando i dati forniti dalla ditta produttrice, aveva confermato l'associazione tra rosiglitazone ed eventi cardiaci ischemici (OR 1,38; IC 95% 1,1-1,8; $p = 0,02$) e l'Advisory Committee dell'Agenzia statunitense si era chiaramente espresso sull'aumento del rischio di infarto miocardico. Non solo, ma nel 2009, l'American Diabetes Association e l'European Association for the Study of Diabetes pubblicarono un documento condiviso in cui si raccomandava di non utilizzare più il rosiglitazone.

Alla luce di nuovi dati, nel 2010 l'FDA e l'EMA avviarono una rivalutazione del rischio/beneficio di rosiglitazone, giungendo, come già detto, a conclusioni e provvedimenti differenti.

Da sottolineare, tra l'altro, che all'interno dell'Advisory Committee dell'FDA, che si doveva pronunciare sulla sorte del rosiglitazone, i pareri degli esperti erano assolutamente disomogenei, in quanto alcuni si erano espressi a favore della permanenza del farmaco sul mercato senza nessun tipo di intervento regolatorio, altri si erano espressi per una modifica degli

stampati, altri volevano una restrizione d'uso ed altri ancora erano a favore del ritiro dal mercato. L'opinione pubblica statunitense era invece in maggioranza favorevole al ritiro del farmaco dal mercato.

I dubbi rimangono

Senza entrare nel merito delle decisioni delle Agenzie, l'interrogativo che rimane è quale delle due Agenzie abbia preso la decisione giusta. Ma soprattutto, se i panel di esperti hanno lavorato sugli stessi dati, hanno visualizzato le stesse misure di associazione, hanno considerato le stesse alternative terapeutiche, perché sono giunti a pareri così divergenti, su un rischio peraltro già segnalato da anni? Viene anche da chiedersi quando i dati disponibili sono talmente solidi ed inconfutabili da permettere una decisione univoca.

La storia della farmacovigilanza è costellata di decisioni tardive, provvedimenti dissonanti e rivalutazioni, sin dalle sue origini. Basti pensare alla talidomide, il cui rischio teratogeno fu reso noto alla comunità scientifica a distanza di un anno dalla lettera del ginecologo australiano McBride alla rivista *Lancet*, perché l'Editorial Board del tempo era perplesso all'idea di pubblicarla in assenza di ulteriori conferme, cosa che avrebbe potuto evitare la nascita di migliaia di bambini focomelici.

Per citare esempi più recenti, basti pensare al tolcapone, farmaco antiparkinson immesso in commercio nel 1998 e sospeso 2 mesi dopo per il rischio di grave tossicità epatica, sospensione successivamente revocata; dal canto suo, l'FDA non lo ritirò mai dal mercato, ma ne limitò l'uso. Ancora oggi, come sottolinea la rivista *Prescrire International*, a causa della mancata trasparenza da parte dell'azienda produttrice e delle Agenzie regolatorie, non è dato di sapere se le misure restrittive abbiano effettivamente ridotto il rischio di epatotossicità grave.

E per tornare ai glitazoni, interessante è la storia del capostipite, il troglitazone. Il farmaco fu approvato dalla FDA nel gennaio 1997 e quasi subito cominciarono ad essere segnalati i primi casi di danno epatico grave. Tuttavia, il farmaco non fu ritirato perché si ritenne che i benefici superassero i rischi. Nel frattempo, nonostante un *black-box warning* suggerisse un mo-

nitoraggio mensile dei livelli di transaminasi, le segnalazioni di eventi avversi gravi ed anche fatali aumentavano, tanto da portare l'FDA a ritirare il farmaco dal commercio 3 anni dopo la sua autorizzazione. Un fattore che pesò molto in questa decisione fu l'approvazione, rispettivamente nel maggio e nel luglio 1999, di altre due molecole della stessa classe, ritenute più sicure: rosiglitazone e pioglitazone!

Come già sappiamo il rosiglitazone ha condiviso il destino del suo capostipite e siamo in attesa di conoscere quale sarà quello del pioglitazone, attualmente sotto la lente di ingrandimento delle Agenzie regolatorie per il rischio di cancro alla vescica.

Il ruolo delle Agenzie regolatorie

Gli esempi citati rappresentano un utile spunto di riflessione per quanti operano nel mondo della sanità. Situazioni come quelle che si sono venute a creare nel caso del rosiglitazone possono seriamente minare l'autorevolezza degli organismi preposti alla salvaguardia della salute del paziente. Pur nella consapevolezza che neanche studi più composti ed accurati siano suf-

ficienti ad eliminare i rischi di eventi avversi inattesi associati all'uso di farmaci, e che quindi sia necessario anche nel futuro convivere con una certa quota di incertezza, è di fondamentale importanza che le Agenzie regolatorie compiano ulteriori sforzi per prendere decisioni in modo più tempestivo e trasparente. Ciò non soltanto per tutelare la propria credibilità, ma soprattutto per dare ai medici un orientamento certo (e possibilmente univoco) sul buon utilizzo dei farmaci.

Giovanni Polimeni e Achille P. Caputi

Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina

BIBLIOGRAFIA

- Nissen SE, Wolski K: N Engl J Med 2007; 356: 2457-71.
 Nissen SE, Wolski K: Arch Intern Med 2010; 170: 1191-201.
 Nathan DM et al: Diabetes Care 2009; 32: 193-203.
 Woodcock J et al: N Engl J Med 2010; 363: 1489-91.
 Cheung BMY: Expert Rev Clin Pharmacol 2010; 3: 723-5.
 Editorial Staff: Prescrire International 2006; 15: 54-7.
 Lee WM: N Eng J Med 2003; 349: 474-85.

GEOFFREY ROSE E LA STRATEGIA DELLA MEDICINA PREVENTIVA

Seconda edizione italiana

a cura di Simona Giampaoli e Serena Vannucchi

Presentazione dell'edizione italiana di Jeremiah Stamler

Nota introduttiva di Kay-Tee Khaw e Michael Marmot

Pubblicati per la prima volta in alcuni famosi articoli e poi raccolti nel 1992 nel libro *The Strategy of Preventive Medicine*, gli insegnamenti di Rose e il concetto di distribuzione collettiva come punto focale della prevenzione sono ancora diffusi e rilevanti e le sue idee continuano ad influenzare le strategie della medicina preventiva per il miglioramento dello stato di salute. A due decenni dalla prima pubblicazione, la voce e la chiara visione di Geoffrey Rose continuano a parlarci attraverso questo volume, arricchito dalla nota introduttiva di Kay-Tee Khaw e Michael Marmot e dalla presentazione alla seconda edizione italiana dell'amico Jeremiah Stamler.



Il Pensiero Scientifico Editore
 Numero verde 800-259620