

La seduta comincia alle 20,40.

(La Commissione approva il processo verbale della seduta precedente).

Audizione del capo del dipartimento della tutela della salute umana, della sanità pubblica veterinaria e dei rapporti internazionali del Ministero della salute, professor Vittorio Silano.

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca, nell'ambito dell'indagine conoscitiva sulla farmacovigilanza, anche con riferimento alla questione dei farmaci a base di cerivastatina, l'audizione del professor Vittorio Silano, capo del dipartimento della tutela della salute umana, della sanità pubblica veterinaria e dei rapporti internazionali del Ministero della salute.

Ringrazio il nostro ospite per avere corrisposto all'invito della Commissione a riferire sul tema. Do pertanto la parola al professor Silano per l'esposizione della relazione introduttiva.

VITTORIO SILANO, *Capo del dipartimento della tutela della salute umana, della sanità pubblica veterinaria e dei rapporti internazionali del Ministero della salute.* L'informazione che vorrei dare alla Commissione riguarda un vero e proprio accertamento effettuato dal Ministero della salute al fine di valutare l'attività espressa negli ultimi tre anni nel settore della farmacovigilanza; si è trattato di un'indagine di carattere conoscitivo condotta da me, da un collega dell'ufficio di gabinetto e da un altro collega dell'ufficio legislativo. Tale lavoro, ancorché condotto con priorità, ha richiesto, per la verità, alcune settimane ed è stato svolto anche attraverso colloqui sia con i colleghi responsa-

bili del settore, sia con altri che potevano, comunque, fornire informazioni. Vorrei dire che dal nostro lavoro, oltre ad un'analisi puntuale dello stato della situazione, è emersa anche una serie di raccomandazioni per rafforzamenti, potenziamenti e miglioramenti del servizio prestato dal Ministero della salute.

Tali proposte hanno costituito un contributo offerto all'attenzione del ministro unitamente all'analisi svolta. Vorrei anche portare a conoscenza della Commissione la circostanza che, soltanto la scorsa settimana, a seguito di un lavoro al quale hanno partecipato numerosi esperti, è stato approvato dal ministro un programma nazionale di farmacovigilanza che definisce, in pratica, le priorità dell'attività futura. Tale programma dà altresì una serie di indicazioni precise agli uffici responsabili circa gli adeguamenti che si rendono necessari. Aggiungo che gli uffici responsabili, sulla base di tali indicazioni ed anche sulla base di altri elementi già emersi in precedenza, sono alacremente al lavoro per superare le difficoltà e le lacune. Potrei certamente fornire alla Commissione il testo del citato programma ove vi fosse l'interesse. Il nostro lavoro copre il triennio 1998-2000, ossia il periodo immediatamente successivo a quello durante il quale io stesso sono stato il responsabile del dipartimento per la protezione dei medicinali. Ho lasciato tale incarico nell'aprile del 1998, quando è subentrato il dottor Martini, che attualmente è il direttore. Nel frattempo, il dipartimento ha cambiato denominazione ed è diventato una direzione. Quindi, la nostra analisi inizia proprio nel momento in cui ho lasciato l'incarico, circostanza che ci ha consentito di tenere conto del passato.

Vorrei ora sinteticamente riferire sul sistema e sulle analisi e, se la Commissione ha interesse, posso anche soffermarmi sulla questione specifica del Lipobay.

Il nostro lavoro ha portato ad evidenziare alcuni aspetti critici, bisognosi di interventi per il loro superamento. In primo luogo, vi è l'aspetto dell'organizzazione telematica, della raccolta, trasmissione ed elaborazione dei dati. Come è noto, le informazioni, per la farmacovigilanza, provengono dai medici e dai farmacisti operanti sul territorio che trasmettono le segnalazioni alle ASL (Azienda sanitaria locale); queste ultime, a loro volta, le trasmettono al Ministero della sanità che le invia all'EMEA (Agenzia europea per la valutazione dei medicinali). Per quanto riguarda l'ambito ospedaliero, gli IRCCS (Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico) ed altre strutture trasmettono le loro segnalazioni al ministero attraverso l'azienda ospedaliera. Ora, come è noto, siffatta attività di farmacovigilanza è normalmente conosciuta come farmacovigilanza passiva. In altri termini, essa si attiva sulla base della previa identificazione, da parte del medico e del farmacista, di un evento o di un effetto collaterale anomalo che, previsto o impreveduto, sia, tuttavia, di rilevanza tale da dover essere segnalato.

Inoltre, le segnalazioni assumono un significato — dal punto di vista medico ed in termini di miglioramento del trattamento effettuato attraverso il medicinale — solo dopo la loro elaborazione. Infatti, ovviamente, soltanto attraverso il verificarsi di più eventi avversi (il cosiddetto *cluster*) — previsti o non previsti, di gravità maggiore o minore — emerge l'elemento che non era noto e che non era stato identificato nella fase precedente all'immissione in commercio. Quindi è chiaro che la raccolta di tali dati deve essere celere; l'elaborazione poi richiede una pari celerità e va effettuata con sistemi informatici che ovviamente sono enormemente facilitati dalla trasmissione dell'informazione per via telematica. Inoltre, aspetto ancora più importante, l'informazione deve conoscere una fase di ritorno; tutto il

lavoro viene infatti svolto per restituire, sotto forma di provvedimenti e di informazioni rivolte al medico, una serie di indicazioni finalizzate a migliorare il trattamento. Questo momento di ritorno — per così dire, la fase discendente della farmacovigilanza — può, infatti, acquisire aspetti di prescrizione, modifiche dell'autorizzazione, restrizioni; può anche acquisire la forma di una vera e propria informazione al medico: la forma classica è la cosiddetta *dear doctor letter*, una lettera che il Ministero della sanità (ora della salute), dopo aver acquisito il parere della commissione competente, invia a tutti i medici italiani. Quindi, tutto il ciclo della farmacovigilanza costituisce un sistema, un flusso per raccogliere informazioni, elaborarle e restituire i risultati della loro analisi.

Visto l'alto numero di dati che vanno considerati, è chiaro che tutto il sistema, per funzionare al meglio, richiede una struttura telematica molto efficace. La recente verifica — mi riferisco al periodo tra la fine di agosto e l'inizio di settembre — consentì di appurare che il sistema telematico del Ministero della sanità non funzionava. Ciò, naturalmente, non significa che l'ufficio non ricevesse segnalazioni in forma cartacea, le quali potevano anche essere esaminate, qualora si presentasse la necessità (certamente, anzi, vennero anche esaminate), però è chiaro che una tale procedura richiede un lavoro più lungo, molto più difficile, e l'impiego di più risorse umane.

L'altra componente importante del sistema di farmacovigilanza sono i cosiddetti rapporti periodici per la valutazione della sicurezza; tali rapporti sono redatti dalle aziende che hanno l'autorizzazione all'immissione del medicinale sul mercato e hanno, come acronimo, la sigla PSUR (*Periodic drug-safety update report*). Si tratta di volumi, raccolte di dati, molto importanti perchè non contengono, a differenza del primo sistema, solo le informazioni relative all'Italia: l'azienda è tenuta, infatti, a raccogliere tutte le segnalazioni verificatesi in tutti gli Stati nei quali il medicinale è commercializzato. Ciò è fondamentale perchè offre un qua-

dro globale, ben più importante dell'altro; il numero di pazienti, infatti, aumenta notevolmente la significatività di tali segnalazioni.

L'azienda è tenuta a trasmettere al Ministero della salute tali rapporti (molto ponderosi, in genere circa 500 pagine): per i medicinali di nuova istituzione, ogni sei mesi e fino al termine del secondo anno (quindi, quattro rapporti); successivamente, ogni anno per tre anni. È una mole veramente ingente di documenti perché i medicinali sono molto numerosi; se guardiamo agli ultimi cinque anni, sono in numero davvero elevato. Quando, ogni sei mesi o ogni anno, ci viene trasmesso uno di questi rapporti, dobbiamo fronteggiare un lavoro veramente gigantesco. Quindi, anche a tale riguardo, riveste una grande importanza la possibilità di leggere tali rapporti direttamente sul *computer*, avere la possibilità, cioè, di analizzarli con tecnologie informatiche.

In effetti, quando abbiamo verificato la situazione, si è visto che anche questi PSUR erano gestiti essenzialmente fuori da un approccio informatico, tant'è che una delle indicazioni date dal ministro nel programma cui ho fatto riferimento è stata nel senso di provvedere immediatamente alla raccolta di tali grossi rapporti (appunto, gli PSUR) su CD (*compact disk*). Ciò non solo semplificherebbe moltissimo la conservazione dei rapporti stessi e la possibilità di averli a portata di mano, ma faciliterebbe molto anche l'analisi. Quindi, constatato che l'ufficio, per tali due aspetti, si era trovato in notevoli difficoltà, ha ricevuto le prime indicazioni.

Posso riferire adesso — si tratta di un aspetto abbastanza importante — che, dalle informazioni a mia disposizione, la rete telematica è stata attivata proprio in questi giorni e che la misura concernente i PSUR dovrebbe essere posta in essere in breve tempo. Abbiamo peraltro constatato un altro dato che ci ha un po' sorpreso: le schede relative alle segnalazioni spontanee provenienti da medici e da farmacisti, attraverso le ASL e le aziende ospedaliere, in effetti non solo non erano state informatizzate, e quindi non erano trattabili e

disponibili elettronicamente, ma presentavano anche un problema amministrativo di una certa importanza che riguardava il protocollo. Il ritardo nella trasmissione di tali segnalazioni da parte dell'ASL o della azienda ospedaliera al Ministero della salute costituisce un reato previsto dal decreto legislativo n. 44 del 1997. Ciò perché quando fu emanato tale decreto legislativo, per recepire una direttiva comunitaria, fu ritenuto opportuno prevedere l'obbligo molto pregnante per tali strutture di trasmettere i dati nel modo più sollecito ed efficace per evitarne la dispersione nel momento del trasferimento. Venne prevista una sanzione di carattere penale e vi è, quindi, anche il problema, per il Ministero della salute che riceve tali informazioni, di verificare che i tempi siano rispettati.

PRESIDENTE. Si tratta di un ritardo nella segnalazione da parte dei medici al Ministero?

VITTORIO SILANO, *Capo del dipartimento della tutela della salute umana, della sanità pubblica veterinaria e dei rapporti internazionali del Ministero della salute*. Sono previsti obblighi per entrambi i soggetti, ma adesso mi riferisco alla trasmissione dei dati dall'ASL o dall'azienda ospedaliera al Ministero. Ciò deve avvenire al massimo entro 15 giorni, ma l'aspetto che vorrei sottolineare è rappresentato dalla sanzione penale che si applica ai casi nei quali le aziende ospedaliere o le ASL non provvedano, nei tempi dovuti, alla trasmissione delle segnalazioni ricevute al Ministero della salute. Quest'ultimo ha tempi ristretti per trasmettere a sua volta i dati a livello europeo; ciò richiede un controllo, una verifica anche da parte del Ministero della salute. Si tratta di un aspetto burocratico abbastanza discutibile, ma rimane il fatto che il Ministero, ricevendo in ritardo la comunicazione e constatando tale ritardo, si trova nella sgradevole situazione di colui che viene posto a conoscenza di un reato, con tutti gli obblighi che ne derivano. Abbiamo notato che la procedura di protocollo, che rappresenta

la base per poter verificare gli adempimenti e la vigilanza su questi aspetti, lasciava molto a desiderare e ciò rappresenta una questione molto difficile e discutibile. Non abbiamo potuto constatare che gli obblighi di informazione nei confronti dell'autorità giudiziaria, che pure sussistono in tali casi, siano mai stati soddisfatti. Capisco che ciò non ha niente a che fare con la farmacovigilanza, ma rappresenta un aspetto collaterale che rileva, o può rilevare, anche sotto il profilo penale.

Per quanto riguarda i PSUR e l'enorme mole di tale documentazione, sono previsti obblighi di carattere temporale, anche se diversi: la trasmissione deve essere effettuata entro determinati termini al fine di assicurare la tempestività dell'informazione.

PRESIDENTE. Anche in questo caso sono previste sanzioni penali?

VITTORIO SILANO, *Capo del dipartimento della tutela della salute umana, della sanità pubblica veterinaria e dei rapporti internazionali del Ministero della salute.* Sì.

Vorrei parlare ora degli aspetti di carattere sostanziale, al di là delle previsioni sanzionatorie penali alle quali forse la Commissione può essere interessata soltanto marginalmente. Il sistema di vigilanza sulla tempestività di tali informazioni è risultato, dalla nostra analisi, scarsamente curato. A prescindere dall'aspetto del flusso e delle modalità di informazione, vi è poi la questione della grande mole dei fascicoli che devono essere esaminati in quanto, nel sintetizzare e presentare i dati relativi agli effetti collaterali, si richiede e si presuppone un accertamento molto puntuale e specifico. Abbiamo, quindi, potuto constatare che tale mole di documentazione difficilmente poteva essere gestita, in modo estremamente penetrante, da un ufficio che nel complesso si giova di quattro o cinque funzionari e di due o tre persone di supporto. Credo che tale ufficio non abbia mai potuto contare su più di dieci persone. Abbiamo notato la sproporzione rispetto

al carico di lavoro costituito dalle analisi necessarie per poter esaminare, attraverso uno *screening*, la documentazione da inviare alla sottocommissione CUF. Vorrei dire che le mie considerazioni naturalmente non significano che l'ufficio non abbia comunque lavorato molto e non abbia anche cercato di assistere in tutti i modi la sottocommissione sulla farmacovigilanza (esiste anche un rapporto dell'ufficio competente che indica gli interventi e le misure). La questione è rappresentata principalmente dal rapporto tra interventi prioritari, che sono stati identificati e sui quali sono stati accentrati gli sforzi, e un approccio sistematico globale che tende a determinare un momento programmatico e di coordinamento che poi può essere promotore di nuove scoperte.

Vi è stato poi il problema del flusso delle comunicazioni nel caso di crisi. L'episodio del Lipobay ha rappresentato un punto critico sia per il momento particolare, sia anche per la mancanza di una determinata procedura *standard* che consentisse immediatamente di indirizzarsi verso il soggetto competente. L'ufficio aveva preparato già in giugno una *dear doctor letter* e stava seguendo la vicenda, ma nel momento in cui è scoppiata la grande preoccupazione dei pazienti e dei cittadini non abbiamo potuto beneficiare di una procedura di comunicazione che avrebbe certamente dovuto coinvolgere i medici, oltre che i *media*. L'informazione che ha fornito la stampa ha principalmente allarmato la popolazione. Il numero verde, istituito a maggio, in quel periodo non era attivo perché si trattava della settimana di Ferragosto, ma il ministro ci ha dato immediatamente istruzioni per la riattivazione del servizio. Ciò è stato fatto il 16 agosto e il numero verde è stato in pratica investito da un numero enorme di telefonate, tanto è vero che è stato potenziato fino a poter contare su 16 linee. Comunque il numero verde è servito a tranquillizzare e abbiamo notato che telefonavano anche operatori sanitari, benché essi avessero a disposizione altri strumenti più dedicati all'informazione: il

Ministero pubblica una rivista, un bollettino, la *dear doctor letter*; vi è poi il portale informatico al quale tutti possono accedere.

Un adempimento molto importante, previsto dal decreto legislativo n. 44 del 1997, è rappresentato dalla relazione annuale sulla farmacovigilanza al Parlamento. Le ragioni di tale relazione derivano proprio dal carattere innovativo del sistema di farmacovigilanza introdotto nel 1997 in Italia. Si tratta di un sistema europeo, comunitario, nuovo per tanti paesi e quindi nel decreto legislativo venne prevista espressamente una relazione annuale proprio per dare la possibilità al Ministero di partecipare le proprie esperienze, le difficoltà, le necessità di potenziamento al Parlamento e a quest'ultimo di intervenire. Tale adempimento non è mai stato soddisfatto. Per l'anno in corso ciò rappresenta uno dei precisi compiti che il ministro ha attribuito all'ufficio: soddisfare il debito di informazione.

Abbiamo cercato di capire i motivi di ciò. È emerso, in effetti, che questo ufficio è rimasto senza dirigente dal giugno 1999 fino allo scorso luglio, quando è stato nominato il nuovo dirigente. Si tratta, pertanto, di una situazione anomala. Le informazioni che abbiamo raccolto indicano che questa lunga *vacatio* nasce essenzialmente dall'intento del direttore generale, il collega Martini, di cercare una persona particolarmente qualificata, la quale potesse svolgere questo ruolo in modo efficace.

C'è stata, quindi, una ricerca accurata alla fine della quale è stato individuato il dottor Raschetti, il quale è un collega dell'Istituto superiore di sanità. Tuttavia in questo periodo di due anni, che rappresenta un lasso di tempo importante, si sarebbe forse potuto nominare un facente funzioni cui affidare questa responsabilità.

PRESIDENTE. Se non ho capito male, dottor Silano, l'ufficio fa quindi parte della direzione generale per la valutazione dei medicinali, di cui è responsabile il dottor Martini. La direzione generale è poi suddivisa in vari uffici, uno dei quali riguarda

appunto la farmacovigilanza; in tale ufficio dal giugno 1999 al luglio 2001 sarebbe mancato il relativo dirigente.

VITTORIO SILANO, *Capo del dipartimento della tutela della salute umana, della sanità pubblica veterinaria e dei rapporti internazionali del Ministero della salute*. Esattamente.

PRESIDENTE. Fino al giugno 1999 chi era il dirigente?

VITTORIO SILANO, *Capo del dipartimento della tutela della salute umana, della sanità pubblica veterinaria e dei rapporti internazionali del Ministero della salute*. Era il dottor Luchino.

Siamo quindi rimasti sorpresi della situazione, anche perché in queste circostanze può accadere che sia il funzionario più anziano ad assumere l'incarico. D'altronde, la presenza di un dirigente nell'ufficio è molto importante, perché il direttore generale è gravato da una mole enorme di responsabilità, riguardanti le autorizzazioni, le iscrizioni, la farmacovigilanza, i prezzi e così via. E, infatti, abbiamo constatato che i funzionari si erano suddivisi tra loro, secondo un criterio consensuale, il lavoro da svolgere.

Abbiamo notato, inoltre, che il dottor Raschetti, pur avendo firmato nel mese di maggio 2001 il contratto per la dirigenza con il dottor Martino — perché, come è noto, in seguito alla privatizzazione della pubblica amministrazione, i dirigenti vengono assunti attraverso la firma di un contratto fiduciario —, ha preso servizio soltanto nello scorso mese di luglio. Peraltro, è risultato che il dottor Raschetti, nel periodo compreso tra maggio e luglio, frequentava effettivamente l'ufficio senza ricoprirne in modo ufficiale la funzione.

PRESIDENTE. In effetti, in una scorsa occasione, il rappresentante dell'Istituto superiore di sanità ci aveva detto appunto del passaggio del dottor Raschetti all'Istituto superiore di sanità, giacché prima era un consulente, come ci disse lo stesso

rappresentante, e solo successivamente è stato assunto direttamente alle dipendenze del Ministero della salute.

VITTORIO SILANO, *Capo del dipartimento della tutela della salute umana, della sanità pubblica veterinaria e dei rapporti internazionali del Ministero della salute*. Uno degli aspetti più preoccupanti di questa vicenda è la situazione anomala che si era venuta a creare, nella quale una persona (anche se comunque proveniente da un ambiente scientifico) si occupava comunque della materia pur senza avere ufficialmente la responsabilità.

Un altro aspetto su cui vorrei soffermarmi riguarda la tempestività della trasposizione delle informazioni di farmacovigilanza in decisioni di carattere prescrittivo. Su di essa abbiamo delle perplessità, in quanto si tratta di un processo molto farraginoso e privo di tempi certi.

In proposito, il Lipobay è un esempio anche un po' sorprendente, perché come è noto esso fu autorizzato nel febbraio del 1997 in dosaggi pari a 0,1-0,2-0,3 milligrammi, anche se in realtà è stato utilizzato solo lo 0,2, in quanto soltanto esso era rimborsabile. Nel primo foglietto illustrativo vi era già un'avvertenza del fatto che potesse esserci un'associazione del medicinale con i fibrati. Però, leggendo il foglietto, si può obiettivamente constatare che si tratta di una formula relativamente blanda.

Dopo il 1997 (anche perché il medicinale nel frattempo veniva utilizzato ed aumentava il numero dei consumatori in Italia, così come in altri paesi) sono iniziati ad emergere questi effetti collaterali avversi, che vanno sotto il nome di rabdomiolisi, vale a dire una forma di grave deterioramento del tessuto muscolare che si accompagna a manifestazioni dolorose e ad altri sintomi e che, in particolari situazioni, può anche portare alla morte, come è accaduto in alcuni casi.

Vorrei attirare l'attenzione sul fatto che attualmente, sulla base di tutti i dati a nostra disposizione, sappiamo che la cerivastatina, rispetto alle altre statine (mi riferisco in particolare alla atorvastatina,

alla fluvastatina, alla prevastatina, alla simvastatina), presenta un tasso di casi di rabdomiolisi di almeno 15 volte superiore a tutte le altre statine. Credo che i dati prodotti dall'ufficio di farmacovigilanza mostrino con chiarezza che la cerivastatina, sotto il profilo del rischio di rabdomiolisi, è diversa dalle altre statine, le quali invece hanno tassi per centomila più o meno simili tra loro. La cerivastatina è più attiva e presenta anche maggiori effetti collaterali, almeno ai dosaggi che sono stati provati.

Nel febbraio del 1999, poi, la Bayer, quando si è resa conto di tale problema, ha chiesto una modifica. Poiché questo medicinale è stato autorizzato con una procedura cosiddetta di mutuo riconoscimento (abbiamo cioè riconosciuto, così come hanno fatto altri paesi, l'autorizzazione inizialmente concessa nel Regno Unito), per fare una modifica è necessario apportare una variazione, cosiddetta di tipo 2, alla quale partecipano tutti i vari paesi. Pertanto, l'azienda farmaceutica propone la sua domanda contestualmente a tutti i paesi coinvolti, presentando la relativa documentazione; dopodiché i vari paesi, attraverso un'attività di coordinamento che si svolge con un incontro dei rappresentanti nazionali presso l'EMEA (pur non essendo un gruppo della EMEA), presieduto dallo Stato membro che in quel momento presiede la Comunità, si confrontano e forniscono una risposta al riguardo.

Pertanto, nel febbraio del 1999 veniva presentata questa domanda, mentre l'accordo si raggiungeva nella seconda parte del medesimo anno. Questa modifica era molto importante, perché se si guarda il foglietto illustrativo si può vedere, pur essendo ancora al livello di avvertenza (perché non c'è ancora la controindicazione, che verrà dopo con il gemfibrozil ed altri fibrati), che c'è una descrizione puntuale degli effetti collaterali, in particolare il pericolo di rabdomiolisi e così via.

Questa modifica — ripeto — richiama all'inizio del 1999 è molto importante sotto il profilo dell'informazione sia dei pazienti sia dei medici, perché anche per

quest'ultimi, sebbene essi dovrebbero acquisire le informazioni prevalentemente dalle schede tecniche dei farmaci, il foglietto illustrativo può avere la sua utilità.

Quindi, verso settembre dello stesso anno, finalmente, si conclude tale procedura e, a quel punto, le aziende presentano nei vari Stati membri le modifiche concordate; si deve, quindi, intervenire con un nuovo decreto autorizzativo ed il foglietto informativo deve essere modificato. Tutto il procedimento a livello europeo termina all'inizio del secondo semestre del 1999, il coordinamento ed il resto, nel mese di settembre; l'azienda provvede normalmente, nel mese successivo. Tuttavia, sorprende che l'autorizzazione che modifica il foglietto sia intervenuta, invece, soltanto nel 2000, per l'esattezza nel luglio del 2000. Capisco che anche ciò esprima la difficoltà, la mole di lavoro che l'ufficio deve evadere e tuttavia il lasso di tempo è abbastanza considerevole. Inoltre, desta perplessità la circostanza che, nelle more dell'emanazione e pubblicazione del decreto, non si sia sostituito il vecchio foglietto illustrativo con il nuovo e non si siano ritirate le scorte presenti sul mercato, le quali, invece, sono rimaste fino all'esaurimento.

PRESIDENTE. Pertanto, la modifica del foglietto è avvenuta nel luglio del 2000, mentre la procedura si era conclusa a settembre del 1999. Per il decreto di modifica del foglietto si è dovuto attendere fino al mese di luglio del 2000. Per sostituirlo sul mercato, quanto altro tempo è passato?

VITTORIO SILANO, *Capo del dipartimento della tutela della salute umana, della sanità pubblica veterinaria e dei rapporti internazionali del Ministero della salute.* Non lo sappiamo perché, essendoci l'assenso all'esaurimento delle scorte, è dipeso un po' dalla quantità disponibile nelle varie parti d'Italia e dalla domanda. Però, si sarà trattato, sicuramente, di qualche mese. Nel frattempo, negli Stati Uniti il medicinale veniva utilizzato a dosaggi molto più elevati rispetto a quelli autorizzati in Italia.

GIACOMO BAIAMONTE. Negli Stati Uniti cominciarono i casi.

VITTORIO SILANO, *Capo del dipartimento della tutela della salute umana, della sanità pubblica veterinaria e dei rapporti internazionali del Ministero della salute.* Sì, è vero, vi erano segnalazioni. Nel febbraio 2001, la Bayer — spinta, a quanto ci risulta, dall'autorità competente del Regno Unito, la MCA (*Medicines Control Agency*) — presenta una domanda per un'altra variazione del foglietto illustrativo per cui da una semplice avvertenza si vuol passare all'indicazione di una vera e propria controindicazione. Abbiamo constatato — poi gli eventi hanno travolto un po' tutte le procedure amministrative (confrontate con grande difficoltà, evidentemente) — che, mentre da un lato si riunivano i gruppi di farmacovigilanza e i vari Stati esaminavano la questione, dall'altro, però, non si riusciva ad arrivare ad un accordo sulla vicenda, fino a quando non si sono registrati tre casi letali di rhabdomiolisi in Spagna. Il motivo della disputa era se la controindicazione fosse solo da applicarsi alla cerivastatina o, come alcuni ritenevano, anche alle altre statine. Quindi, mentre pendeva la domanda di modifica, si discuteva sui vari tavoli, ma non si arrivava ad alcuna conclusione.

La Bayer, per sbloccare la situazione e superare alcune opposizioni al cambiamento, che vi erano nel gruppo della farmacovigilanza, decise di adottare una procedura cosiddetta di restrizione per motivi di sicurezza. Si tratta di una procedura di urgenza cui l'azienda — ma dipende dalle aziende — ricorre in modo da adottare automaticamente la decisione che poi, naturalmente, va ratificata. Quindi, alla fine, la Bayer, nel giugno di quell'anno, viste le difficoltà e le sterili discussioni provvide spontaneamente, salvo ratifica. Ciò accadeva nel mese di giugno e, in quel momento, è stata adottata la *dear doctor letter*, anche da parte del nostro Ministero; sono stati, inoltre, informati tutti i medici. Naturalmente, i vecchi prodotti erano ancora sul mercato a causa del predetto meccanismo. Final-

mente si arriva all'inizio di agosto quando la Bayer — è stata una sorpresa per tutti — ha annunciato la decisione di ritirare il farmaco. Naturalmente, ciò è stato comunicato e tutte le autorità competenti hanno adottato un decreto.

Devo dire che i motivi dell'atteggiamento della Bayer restano ancora abbastanza oscuri e, infatti, è mancata una motivazione. È veramente strano e fa riflettere che la Bayer avesse adottato le misure di restrizione per motivi di sicurezza, senza però ritirare, neppure in questo caso, i prodotti dal mercato. Poi, finalmente, vi è stata la sospensione unilaterale, che, certo, è un evento abbastanza raro che ricorre nei casi in cui, obiettivamente, è necessario. Nello stesso tempo vi era stata, all'inizio del 2000, una domanda della Bayer per avere l'autorizzazione ad una concentrazione più elevata di 0,2, cioè per il dosaggio 0,4. Tale domanda risale, in pratica, all'inizio del 2000; però, il nuovo dosaggio è stato autorizzato in Italia nel marzo del 2001. In pratica, hanno pesato i tempi delle procedure, la loro insufficiente connessione, le questioni sorte, eccetera.

GIACOMO BAIAMONTE. Era già successo con il dosaggio precedente.

VITTORIO SILANO, *Capo del dipartimento della tutela della salute umana, della sanità pubblica veterinaria e dei rapporti internazionali del Ministero della salute*. Esattamente. Nel marzo viene pubblicato sulla *Gazzetta ufficiale* un decreto che autorizza il doppio del dosaggio, praticamente nel momento in cui era in discussione l'introduzione del nuovo foglietto illustrativo recante la controindicazione. Dunque, non possiamo che registrare quanto è accaduto, in una sede nella quale la mia relazione non deve contribuire ad accertare responsabilità; essa deve, piuttosto, descrivere i fatti. Certamente, anche a livello europeo, sono necessarie alcune innovazioni, in primo luogo per accelerare i tempi e, quindi, per fare in modo che, una volta decise, le modifiche rilevanti sotto il profilo della farmacovigilanza vengano adottate entro tempi ragionevoli.

Il ministro ha dato adesso un'altra istruzione chiara agli uffici impegnati nel negoziare la direttiva comunitaria (che in questo periodo è in fase di revisione) per rideterminare quali casi richiedano un'immediata sostituzione di materiali informativi e quali, invece, possano coesistere con la persistenza ad esaurimento delle scorte sul mercato.

L'altro aspetto che emerge è la necessità di un coordinamento più forte tra chi si occupa delle autorizzazioni e chi si occupa della farmacovigilanza. Infatti, va considerato che la nostra direzione generale è una struttura abbastanza importante, con quasi 250 unità dislocate fra tutti i vari settori. La farmacovigilanza è, dunque, un ambito più piccolo.

Un altro aspetto concerne l'adempimento dato alle decisioni prese dal Ministero in conseguenza di dati di analisi di farmacovigilanza. In pratica, normalmente, si tratta di restrizioni, di modifica di foglietti illustrativi, eccetera. Vi sarebbe quindi la necessità di verificare puntualmente a livello territoriale come agiscono effettivamente le aziende, cioè dobbiamo assicurare che tali informazioni arrivino, quasi contemporaneamente, a tutti i pazienti italiani. Può accadere che l'azienda, per un qualsiasi motivo, non trasmetta immediatamente la segnalazione: in tali casi sarebbe necessaria una verifica su ciò che accade. Si è constatato che tale verifica non esiste e infatti il nuovo programma nazionale ha indicato che essa debba essere effettuata. Considerato che tale verifica dovrebbe essere svolta a livello territoriale, il ministro ha indicato che essa sia concordata con le regioni e quindi affidata ai poteri territoriali piuttosto che ad una struttura centrale.

PRESIDENTE. La ringrazio, professor Silano, per la relazione esauriente che ha chiarito sicuramente molti aspetti sulla farmacovigilanza, nonché sulla necessità di velocizzare alcuni passaggi, di aumentare il personale negli uffici, di approfondire alcune questioni che sono state fino adesso poste, ma che sono state abbastanza trascurate. Bisognerà affrontare anche alcuni

punti essenziali che lei ha fatto rilevare: il rapporto con l'Europa, con l'EMEA, e la comunicazione verso l'esterno dell'attuazione delle importanti decisioni di farmacovigilanza. Se i tempi tra l'ordinanza sulla farmacovigilanza e la sua attuazione sul territorio sono troppo lunghi, il medicinale continua ad essere prescritto con il rischio che si possano verificare spiacevoli effetti collaterali.

Passiamo alle domande dei colleghi.

GIACOMO BAIAMONTE. Anch'io ringrazio il professor Silano per la sua chiara esposizione che non formula accuse, ma, giustamente, ricostruisce le tappe cronologiche di ciò che è accaduto. Mi meraviglia il fatto che, nell'era dell'informatica, il Ministero non abbia adottato l'informatizzazione e, quindi, l'acquisizione dei dati che arrivano dalle ASL, alle quali i medici generici, i farmacisti e gli ospedali comunicano i loro rilevamenti clinici o sintomatologici. Tali dati non dovevano rimanere in forma cartacea. Nell'era dell'informatica mi meraviglia — ripeto — che ciò sia avvenuto. Abbiamo un po' trascurato l'aspetto importante della prevenzione, del controllo dei dati che, come ho sempre detto, è fondamentale per ottenere successo sia nell'impostazione terapeutica, sia nella disposizione delle misure. Io — che sono chirurgo — ho sempre detto che, specialmente quando si opera un malato, occorre principalmente prevenire eventuali complicanze, altrimenti successivamente bisogna curare la malattia di base e le complicanze. Il malato, quindi, deve essere seguito sistematicamente in tutte le fasi e se può subire, durante il decorso postoperatorio, un'insufficienza renale o una broncopolmonite, deve essere controllato e seguito per non trovarsi in una situazione di una certa gravità: oltre alla malattia di base, anche la complicanza. Si tratta di ciò che è successo nel caso specifico: speriamo che in futuro tali episodi, che possono assumere rilevanza notevole, non l'abbiano più.

DOMENICO DI VIRGILIO. Ringrazio il professor Silano per la precisione dei dati

offerti che vanno a confermare alcuni rilievi presenti nella relazione del ministro e che sono emersi nella nostra discussione. Non mi meraviglia il fatto di assistere a effetti collaterali di farmaci: tutti noi abbiamo avuto esperienza personale di tali effetti, lievi, medi ed anche gravi (come sa chi si occupa di medicina). È sufficiente ricordare rapidamente che, nonostante i benefici enormi nella prevenzione che comporta l'aspirina, constatiamo tutti i giorni la disposizione di ricoveri per emorragie da aspirina. Non bisogna criminalizzare il farmaco, ma soltanto essere consapevoli e informare il paziente, soprattutto in un'epoca in cui tutti ricorrono all'autoprescrizione e pensano che i medicinali possano risolvere i problemi non solo di salute, ma di bellezza e di efficienza.

Vorrei chiedere al professor Silano quanto tempo occorreva al Ministero della salute, prima dell'informatizzazione, per analizzare le schede di segnalazione che provenivano dagli ospedali e dai medici di base, e quale entità avevano queste segnalazioni. Mi sembra che lei abbia detto che il personale addetto agli uffici fosse insufficiente. Per quale motivo non si è data la giusta valenza ad un aspetto importantissimo come quello della farmacovigilanza?

Per quanto riguarda le inadempienze e i ritardi, sappiamo tutti ciò che cronologicamente è avvenuto e che ci sono « buchi » neri da chiarire: dopo le osservazioni svolte in Spagna, infatti, la commissione che agiva — mi sembra — presso l'EMEA non ha valutato e comunicato tempestivamente la situazione. In Italia, addirittura, è stato autorizzato, in contemporanea e quasi due mesi dopo, anche un dosaggio della cerivastatina superiore a 0,4 milligrammi, e mi risulta che siano stati autorizzati studi comparativi con 0,8 milligrammi nella prevenzione del reinfarto. Nel caso della cerivastatina, a causa della carenza di personale o della mancata informatizzazione del servizio, vi sono stati ritardi nell'analisi delle schede giunte al Ministero? In quale fase della trasmissione dei dati vi è stato tale ritardo? Dobbiamo non soltanto individuare le re-

sponsabilità (è in corso un'indagine della magistratura), ma, in virtù del mandato elettorale che abbiamo come legislatori (e come medici, in particolare), pensare anche al futuro per risolvere un problema che i cittadini subiscono.

Vorrei rivolgere un appello ai colleghi — torneremo in seguito su tale aspetto — circa la necessità di una sensibilizzazione rapida ed efficiente dei medici (che è stata, nella mia esperienza di medico ospedaliero per 36 anni, assolutamente insufficiente), dei farmacisti e soprattutto degli oberati medici di base. È necessaria l'istituzione — ho già avanzato tale proposta e intendo ripresentarla — della scheda di farmacovigilanza individuale che accompagni il soggetto nella sua vita. Essa deve essere conservata dal medico di fiducia e deve registrare tutto, in modo tale che i sanitari ed il soggetto interessato siano informati.

Infine vorrei accennare all'assurdità dei cosiddetti bugiardini che, in realtà, non sono realizzati per il medico bensì per il paziente, ma che sono incomprensibili: se si scrive raddomiolisi, forse il termine è incomprensibile anche per qualche medico, ma sicuramente mio padre e mia madre, che non hanno una cultura scientifica, non possono capire il significato esatto del termine. Occorre che il farmaco venga accompagnato da una chiara descrizione degli effetti collaterali in quanto quella prescrizione viene analizzata dal paziente e non soltanto dal medico.

VITTORIO SILANO, *Capo del dipartimento della tutela della salute umana, della*

sanità pubblica veterinaria e dei rapporti internazionali del Ministero della salute. Vorrei chiedere al ministro, sempre che ciò incontri il consenso della Commissione, di trasmettere il programma nazionale di farmacovigilanza, che è stato elaborato e che delinea le linee future di intervento, in quanto contiene le risposte a molti interrogativi e indicazioni che sono stati qui espressi. Dato che tale programma è stato approvato formalmente e ad esso la competente direzione generale si ispira in tutte le azioni (come nella già attuata realizzazione della rete telematica di raccolta delle schede di segnalazione), credo che da tale conoscenza potrebbero emergere, alla conclusione dei lavori della Commissione, gli orientamenti che il ministro ha già individuato.

PRESIDENTE. Ringrazio nuovamente il professor Silano per il suo intervento. Nel ricordare che domani vi sarà l'audizione del professor Martini sullo stesso argomento, dichiaro conclusa l'audizione.

La seduta termina alle 21,30.

IL CONSIGLIERE CAPO DEL SERVIZIO RESOCONTI
ESTENSORE DEL PROCESSO VERBALE

DOTT. VINCENZO ARISTA

*Licenziato per la stampa
il 20 novembre 2001.*

STABILIMENTI TIPOGRAFICI CARLO COLOMBO

