

La seduta comincia alle 11.35.

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

Audizione di rappresentanti dell'Associazione farmaceutici dell'industria e di rappresentanti della Farminindustria.

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 di rappresentanti dell'Associazione farmaceutici dell'industria e di rappresentanti della Farminindustria.

La Commissione ha deliberato questa indagine per dibattere sul tema della farmacovigilanza in Italia, in particolare con riferimento al caso del Lipobay, risalente alla scorsa estate. Lo scopo è fare il punto su quanto è successo e verificare, attraverso l'apporto di conoscenze e di elementi forniti da parte di coloro che saranno ascoltati, quale sia attualmente la situazione nel nostro paese in merito al tema della farmacovigilanza. Premetto che, fortunatamente, l'Italia vanta un numero minimo di incidenti analoghi a quello verificatosi; tuttavia, di fronte al rischio anche eventuale che ciò possa accadere nuovamente è giusto indagare.

Sono presenti la dottoressa Giovanna Cangiano, consigliere e coordinatore della Commissione regolatoria dell'AFI, i dottori Umberto Mortari ed Emilio Stefanelli, vicepresidenti della Farminindustria, il dottor Maurizio Agostini e la dottoressa Alessandra Manassero, entrambi responsabili dell'area tecnico-scientifica.

Do ora la parola alla dottoressa Cangiano.

GIOVANNA CANGIANO, *Consigliere e coordinatore della Commissione regolatoria dell'AFI*. Sul tema della farmacovigilanza in Italia, è giusto premettere che, per quanto riguarda le attività industriali, l'AFI è un'associazione costituita prevalentemente da tecnici. Ci occupiamo, quindi, degli aspetti pratici in questo settore. In particolare, la farmacovigilanza rientra nell'ambito di competenza della commissione regolatoria, di cui io sono la coordinatrice. Siamo tutte persone che lavorano in azienda e questo ci ha permesso di verificare sul campo, a volte in prima persona, i problemi attinenti alla farmacovigilanza. In realtà, molti di noi sono dei responsabili proprio nel settore della farmacovigilanza.

Dal punto di vista delle aziende, la situazione sulla regolamentazione è chiara. Siamo infatti perfettamente in linea con la normativa europea. Non solo, ma a volte assumiamo un approccio anche più restrittivo rispetto agli altri paesi (mi riferisco, per esempio, ai tempi di comunicazione delle eventuali segnalazioni che riceviamo).

Per quanto riguarda il collegamento tra le aziende, esse sono interconnesse attraverso un sistema di raccolta dati comune. Per le multinazionali, poi, c'è un ulteriore collegamento, non solo a livello europeo ma, come nel caso di quelle americane, con le stesse case madri d'oltreoceano. Direi quindi che le informazioni circolano ed anche abbastanza bene. Lo scambio con gli altri utenti risulta buono ed il quadro d'insieme chiaro. Questa è la prospettiva da parte nostra.

PRESIDENTE. La ringrazio per il suo intervento. Desidera aggiungere qualche commento in particolare riguardo al caso Lipobay? Senza dubbio, infatti, quest'ul-

timo appare strettamente legato al tema della farmacovigilanza.

GIOVANNA CANGIANO, *Consigliere e coordinatore della Commissione regolatoria dell'AFI*. Sul caso Lipobay specificatamente non saprei cosa aggiungere poiché, come associazione, non siamo stati coinvolti direttamente ma posso affermare, proprio in relazione a quanto avvenuto, che, a livello di sistema di farmacovigilanza, varrebbe la pena diffondere maggiormente tra tutti gli operatori tale concetto. Per quanto riguarda le aziende, infatti, queste ultime sono molto coinvolte e preparate sul tema e questo per vari motivi (la loro conoscenza delle leggi e via dicendo).

Forse, come ho detto, in alcuni settori — così come in alcune aree — bisognerebbe approfondire maggiormente il concetto — se non proprio la cultura — della farmacovigilanza: questa è l'unica osservazione che mi sento di aggiungere.

PRESIDENTE. Sottolineando che questa sua osservazione trova conferma in altre già svolte, ricordo che ci sono state precedenti audizioni nel corso delle quali è stato affrontato il problema da lei accennato, cioè quello della diffusione dell'informazione e della sua organizzazione — che deve essere migliorata e lo si sta facendo — per cui le aziende notificano i problemi rilevati al Ministero della salute, il quale, a sua volta, ha poi il compito di raccogliere e notificare tali segnalazioni in modo coerente ed efficace. Si tratta, dunque, di una situazione già precedentemente evidenziata. Tuttavia, c'è una questione che — credo di parlare anche per molti altri membri della Commissione — ha destato in me alcune perplessità e che, approfittando del suo intervento, desidero chiarire rivolgendole una domanda, cui la invito — al pari dei suoi collaboratori scientifici — a rispondere.

Per quanto riguarda la comunicazione e lo scambio di informazioni tra aziende ed informatori scientifici, lei ha sottolineato la rapidità e la tempestività di modi in cui tutto ciò avviene. Tuttavia, in occasione della precedente audizione, vi fu

chi affermò che, al contrario di quanto da lei ora riferito, queste comunicazioni fra aziende farmaceutiche — riferendosi in generale a tutta la categoria, senza distinzione di nomi — e collaboratore scientifico non avvenivano affatto in modo così tempestivo. Di più, questi ultimi, considerati d'altronde dai medici una componente importante nell'opera di diffusione del farmaco e, al limite, in quella di farmacovigilanza, non avevano — secondo l'audit — notizia tempestiva degli eventuali effetti collaterali che un farmaco poteva causare. A questo riguardo, desidero sottolineare che, nel caso del Lipobay in particolare, si trattava di un farmaco già in commercio. Mi sembra giusto ribadirlo poiché gli effetti collaterali di un farmaco, studiati e rilevati prima della sua messa in commercio, sono scritti nel cosiddetto bugiardino (che poi è tale solo di nome).

Tuttavia sappiamo, in qualità di medici ed operatori nel settore, che, nel tempo, con il progressivo utilizzo del prodotto, possono effettivamente presentarsi ulteriori effetti collaterali indesiderati, soprattutto in seguito alla combinazione ed interazione di più farmaci tra loro. È quindi evidente che la tempestività nella comunicazione assume, nell'ambito di cui discutiamo, un ruolo fondamentale.

Pertanto, ricordo bene che fui sorpreso dalle affermazioni fatte nel corso della precedente audizione (invitai persino l'intervenuto a ripetersi). Non si trattava di un atto d'accusa ma veniva ribadita l'esigenza di essere informati più tempestivamente. Rivolgo, pertanto, a lei, ma più in generale all'industria farmaceutica tutta, l'osservazione del collega di allora relativa alla reale tempestività dell'informazione.

EMILIO STEFANELLI, *Vicepresidente della Farminindustria*. In effetti, anche a me tutto questo risulta strano. Gli informatori scientifici provengono dalle aziende e fanno parte delle stesse. Parlo a nome delle aziende, ma, per questo, ritengo di potere parlare allo stesso tempo anche a nome degli informatori, nel senso che essi rappresentano una parte importante delle nostre aziende. Dobbiamo sempre ricor-

dare che l'informatore scientifico dipende dal nostro responsabile dell'informazione scientifica. Quindi è — diciamo — il vettore dell'informazione sul prodotto; egli deve quindi arrivare dal medico con un'informazione scientifica ben precisa e ben definita. Nel momento in cui, a causa di qualche effetto riscontrato, si adottano cambiamenti nella scheda tecnica o nel foglio illustrativo, immediatamente il nostro servizio di informazione scientifica contatta i propri uomini in modo tale che questi riportino al medico l'informazione.

Direi che il sistema è molto ben congegnato, senza escludere che qualche volta si possa anche sbagliare: è umano! Pertanto, da un lato c'è un sistema di farmacovigilanza e, dall'altro, di aggiornamento degli stampati del prodotto. Appena si ha una nuova versione degli stampati del prodotto — ed in particolare delle schede per l'informazione scientifica — questa viene mandata ai vari informatori scientifici proprio perché vadano dal medico a riferire su ciò che è cambiato.

UMBERTO MORTARI, *Vicepresidente della Farminindustria*. Ritengo che, dopo l'intervento della dottoressa Cangiano, in qualità di rappresentante dell'industria farmaceutica, ci sia poco da aggiungere. Noi siamo soggetti ad obblighi ben precisi dalle norme attualmente in vigore, le quali recepiscono una normativa europea ed, anzi, da noi la rendono ancora più stringente. Per esempio, sono previste dalla normativa italiana, a differenza di quanto avviene a livello europeo, sanzioni penali nei confronti degli amministratori delle aziende che non rispettino i termini di denuncia degli effetti collaterali attesi o inattesi.

Se un problema esiste nell'ambito di cui discutiamo, ritengo che sia esclusivamente culturale, perché per quanto riguarda la farmacovigilanza norme e processi in questo campo non mancano. Forse le strutture possono non essere al pari di quelle degli altri paesi europei, ma ciò non significa che — e vengo al caso del Lipobay — in paesi come l'Inghilterra o la Svezia, dove la farmacovigilanza è da sempre stata

una priorità, si siano verificati meno problemi che da noi: anzi, semmai è vero il contrario. La domanda consiste allora nel chiedersi come affrontare tale discorso culturale.

Da tempo, come Associazione delle aziende farmaceutiche, abbiamo avviato una serie di iniziative. Già nell'ottobre del 1999 — ricordo che la normativa è del 1997 — organizzammo un seminario per tutte le aziende associate proprio sul tema della farmacovigilanza.

Nel luglio del 2001 — quindi alla vigilia dell'estate, quando è scoppiato il caso delle statine — abbiamo distribuito alle aziende associate e a tutte coloro che ce ne facevano richiesta un CD-ROM completo proprio sul tema della farmacovigilanza che — con l'aggravio che tutto ciò comporta per le aziende farmaceutiche — tra breve sarà anche disponibile sul nostro sito Internet.

Sono poi quasi in fase di attuazione un'altra serie di iniziative, alcune di nostra esclusiva promozione, altre in cooperazione con l'ordine dei medici, con società scientifiche, con la CRUI — la Conferenza dei rettori delle università — per divulgare al massimo livello le tematiche della farmacovigilanza, secondo noi — lo ripeto — molto importanti.

Volevo, infine, aggiungere un commento a quanto già detto dal collega Stefanelli per quanto riguarda la comunicazione verso i nostri informatori scientifici. Ritengo che, al di là di un obbligo legale, questo sia anche un obbligo etico. Di più, l'amministratore di una società lo considera anche come un obbligo economico nei confronti degli azionisti, perché tenere nascosto un effetto collaterale alla classe medica può voler significare veramente la fine di un farmaco (non che lo abbiano tenuto nascosto, ma il caso Lipobay è la conferma di quanto sto dicendo).

Ci sono quindi una serie di motivazioni che spingono l'azienda verso un'informazione che deve essere il più tempestiva possibile in relazione ad ogni cambiamento della scheda tecnica.

PRESIDENTE. La ringrazio per il suo intervento. Tuttavia, non vorrei che fosse

stato travisato nelle mie parole il significato di quanto ho affermato. Non si è parlato di « tenere nascosti » eventuali effetti collaterali di un farmaco alla classe medica, ma è stato ribadito che — e risulterà dagli atti — non avviene tempestivamente la comunicazione sugli eventuali effetti collaterali che insorgono successivamente all'immissione in commercio di un farmaco. Tale comunicazione, come sostenne quel collaboratore, non sembra pervenire in tempo utile ai medici. Non è stato detto che tali effetti vengono taciuti: ci si riferiva — come ricordava la dottoressa — alla tempestività della comunicazione. È bene chiarire e specificare questo punto.

EMILIO STEFANELLI *Vicepresidente della Farminindustria*. Ritengo che il dottor Mortari abbia ben spiegato che, in fondo, a parte ogni motivazione di carattere legislativo, far sì che queste cose avvengano nel modo migliore possibile rappresenta un interesse vero e proprio — oltre che etico anche economico — per le aziende farmaceutiche.

Oltre ad essere previste sanzioni per le aziende — ma non è questo il punto — la questione è che esiste — e lo ribadisco — un vero interesse etico, oltre al fatto che è anche vantaggioso dal punto di vista economico che questo non avvenga. È importante sottolinearlo.

Desidero, infine, aggiungere un'ultima osservazione, riallacciandomi al primo intervento svolto dalla dottoressa Cangiano. Come Farminindustria, cioè in quanto associazione delle industrie farmaceutiche, ritengo che stiamo lavorando abbastanza. Abbiamo un progetto aperto con la Conferenza dei rettori, con i quali stiamo cercando — fra le tante cose in atto — di sviluppare la cultura della farmacovigilanza nelle università. Se paragonassimo l'Italia di oggi a quella di qualche anno fa in tema di farmacovigilanza, possiamo senz'altro affermare di avere ottenuto degli ottimi risultati. Tuttavia, è vero che, forse, siamo partiti un po' più tardi rispetto agli altri. Ricordo che, nel 2000, le nostre segnalazioni erano ancora relativa-

mente ridotte rispetto a quelle degli altri paesi, però mi pare che, con lo sforzo di tutti, questo processo culturale si stia progressivamente sviluppando nel paese e — aggiungo — secondo me anche con buoni risultati.

PRESIDENTE. Il merito, forse, è anche del Lipobay! È una battuta, naturalmente.

Passiamo ora alle domande dei colleghi.

DOMENICO DI VIRGILIO. Ringrazio i dirigenti della Farminindustria. Per chi non mi conoscesse, sono un medico e lavoro in ospedale da 35 anni. Vivo, quindi, in prima persona la situazione di cui si è discusso finora. Considero la Farminindustria — e l'industria farmaceutica tutta — un anello importantissimo, fondamentale nel contesto delineato e ritengo che le si debba riconoscere il ruolo positivo fino ad oggi svolto (parlo, evidentemente per la mia esperienza personale).

Ciò premesso, vorrei che non interpretaste come critiche troppo severe le domande che mi accingo a porre ma piuttosto che le consideraste uno strumento di stimolo per una collaborazione ulteriore. Faccio alcuni esempi: dai dati fornitici dal ministero, nel corso delle varie audizioni svolte, è emerso che, fino agli anni scorsi, addirittura il 75 per cento delle schede di segnalazione pervenute — ma di questo ovviamente voi non siete responsabili — non sono state neanche esaminate a causa di una carenza organizzativa e di informatizzazione del sistema, peraltro, ora risolta dal nuovo ministro.

Un'altra considerazione, più volte ripetuta anche dal nostro presidente, attiene alla necessità di una riformulazione del « bugiardino », perché sapete bene che quest'ultimo, in ultima analisi, non è rivolto ai medici bensì al cittadino e questi dovrebbe poter essere in grado di interpretare quanto scritto in esso. Spesso e volentieri, invece, quest'ultimo sembra rivolto esclusivamente al medico.

A tale riguardo, ripropongo una battuta provocatoria. Se si facesse riferimento, per esempio, alla raddomiolisi, nessun citta-

dino — ma forse, aggiungo un po' malignamente, neanche qualche medico — saprebbe di cosa sto parlando. Si avverte, insomma, la necessità che tale « bugiardinio » venga redatto nel modo più chiaro possibile, anche correndo il rischio di essere considerati troppo superficiali. Pertanto, su tale aspetto, desidero rivolgervi alcune domande.

Innanzitutto, secondo la vostra esperienza, i sistemi attuali di farmacovigilanza, nazionale ed europeo (che sono strettamente connessi), forniscono garanzie e certezze su questo problema? E, in caso contrario, quali proposte avanza la Farindustria perché queste migliorino?

In secondo luogo, gli informatori che vi rappresentano presso i medici, possiedono cognizioni sufficienti per riferire su questo problema ai medici ospedalieri e ai medici di famiglia? Nel corso della mia esperienza, infatti, ho notato che i vostri informatori, la cui preparazione in genere è sufficiente, spesso presentano un metodo di approccio diverso per il medico ospedaliero e per quello di famiglia, quest'ultimo a volte venendo a mancare delle stesse informazioni ricevute dal collega ospedaliero. Ritengo che il medico di famiglia sia un anello importantissimo, fondamentale nell'ambito dell'assistenza sanitaria, più del medico ospedaliero — e parlo da medico ospedaliero, proprio perché, personalmente, ho sempre cercato la collaborazione del medico di famiglia, attualmente costretto a lavorare in modo convulso (ma spero che venga ben presto rimesso al centro del sistema sanitario); proprio in virtù dell'importanza del ruolo dei medici di famiglia, mi domando se egli riceva le stesse informazioni del medico ospedaliero. Non ho esperienza in merito e per questo mi rivolgo anche al nostro capogruppo, l'onorevole Conti qui presente, che in qualche modo rappresenta tale categoria, essendo uno di loro (egli vorrà forse aggiungere qualche osservazione a quelle da me svolte). Mi domando, inoltre, se ci sia una reciprocità di informazioni, da parte del medico di famiglia verso l'informatore circa gli eventuali effetti collaterali di farmaci.

Se, da un lato gli effetti collaterali, i cosiddetti *side effects*, dei farmaci sono spesso sottovalutati, dall'altro, campagne di stampa eccessive — e questo non mi meraviglia, né mi scandalizza — provocano nel cittadino allarmi spesso ingiustificati. Per esempio, nel caso dell'acido acetilsalicilico (aspirina), sarebbe superfluo ricordare quante vite abbia permesso di salvare, ma conosciamo altresì i suoi effetti collaterali (basta vedere quante persone vengono ricoverate ogni giorno in ospedale per casi di ulcera). Questo, tuttavia, non significa che quel farmaco debba essere bandito. Bisogna emanare giudizi equilibrati.

Per questo motivo, ho proposto alla commissione sanità del ministero la formulazione — non so se a questo mai si arriverà — di una scheda di farmacovigilanza individuale, attraverso la quale il medico di famiglia od ospedaliero, una volta definita la diagnosi e la terapia, possa altresì registrare, per ogni individuo, eventuali effetti collaterali della sostanza somministrata.

Ciò metterà il medico in condizione non solo di segnalare rapidamente (attraverso l'ausilio informatico che dovrebbe collegare ogni medico di famiglia con il ministero, e la FIMMG già si sta attrezzando in questo senso) ma anche di intervenire nell'ambito di un circuito che vede tutti uniti, produttore, informatore, medico, ministero.

GIACOMO BAIAMONTE. Ringrazio i dirigenti della Farindustria per la loro disponibilità a venire qui oggi per darci il loro parere e per la loro collaborazione in un momento così particolare. Ho sempre creduto nella massima collaborazione fra il medico e l'informatore scientifico e, quindi, Farindustria. Questo è fondamentale, tant'è che nell'istituto universitario che dirigo ho sempre detto a tutti i miei assistenti che bisogna avere il massimo rispetto per l'informatore scientifico perché è lui che ci mette in contatto con le ultime novità della scienza farmaceutica.

Quindi, considero molto importante la collaborazione tra medico, collaboratore e Farindustria ma, d'altro canto, non condivido l'opinione di chi, nel corso della precedente audizione, affermava che l'informatore scientifico, di fronte ad eventuali problemi, si debba rivolgere al ministero. Questo lo reputo sbagliato; ritengo che egli debba rivolgersi alla propria ditta e sarà poi quest'ultima ad informare il ministero, e ciò nell'interesse comune, della società e — scusate l'espressione — in termini economici per quanto vi riguarda. Quindi, lo ripeto, l'interesse è comune e non può esserci una distinzione tra questi principi.

Ciò premesso, il punto fondamentale sul quale desidero soffermarmi attiene alla collaborazione che deve esistere tra medico e paziente per poter acquisire tutte le eventuali informazioni riguardanti alterazioni o reazioni particolari che un farmaco potrebbe provocare. Questo è alla base di tutto il sistema, diversamente il medico non sarebbe più tale ma soltanto uno scribacchino.

Volevo invitarvi ad un maggiore senso di responsabilità — come già ricordava l'onorevole Di Virgilio — a proposito del famoso « bugiardino » (il quale altro non è che una scheda tecnica del farmaco), al fine di distinguere la parte relativa alla scheda tecnica da quella informativa per il cittadino, che, quindi, deve prevedere una terminologia appropriata.

Ricordo sempre a me stesso e ai miei collaboratori che quando chiediamo il consenso informato all'ammalato non dobbiamo parlargli in termini medici troppo complicati. Se, da un lato, può infatti esservi colui che, ignorando il significato delle parole usate, firma senza porre domande, dall'altro c'è anche chi desidera sapere dal medico quali siano gli effetti cui si va incontro nel seguire una certa terapia e, nel fare ciò, egli esprime un diritto assolutamente legittimo.

Vi invito, pertanto, a compilare una scheda allegata a quella tecnica che possa mettere il cittadino in condizione di avere informazioni non solo sull'utilità o meno di ciò che assume ma, anche — come

accade per le sigarette, che fanno male alla salute e possono fare venire il cancro — di segnalare per iscritto eventuali reazioni che possono presentarsi. Bisogna avvertire il consumatore di fare attenzione e di informare il proprio medico o la struttura sanitaria a lui più vicina in caso sorgano problemi, perché ciò si rivela molto importante ai fini di un controllo del farmaco e della eliminazione di eventuali effetti collaterali che si possono presentare nel tempo.

GIUSEPPE CAMINITI. Ringrazio gli intervenuti; siamo tutti medici e mi associo a quanto detto dall'onorevole Baia-monte circa l'importanza del ruolo svolto dagli informatori farmaceutici, capi-area e via dicendo. Finora, nella nostra nazione, l'informazione sui farmaci e su quanto di nuovo prodotto sul mercato in campo terapeutico è giunto dall'industria. Personalmente, sono un anestesista rianimatore e posso dire che, se non fosse per l'industria farmaceutica, che nel tempo ha prodotto gli anestetici locali e quelli liquidi volatili, a quest'ora somministrerei ancora l'anestesia con l'etere. Non posso, quindi, non riconoscere all'industria farmaceutica un merito enorme nel progresso degli strumenti messi a disposizione dei medici per poter curare gli ammalati.

Non solo: l'industria farmaceutica si fa carico anche dell'informazione relativa ad ogni prodotto verso la classe medica. Anche io, nell'ambito del mio reparto, avevo messo a disposizione ore e giorni specifici per ricevere gli informatori scientifici, attribuendo al colloquio tra medico ed informatore rilievo ed importanza fondamentali, considerandolo un momento importante della formazione e dell'informazione.

Tuttavia, mi rincresce dire che ho notato come, in trent'anni e più di professione, generalmente l'informatore riceveva dalla direzione medica direttive che lo portano a porre una maggiore enfasi sugli effetti positivi del farmaco anziché sottolinearne eventuali effetti collaterali, intolleranze o reazioni indesiderate derivanti dall'interazione con altri farmaci.

Ritengo che questo atteggiamento si debba al fatto che l'informatore teme, per così dire, la reazione del medico una volta che questi viene a conoscenza degli eventuali effetti collaterali presentati che, comunque, lo ricordo, sono scritti nel foglietto illustrativo. In realtà, le schede tecniche non sono fatte male, anzi, sono fatte molto bene. Il fatto è che vengono lette con disattenzione o non vengono lette affatto o, addirittura, si arriva a pensare che gli eventuali effetti collaterali riportati non debbano riguardarci, quasi ne fossimo immuni.

In conclusione, se una carenza si rileva, essa è riscontrabile all'origine dell'opera di farmacovigilanza. Si tende, infatti, per quel che riguarda l'informazione, a dare scarsa enfasi — magari sorvolando sull'argomento — agli effetti collaterali e alle eventuali reazioni avverse che il farmaco può generare, rispetto ai suoi effetti benefici, alla sua azione farmaco-dinamica o farmaco-cinetica. È difficile che un informatore entri nello studio di un medico e inizi, nel presentare un farmaco, a descriverne gli effetti collaterali. Egli, al contrario, inizia, generalmente dalle potenzialità e dagli effetti benefici di questo, per poi, e solo nel caso che il medico si riveli estremamente pignolo, esporne eventuali effetti indesiderati. Nel caso dei chinoloni, per esempio, l'elenco degli effetti collaterali che essi possono comportare è tale che, se lo leggessimo tutto per intero, nessuno li prenderebbe. In casi del genere, tuttavia, non è infrequente che l'informatore replichi affermando che i suddetti effetti non si verificano.

Quindi, pregherei l'industria di invitare ogni suo informatore a riservare agli effetti collaterali di un prodotto — attribuendogli altrettanta enfasi — durante il colloquio con il medico, la stessa quantità di tempo spesa per illustrarne gli effetti farmacologici, l'azione farmaco-cinetica e l'azione farmaco-dinamica. La farmacovigilanza in quanto tale, infatti, nasce dal colloquio tra informatore scientifico, medico e malato. Essa non può nascere all'interno né del ministero, né delle case madri che hanno prodotto il farmaco. I

veri alfieri — così li chiamavo quando si recavano da me — dell'informazione sono proprio loro: gli informatori scientifici, con i loro capi area. Spesso, il malato non è a conoscenza degli effetti collaterali di un farmaco — come nel caso della cerivastatina (i malati pensavano di avere un'influenza, imputando la debolezza accusata alle gambe a cause diverse da quella reale). Se non fosse scoppiato il caso, nessuno avrebbe messo in collegamento quella momentanea astenia sopravvenuta con l'assunzione del farmaco.

Pertanto, più che una domanda, rivolgo agli intervenuti, così come ai colleghi deputati, una esortazione: bisogna far nascere la farmacovigilanza dall'interazione dei rapporti tra informatore scientifico e medico, il quale deve essere in grado di identificare gli effetti collaterali lamentati dal malato, evitando di concentrare la sua attenzione solo sugli effetti terapeutici: proprio gli effetti collaterali sono quelli che più spesso il malato non è in grado di riconoscere. Per concludere, il rapporto tra medico e informatore deve migliorare ulteriormente e tendere a privilegiare l'analisi anche degli eventuali effetti collaterali.

CHIARA MORONI. Volevo svolgere una breve considerazione sul fatto che, a mio avviso, nel giudizio di valutazione sulla farmacovigilanza ed i suoi elementi, sempre più spesso viene dimenticato un anello importante, fondamentale, che andrebbe invece rivalutato: parlo del ruolo svolto dal farmacista il quale, nell'esercizio delle sue funzioni quotidiane, rappresenta l'intermediario tra medico, farmaco e paziente. Quest'ultimo, il più delle volte, anche per la facilità quotidiana di recarsi in farmacia (un luogo dove si è certi di trovare un operatore sanitario competente), riferisce proprio al farmacista gli eventuali effetti collaterali sopravvenuti all'assunzione di un farmaco.

Sappiamo che, nella maggior parte dei casi, nello studio del medico di famiglia il paziente è sottoposto a lunghissime code che lo costringono a perdere mezzo pomeriggio. Così, se egli non ha bisogno della

prescrizione medica, il più delle volte è restio a recarsi in uno studio medico per riferire su eventuali effetti collaterali (che, fra l'altro, non sarebbe forse neppure in grado di mettere in relazione con l'assunzione di un farmaco). In farmacia, al contrario, ciò avviene.

Tuttavia il farmacista si trova, nell'ambito del processo di farmacovigilanza, totalmente escluso. Sono, inoltre, d'accordo sulla necessità di rivedere i « bugiardini », distinguendo, nella produzione di una scheda tecnica, tra la parte rivolta agli operatori sanitari — medici o farmacisti — e quella relativa al paziente, e quindi comprensibile anche da parte di coloro che non possiedono nozioni di farmacologia o di medicina.

Anche Farindustria potrebbe contribuire nel migliorare tale funzione del farmacista, il quale non deve essere un mero distributore di farmaci; non si comprenderebbe perché necessiti di un corso di laurea della durata di cinque anni e perché esista un monopolio dello Stato sui farmaci, se il farmacista non dovesse svolgere un ruolo sociale, di servizio di farmacovigilanza e di divulgazione di cultura sanitaria.

A questo punto, considero giusta l'ipotesi di prevedere schede che siano specificamente rivolte al farmacista, da rinviare poi alle industrie farmaceutiche, sulle quali vengano evidenziati gli effetti collaterali riportati, appunto, dai pazienti al farmacista.

Tuttavia, gli informatori farmaceutici che si recano in farmacia per vendere farmaci da banco — ma non solo da banco — spesso ne esaltano gli effetti positivi, mancando di evidenziare quelli collaterali. Il farmacista diviene, allora, come già detto, la persona deputata a svolgere la funzione di intermediario diretto tra medico e paziente. Il medico può dunque avvalersi di un secondo intermediario, perché c'è un distributore che dovrebbe essere — o almeno ci si aspetta che sia — competente in materia e che deve svolgere un ruolo di intermediazione fra la prescrizione e il contatto diretto con il farmaco. Soprattutto nel caso di farmaci da

banco, quindi, anche in considerazione del decreto varato, per cui i farmaci da banco saranno di libera distribuzione e di libero accesso ai pazienti, sempre più si avvertirà l'importanza del consiglio del farmacista.

Pertanto, ritengo che la compilazione da parte del farmacista di una scheda di farmacovigilanza sui farmaci da banco sia molto utile. Molti di questi, infatti, diventeranno ben presto — o sono già — farmaci importanti (mi pare sia di prossima produzione un paracetamolo da 600 milligrammi; l'aspirina stessa è sicuramente un grande farmaco ma comporta anche effetti collaterali significativi nel caso di determinate patologie preesistenti).

In vista della sua utilità, la compilazione di tale scheda andrebbe addirittura imposta ai farmacisti, laddove essi non sempre manifestano la disponibilità a svolgere tale ruolo di farmacovigilanza; così come ritengo sia compito della Farindustria incentivare i farmacisti a compiere un'azione di farmacovigilanza attraverso la compilazione di schede relative agli eventuali effetti collaterali dei farmaci venduti: il farmacista deve assurgere al ruolo di vero e proprio intermediario — e controllore — nel consumo quotidiano dei farmaci.

GIULIO CONTI. A mio avviso, parliamo di tutto questo in seguito alla vicenda del Lipobay, altrimenti, ritengo che di farmacovigilanza non si sarebbe discusso. Purtroppo questo è un fatto.

Ma c'è di più: né i farmacisti — forse qualche medico di base — né i medici ospedalieri hanno rilevato alcunché circa le controindicazioni del Lipobay. Questo è un dato di fatto. A denunciare le controindicazioni del Lipobay è stata la stessa azienda, la quale, inizialmente, si è rivolta alla commissione di controllo inglese. Dobbiamo, quindi, fare un esame di coscienza prima di procedere a certe affermazioni. È facile colpevolizzare « a man bassa » una ditta, o la stessa Farindustria, come si è letto da più parti. Ricordo che è stata la stessa azienda a denunciare i fatti alla commissione inglese deputata al controllo, la quale ha riferito la controindicazione

segnalata dopo tre mesi dall'acquisizione della notizia. Quindi, c'è stata una gravissima mancanza da parte della commissione che doveva vigilare. Quest'ultima ha poi inviato una segnalazione al ministero italiano competente, ma devo ricordare che anche da noi, quando era il momento di confrontarsi sulla questione, c'è stata una sorta di *black out*, anche in questa Commissione. Ricordo il confronto alla presenza di due tecnici del Ministero della salute, i quali, tuttavia, non sappiamo perché non siano più tornati. Se dobbiamo parlare di questa materia, ricordiamo anche i fatti poco piacevoli, i quali, però, ci permettono di riflettere sull'importanza di questo problema e sugli interessi che ne sono alla base.

Questa vicenda, inoltre, ci ha aperto gli occhi anche su una grande necessità: il ministero, l'Istituto superiore di sanità, il Consiglio superiore di sanità, devono, oltre che imporre i prezzi o fare i prontuari, controllare, insieme alla CUF, l'effetto di certi medicinali a certe posologie. Questo è il discorso di fondo: un discorso scientifico, che noi dobbiamo pretendere venga affrontato.

Il fatto che poi il farmacista sappia se il paziente prende tre aspirine perché ha mal di testa e la mattina si sveglia con bruciori di stomaco e che egli lo vada a riferire al medico o a chissà chi, francamente ritengo che serva a poco, potendosi additare milioni di casi di questo tipo di informativa (lo stesso varrebbe anche per il paracetamolo, le supposte o qualsiasi altro tipo di pillola). Evidentemente, questa informazione sarebbe necessaria ma poco incisiva dal punto di vista della valutazione scientifica.

Infine, lasciatemi dire che, qualora la combinazione di un farmaco con un altro provochi effetti indesiderati, come nel caso del Lipobay, il medico può non essere in grado di scoprirlo subito (anche se alcuni pazienti, a seguito di tale situazione, hanno denunciato tale mancanza): figuriamoci, poi, il paziente, che avrebbe difficoltà ancora maggiori.

Ritengo dunque che il controllo serio a livello scientifico debba essere esercitato

innanzitutto dal Ministero della salute. Le aziende, consorziate come sono nella federazione, questo controllo lo fanno già, perché è più facile reperire notizie sull'efficacia dei farmaci prodotti da una di loro. Certamente l'azienda chiamata in causa cercherà di cautelarsi prima di diffondere una notizia sull'eventuale dannosità di un farmaco — mi pare che l'autodifesa sia un principio che esercitano tutti, figuriamoci le aziende — ma essa dovrà poi procedere ad informare chi di dovere. Da parte nostra, possiamo pretendere che ci siano tempi più rapidi e che le notizie siano certe.

Ponendoci, poi, al livello pubblico, scientifico e della ricerca, dobbiamo pretendere che ci sia un sistema di controllo che venga esteso anche nei confronti dei privati. Quando parlo di controllo dei privati, intendo dire che le notizie fornite, per esempio da Farindustria, devono essere corroborate dal giudizio proveniente da un'istituzione analoga per competenza e per tecnologie e che sia pubblica, cioè dal ministero. Non credo che gli assessorati regionali riusciranno a fare questo, anche laddove ciò rientrasse nella loro competenza e, a questo proposito, mi permetto di esprimere un'ulteriore preoccupazione, forse non da tutti condivisa. La ricerca potrà pure divenire di loro competenza (che Dio ce ne scampi!). Inoltre, laddove venisse effettuata, non ritengo che debba essere analoga, regione per regione. Tuttavia, è un dato di fatto che l'informazione scientifica a disposizione, per esempio, della regione Sicilia, della Calabria o anche della Lombardia, qualora non fosse verificata da un organismo posto ad un livello superiore di competenza, rimarrebbe, a mio avviso, a dir poco contraddittoria: pensate se le 21 regioni italiane fornissero ognuna, attraverso i propri medici di base, calabresi — o marchigiani come me — notizie sul Lipobay. Sarebbe un gran pasticcio.

Per questo, ritengo necessario un organismo centrale di controllo, di livello altamente scientifico, tecnologicamente avanzato nella sua capacità di indagine ed informazione, che si ponga a fianco dei

privati, i quali, d'altronde, attraverso la vostra organizzazione, fanno quello che possono — già molto, sicuramente. Questi sono i suggerimenti che mi sento di proporre.

GIOVANNI MARIO SALVINO BUR-TONE. Condivido le considerazioni svolte dal collega Conti. In questa vicenda del Lipobay, fortemente sentita nella nostra comunità, abbiamo dovuto prendere atto del significativo ruolo svolto dall'industria farmaceutica e del senso di responsabilità di coloro che hanno attivato una serie di interventi per mettere in movimento un sistema di farmacovigilanza attiva nella nostra società. Il nostro auspicio è che ciò continui a caratterizzare tale ruolo dell'industria, anche se, lo sappiamo bene, quest'ultima svolge un altro compito. Considero questa occasione molto importante per ribadire l'importanza del completamento della rete di farmacovigilanza e, purtroppo, sotto questo aspetto ci sono ancora regioni in ritardo. Ci auguriamo che possa verificarsi una spinta in avanti. Sappiamo già che il circuito informativo tra medico, paziente e ASL comincia ad attivarsi. Il ruolo dell'informazione in tutto questo è stato positivo, incoraggiando nuovi e significativi atti collaborativi tra medico, paziente, farmacista e quanti sono impegnati in materia sanitaria.

In particolare, desidero sottolineare alcuni aspetti. Per cominciare, il cittadino non deve esser considerato, dal punto di vista dell'industria, come mero consumatore di farmaci. Purtroppo, l'ultima normativa — il decreto-legge sulla spesa sanitaria — commette questo errore, considerando il cittadino che acquista direttamente la medicina da banco alla stregua di un consumatore di prodotti. Si guarda al cittadino non come ad una persona bisognosa di una sostanza per guarire ma come ad un consumatore che deve comprare: il mercato diventa quindi il primo elemento fondante della sanità. Questo atteggiamento va rifiutato. Siamo consapevoli del ruolo che il farmaco deve avere,

ma non dimentichiamo che si tratta di una sostanza chimica: agli effetti positivi possono sommarsi quelli negativi.

Ci auguriamo che la ricerca venga indirizzata in maniera più opportuna, non soltanto segnalando i benefici del farmaco ma anche gli effetti collaterali che quest'ultimo può determinare. Su questo — se la giornata di oggi deve offrire un contributo produttivo al dibattito — dobbiamo riconoscere che qualche limite c'è stato. Se guardiamo alle richieste da parte degli ammalati, non c'è dubbio che l'industria è indotta a ricercare e produrre farmaci sempre più potenti e più efficaci, in grado di cogliere il risultato nel più breve tempo possibile, trascurando, tuttavia, l'altro aspetto, quello della sicurezza. Le due cose, invece, devono andare di pari passo ed è questo l'invito che rivolgiamo alla Farminindustria: che ci sia questo particolare elemento di attenzione.

Conosco, anche per la mia esperienza diretta di medico, il ruolo importante degli informatori scientifici, ma sappiamo tutti che, anche su questo tema, uno sforzo in più deve essere fatto. Sono stati compiuti passi importanti nella crescita professionale di questa categoria, e tuttavia la Farminindustria dovrebbe darsi l'ulteriore traguardo di fare assumere a questa categoria una veste sempre più professionale.

PRESIDENTE. Passiamo ora alle repliche dei nostri ospiti. Per ragioni di tempo, pregherei coloro che intendono parlare di limitare i rispettivi interventi in modo tale da permettere a tutti di replicare. Ricordo altresì che è possibile inviare ulteriori osservazioni ed eventuale documentazione integrativa anche in un secondo tempo.

EMILIO STEFANELLI, *Vicepresidente della Farminindustria*. Gli argomenti trattati sono molti, ma cercheremo di rispondere a tutte le domande poste. Anzitutto, ho sentito parlare di Europa, di ministero e di regioni. Questi livelli, come è evidente, sono profondamente diversi tra loro. Tuttavia, condividiamo il concetto secondo cui sarebbe opportuno che la regione svolgesse

bene almeno la parte, per così dire, operativa, mentre la parte scientifica andrebbe trattata al più alto livello possibile, non solo nazionale, ma europeo. Purtroppo un sistema di farmacovigilanza europeo non c'è e questo ruolo è svolto, per la maggior parte, ancora dalle aziende.

Per quanto riguarda il secondo aspetto, quello dei fogli illustrativi e delle schede tecniche, rilevo che mentre queste ultime sono rivolte al medico, il foglio illustrativo sta, lentamente, cambiando indirizzo per andare incontro alle esigenze informative del paziente. Per quanto riguarda i farmaci da banco questo è già stato fatto. Progressivamente ciò avverrà anche per gli altri tipi di prodotti.

Per quanto riguarda il farmacista, egli è il titolare della farmacovigilanza per i farmaci da banco. La farmacia è già il luogo dove il cittadino deve rivolgersi in questi casi. Negli altri casi, al contrario, il cittadino può andare dal farmacista ma è opportuno che quest'ultimo lo indirizzi al medico, al quale compete la responsabilità della prescrizione di un certo farmaco.

Per quanto riguarda l'informazione scientifica, all'interno delle aziende vi sono due figure molto importanti: il responsabile della farmacovigilanza, da un lato, e il responsabile dell'informazione scientifica, dall'altro. Molto spesso è più facile che sia il nostro informatore scientifico a darci la segnalazione del medico, che giunge prima di quella che dovrebbe, invece, arrivarci dalla regione. Quindi il sistema funziona.

Infine, accetto l'esortazione a far sì che i nostri informatori non parlino solamente delle bellezze dei nostri farmaci e dei loro effetti benefici ma anche degli eventuali effetti collaterali che, devo dire, sono comunque evidenziati nella nostra scheda tecnica.

Non nego, però, che gli informatori — che devono parlare degli effetti collaterali — siano più portati a valorizzare le potenzialità del farmaco. Sono tuttavia convinto che proprio dal dialogo fra queste due categorie di professionisti, l'informatore scientifico ed il medico, debba nascere quel tipo di rapporto di cui si parlava, pur ritenendo altrettanto impor-

tante il rapporto fra paziente e medico di medicina generale, il quale deve invitare il primo a segnalare immediatamente gli eventuali effetti collaterali di un farmaco.

GIOVANNA CANGIANO, *Consigliere e coordinatore della commissione regolatoria dell'AFI*. Vorrei aggiungere una breve riflessione a quanto detto prima sulla comunicazione e sul concetto di farmacovigilanza che, a mio avviso, andrebbe maggiormente diffuso. Non so quanti cittadini siano al corrente del fatto che ci si può recare in farmacia e, per i farmaci da banco, fare una segnalazione. Sarebbe giusto informare i cittadini delle possibilità e dei diritti che essi vantano in tal senso. Come è stato giustamente ricordato, non sempre i cittadini si recano dal medico (forse quest'ultimo non è disponibile o forse essi non hanno il coraggio di parlargli). È importante, allora, sottolineare che in farmacia, per i farmaci da banco, questo sistema è già previsto.

UMBERTO MORTARI, *Vicepresidente della Farindustria*. Farindustria è un'associazione che raccoglie circa 200 aziende farmaceutiche (fra cui quelle per le quali lavoriamo Stefanelli ed io). Credo che non si possa non aderire alle richieste, alle esortazioni, alle raccomandazioni oggi ascoltate. Come associazione, ci stiamo attivando già da molto tempo. Per esempio, nel rapporto con il medico, da anni stiamo distribuendo una raccolta di tutte le schede tecniche — quelle rivolte ai medici —, gran parte delle quali contengono dati sugli effetti collaterali. Vi sono poi iniziative di carattere congressuale, che possono servire per migliorare l'informazione verso la classe medica e il medico di base, altre sulla farmacovigilanza e sul rapporto medico-paziente, anche in vista della ECM — l'educazione continua in medicina, con i crediti — che sarà sicuramente un'altra opportunità.

Per concludere, sul « bugiardino », ricordo che un anno fa un giornalista mi fece una domanda a proposito di quest'ultimo, alla quale risposi coniato il termine « bugiandone », e non perché questo

contenesse delle grandi bugie ma perché, ormai, è diventato illeggibile, anche da un punto di vista qualitativo: quattro, cinque pagine, scritte a caratteri piccolissimi.

Ricordo, a questo proposito, un'iniziativa in corso da molti anni a livello europeo, che è stata interrotta per poi riprendere solo in tempi recenti sotto la spinta dell'associazione dei pazienti, mirante a migliorare la leggibilità e quindi l'utilità pratica del « bugiardino », modellandolo sul criterio della « domanda-risposta ». Noi ci auguriamo che questa iniziativa a livello europeo prenda presto piede. Ricordo, infine, che è in corso la revisione della direttiva sulla farmacovigilanza.

PRESIDENTE. Ringrazio tutti i partecipanti per il contributo offerto, invitando coloro che lo desiderano ad inviare eventuali memorie scritte ad integrazione del dibattito svoltosi.

Dichiaro conclusa l'audizione.

Audizione di rappresentanti della Commissione unica del farmaco (CUF).

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 di rappresentanti della Commissione unica del farmaco (CUF).

Rivolgo un saluto al professor Del Favero, coordinatore della sottocommissione per la farmacovigilanza e al dottor Pasqualino Rossi, componente della sottocommissione per gli affari comunitari della CUF.

Come già detto in precedenza, questa indagine ha lo scopo di fare il punto su quanto è successo, per capire meglio cosa sia necessario fare nel campo della farmacovigilanza, in particolare in seguito al caso del Lipobay.

Tutti conosciamo l'importanza della CUF. È questo probabilmente l'organismo centrale attorno al quale ruota tutta la farmacovigilanza. Si tratta, a mio avviso, di un autentico istituto di controllo nel-

l'ambito dell'opera di farmacovigilanza, in grado di fornire gli *input* più importanti, innovativi e pratici in favore del cambiamento, affinché la farmacovigilanza in quanto tale venga attuata nel migliore dei modi. Ciò premesso, vorremmo conoscere la vostra opinione in merito ai problemi che riguardano la farmacovigilanza in generale ma, soprattutto, sul caso del Lipobay.

ALBANO DEL FAVERO, Coordinatore della sottocommissione per la farmacovigilanza della CUF. Desidero cominciare da una considerazione di carattere generale sulla vicenda relativa al Lipobay, fornendo alcuni elementi di ordine cronologico. La vicenda della cerivastatina riassume in maniera estremamente chiara ed esemplificativa quanto già detto circa i problemi che un nuovo farmaco può porre nell'ambito di un sistema di farmacovigilanza. Nel caso specifico, un farmaco, che era il terzo o quarto composto ad essere immesso sul mercato, apparentemente con caratteristiche essenzialmente analoghe a quelle dei farmaci precedenti, per lo meno dal punto di vista farmaco-dinamico, farmaco-cinetico e tossicologico animale, si è invece rivelato causa di problemi.

L'elemento esemplificativo consiste in una considerazione molto semplice: il fatto che farmaci nuovi siano simili chimicamente e farmacologicamente ad altri precedenti che hanno rivelato un rapporto beneficio-rischio adeguato al momento della commercializzazione non rappresenta una condizione sufficiente per garantire che ciò continui a verificarsi nel tempo.

Questa è una considerazione apparentemente ovvia — e mi scuso se lo ripeto — ma si tratta della situazione esemplificativa più chiara che possa esserci. Tutto questo si traduce poi nell'*iter* con il quale si è arricchito nel tempo il *dossier* sulla cerivastatina e sulle altre statine, con riferimento agli effetti collaterali di natura muscolare. Tali effetti erano già ben segnalati non solo dalla letteratura internazionale ma anche nell'esemplificazione dei foglietti illustrativi dei farmaci messi in

commercio, che segnalavano la possibilità di questi effetti indesiderati.

L'elemento chiave che ha fatto precipitare la situazione, in modo addirittura anomalo — a detta degli organismi dell'EMA — rispetto ad altre vicende, è stato il rapido ritiro del farmaco dal commercio, disposto dalla Bayer in un momento in cui non sembrava vi fosse questo tipo di urgenza sanitaria. Fino a quel momento, infatti, vi erano state solo le segnalazioni in letteratura, che stavano via via riversandosi nei foglietti illustrativi. Occorre, poi, tener conto che il farmaco era di mutuo riconoscimento e, quindi, qualsiasi sua modificazione doveva essere riconosciuta, facendo riferimento al *Reference Member State* (in questo caso l'Inghilterra). Qualsiasi modificazione del farmaco doveva cioè essere concordata in questo senso.

Ciò che ha fatto precipitare la situazione negli Stati Uniti è stato il verificarsi di un certo numero di casi di rhabdomiolisi. Perché gli Stati Uniti e non l'Europa? In Europa la situazione è stata diversa, soprattutto in rapporto al fatto che negli Stati Uniti il dosaggio registrato era molto più elevato (si arrivava a 0,8 milligrammi); inoltre, i fibrati, quei farmaci con cui è possibile l'interazione da parte delle statine, sono soggetti a libera vendita, non sono cioè farmaci vendibili solo su prescrizione medica, e quindi ovviamente il rischio di interazioni inadeguate era elevato.

Al momento della crisi, quello in cui la Bayer ha ritirato il farmaco dal commercio, la situazione delle conoscenze era quindi la seguente: si conosceva la presenza di effetti indesiderati, tipo rhabdomiolisi, presenti per tutte le statine e per i fibrati già da tempo, ma che aveva trovato in Europa un campanello di allarme segnalato dalla farmacovigilanza spagnola.

Da lì è iniziato tutto l'iter che ha portato poi alla proibizione della commercializzazione del farmaco in Italia — proprio per evitare, prima possibile, che le scorte delle farmacie dovessero essere esaurite —, un provvedimento di tipo am-

ministrativo prontamente applicato non appena avuta la notizia (mi sembra di ricordare fosse l'8 agosto scorso, ma se serve ho con me la sequenza esatta delle date). Il 24 agosto siamo stati, poi, convocati come sottocommissione per la farmacovigilanza, dopo esserci sentiti più volte telefonicamente (come potete immaginare in quel momento eravamo tutti in ferie, ma ci siamo comunque tenuti in contatto telefonicamente), poiché sulla stampa la situazione assumeva sempre più rilevanza, anche se, a mio avviso, in modo del tutto ingiustificato rispetto anche ai fatti successivi. Siamo stati quindi convocati d'urgenza al ministero ed abbiamo lavorato insieme ad altri membri della commissione e agli uffici per elaborare una lettera da inviare ai medici al fine di fornire loro i chiarimenti necessari sulla situazione.

L'EMA, attualmente, sta per concludere una valutazione complessiva delle statine — perché il problema della miopatia e della rhabdomiolisi non è assolutamente esclusivo della cerivastatina, ma è già da tempo segnalato per tutte le statine —, a seguito della raccolta dei dati che riguardano l'epidemiologia delle reazioni muscolari rispetto a tutte le statine, al fine di esprimere una posizione ufficiale volta a chiarire se la cerivastatina presenta maggiore tossicità — come sembra — rispetto alle altre statine.

PRESIDENTE. Indipendentemente dal dosaggio?

ALBANO DEL FAVERO, *Coordinatore della sottocommissione per la farmacovigilanza della CUF*. No. Il dosaggio è sicuramente un elemento critico, perché le interazioni che portano alla comparsa di effetti indesiderati sono più frequenti proprio per quei farmaci che spostano verso l'alto i livelli plasmatici della cerivastatina.

Il problema chiave è quello di valutare se l'entità dei danni causati dagli effetti collaterali di tipo rhabdomiolisi è tale da compromettere i vantaggi che questi farmaci sicuramente comportano. In realtà, l'incidenza — per quello che si può dire,

perché negli effetti collaterali dei farmaci, non disponendo del denominatore, non è così facile calcolare un'incidenza — delle reazioni gravi derivante dall'uso di statine è calcolata esser pari ad un caso ogni trecentomila abitanti. Per quanto riguarda, invece, il numero delle vite salvate con l'uso delle statine, questo è sicuramente considerevole: per un trattamento di cinque anni si parla all'incirca di 150-160 vite salvate ogni anno per i pazienti trattati con le statine in generale.

Pertanto, se posso trarre una conclusione, sicuramente il farmaco in questione presenta, quasi con certezza, una maggiore tossicità rispetto alle altre statine. Questi effetti erano segnalati per tutte le statine già da diverso tempo e segnalati, in diversa maniera e con diverse sottolineature, nel foglietto illustrativo del farmaco, man mano che si è incrementato l'uso del farmaco e delle relative dosi di utilizzo. Con riferimento a quest'ultimo aspetto, vorrei sottolineare che le industrie farmaceutiche hanno cercato nel tempo di registrare, non solo per la cerivastatina ma anche per le altre statine, farmaci a dosaggi sempre più alti, perché si pensava che più alto era il dosaggio, maggiore fosse il beneficio in termini di vite salvate (questa era la correlazione che si è, poi, dimostrata non corretta, sicuramente per la cerivastatina, ma probabilmente anche per le altre statine). Infine, accumulate queste conoscenze, si è arrivati al punto di crisi per i motivi a cui accennavo prima.

PASQUALINO ROSSI, *Componente della sottocommissione per gli affari comunitari della CUF*. In qualità di dirigente medico della direzione generale della valutazione dei medicinali, vorrei impostare il mio discorso introduttivo sugli aspetti procedurali che hanno coinvolto l'Italia, come gli altri paesi europei, nella registrazione della cerivastatina soffermandomi, più in generale, sui prodotti a procedura cosiddetta di mutuo riconoscimento, alla quale accennavo prima il professor Del Favero, e sulla loro successiva esistenza.

Si tratta di prodotti per i quali la Commissione europea ha riconosciuto

un'apposita procedura, cosiddetta di mutuo riconoscimento: essi partono da una registrazione già concessa da uno Stato membro dell'Unione europea, della quale si chiede l'estensione ad altri Stati membri, sulla base dello stesso *dossier* di registrazione utile per la registrazione nel primo Stato.

Nel caso della cerivastatina, la Gran Bretagna è stato il primo Stato dell'Unione europea a registrare il farmaco e l'azienda farmaceutica produttrice dello stesso ne ha chiesto l'estensione a tutti gli altri Stati membri dell'Unione europea. Tale procedura dura novanta giorni, in quanto non si possono fare domande al di fuori dei dati contenuti nel *dossier*, trattandosi dunque di un *dossier* inaggiornabile in quanto, se si opera un mutuo riconoscimento, si riconosce un'autorizzazione già data. Questi novanta giorni di tempo concessi dalla procedura servono alle varie autorità nazionali per valutare il farmaco e soprattutto per vedere se la relazione di valutazione sottoposta dall'autorità regolatoria dello Stato di riferimento è in linea con i dati del *dossier*.

Questa procedura, per la sua tempistica e per il fatto di comportare alla fine un'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco piuttosto rapida, si basa molto sul rapporto di fiducia fra i vari Stati membri: i farmaci si autorizzano in Europa, ormai, sulla base di dati stabiliti da direttive comuni e validi per tutti gli Stati membri, per cui il presupposto di base è che qualsiasi Stato membro europeo registri un farmaco basandosi sulla stessa attività regolatoria (come viene appunto definita la nostra attività).

La procedura di mutuo riconoscimento, dunque, è stata avviata in Inghilterra, arrivando poi in Italia, dove nel 1997 vi è stata la registrazione della cerivastatina. Anche se la scheda tecnica (o, più propriamente, il riassunto delle caratteristiche del prodotto) derivava soltanto dalla documentazione proveniente dagli studi clinici, nonché da quella poca esperienza desumibile dal periodo di *post* autorizzazione in Inghilterra, già da allora emergevano degli aspetti che suscitavano al-

larme con riferimento al danno muscolare e alla conseguente possibilità di innalzamento dei livelli enzimatici.

Con l'estensione della commercializzazione del farmaco anche in altri paesi e con l'incremento del consumo del prodotto, sono emersi nuovi dati: per questo motivo il *dossier* di un farmaco nasce, ma non muore mai, a meno che la ditta — come in questo caso — non ne disponga la sua fine in modo volontario.

Tutte le variazioni intercorse successivamente all'autorizzazione sono state gestite sempre dal paese di riferimento, l'Inghilterra, e implementate da tutti gli altri Stati coinvolti nella procedura, nei tempi stabiliti dalla normativa europea. In particolare, sono state inserite maggiori informazioni riguardanti la rabdomiolisi, l'interazione con il *Gemfibrozil*, gli effetti indesiderati e le avvertenze speciali: tutti elementi tesi a migliorare la conoscenza del medico e degli utenti con riferimento a queste notizie. Quindi nel 1999 partì la variazione, conclusasi positivamente, che prevede l'inserimento dei casi di rabdomiolisi sotto le avvertenze speciali, dell'interazione con il *Gemfibrozil* sotto il paragrafo interazioni e di tutti gli effetti indesiderati sotto il paragrafo specifico degli effetti indesiderati.

In particolare, a suo tempo, il ministero decise di tradurre il termine inglese *not recommended* (con riferimento all'interazione con il *Gemfibrozil*) con « deve essere evitato ». Anche se tale informazione era all'interno del paragrafo interazioni, tuttavia, essendo parte della scheda tecnica (che è il vero atto di nascita, nonché la vera carta d'identità di una qualsiasi specialità medicinale), era chiaramente delineato che questo uso dovesse essere evitato.

Direi, quindi, che da un punto di vista procedurale, sia per quanto riguarda la prima autorizzazione, sia con riferimento alle altre successivamente intercorse, il ministero si è trovato ad agire nell'ambito di procedure europee dalla tempistica ben definita, sulle quali non credo possano esserci stati problemi correlati unicamente ad una situazione tipicamente italiana; la

pratica è stata infatti seguita, è stata mandata in sottocommissione procedure comunitarie ed è stata sempre valutata.

Ciò è avvenuto anche quando è stato autorizzato il dosaggio da 0,4 milligrammi (già quando la posologia autorizzata era ancora pari a 0,2 milligrammi, la posologia massima consigliata era pari a 0,4 milligrammi, e questa indicazione già esisteva nel foglio illustrativo); peraltro, essendo stato autorizzato (lo 0,4) soltanto nel maggio scorso, non si è mai verificata la sua immissione in commercio, perché successivamente è intervenuto il ritiro del farmaco. Mentre il dosaggio da 0,8 milligrammi, che nel frattempo era stato registrato in Inghilterra e per il quale sarebbe forse partita una procedura, è stato non solo ritirato dall'Inghilterra, ma non è stato mai fatto oggetto di procedura comunitaria.

Vorrei, pertanto, sottolineare che questo tipo di procedure vincola gli Stati membri al rispetto di regole e tempi, che in qualche modo ne garantiscono anche la *compliance*: non si possono infatti né ritardare né anticipare decisioni.

In data 8 agosto 2001 è intervenuta, poi, volontariamente l'industria farmaceutica, che ha sospeso la commercializzazione del prodotto in tutto il mondo, sorprendendo tutti, compreso il *Reference Member State*. L'Inghilterra, infatti, non era stata avvertita dell'intenzione della Bayer di ritirare il farmaco, così come non era stata avvertita del fatto che nel 1999, negli Stati Uniti, l'interazione con il *gemfibrozil* era diventata una controindicazione. Peraltro, l'autorità britannica, nel momento in cui è venuta a conoscenza di tale controindicazione, ha avviato un'apposita procedura; è, poi, intervenuta una restrizione urgente di sicurezza, che non è stata neanche terminata perché la ditta nel frattempo ha sospeso la commercializzazione del farmaco.

Attualmente il prodotto è sospeso: non è stato né revocato, né totalmente abbandonato dall'industria. Esso è seguito a livello di CPMP (*Committee for Proprietary Medicinal Products*), una sorte di CUF europea di cui, fra l'altro, sono membro.