

È in corso una procedura di rivalutazione del rapporto rischio-beneficio della cerivastatina, alla luce delle considerazioni che faceva il professor Del Favero, che comprende una rivisitazione anche di tutte le altre statine, riguardo al rischio di rabdomiolisi. Si tratta di una procedura tuttora in corso, relativamente alla quale stiamo cominciando ad avere le prime risposte. Soltanto adesso comunque la procedura riguardante la cerivastatina è diventata puramente centralizzata, gestita cioè da un organismo unico a livello europeo che vincola poi tutti gli altri a seguirne le decisioni. Fino a questo momento era stata una procedura decentralizzata, dove ogni Stato membro era chiamato ad esprimere il proprio parere e a contribuire alla valutazione scientifica nelle modalità che ho espresso.

PRESIDENTE. Ringrazio il professor Del Favero e il dottor Rossi per le loro relazioni introduttive.

Do ora la parola ai colleghi che volessero intervenire nel dibattito per formulare quesiti o osservazioni.

GIULIO CONTI. Mi ha fatto molto piacere conoscere le procedure per la registrazione di questi farmaci, mentre mi ha fatto meno piacere scoprire che è stata la stessa azienda produttrice a denunciare che vi fossero delle problematiche. Mi stupisce, inoltre, che ci si meravigli che sia stata proprio l'azienda farmaceutica a denunciarlo, quando già si erano verificate delle morti al riguardo. Mi sorprende, altresì, ancor di più, che per il Ministero della salute questo episodio sia stato come «un fulmine a ciel sereno» e, infatti, il professor Del Favero dice che i componenti della sottocommissione per la farmacovigilanza sono tornati urgentemente dalle ferie proprio per affrontare tale problema che li aveva sorpresi.

Personalmente, non mi stupisce molto il fatto della sorpresa, perché ritengo che un Ministero della salute serio dovrebbe disporre di un metodo di controllo altrettanto serio per vedere ciò che inserisce nel prontuario e le conseguenze dovute all'uso di quelle medicine sul paziente.

Il fatto che nella precedente audizione Farindustria abbia detto che non esiste uno strumento né un'istituzione di controllo a livello europeo indica quanto siamo indietro su questi temi. Ma ricordo, soprattutto, il fatto che ci si appelli alla speranza che il medico di base fornisca al paziente un'informazione rilevante, così come dovrebbero fare il farmacista ed anche le aziende sanitarie locali e quelle ospedaliere nei confronti delle autorità vigilanti: questo mi sembra un procedimento, se non dilettantesco, da allievi. Semmai, bisogna apprezzare l'atto di correttezza dell'azienda farmaceutica che ha denunciato se stessa, con delle conseguenze sul piano legale ed economico. Questo deve essere di insegnamento per il nostro paese, che deve avere, a livello ministeriale, un sistema di controllo altamente qualificato sul piano scientifico e tecnologico per poter controllare questi farmaci che utilizziamo.

Ma, se consideriamo che la causa dei problemi che sono sorti risiede proprio nell'interazione della cerivastatina con altri farmaci, segnalata già nel primo foglietto illustrativo del farmaco e poi anche dal secondo, che sconsigliava di utilizzare questa sostanza in una posologia alta (0,8 milligrammi) o comunque in associazione con altre sostanze (in particolare i fibrati), penso che allora — se consideriamo tutto ciò — siamo stati veramente molto distratti. Vi erano state, infatti, delle avvertenze ed, inoltre, in Inghilterra, quattro mesi prima, si era consigliato di ritirarla; tutto questo mentre noi siamo stati soltanto a guardare: ciò mi sembra un fatto veramente poco spiegabile e, soprattutto, poco giustificabile.

Ciò deve essere, quindi, di insegnamento per il Ministero della salute — e sto parlando in qualità di esponente di un partito di maggioranza —, affinché si crei un sistema di controllo serio, altamente tecnologizzato, con persone di elevata competenza, che seguano effettivamente la problematica del farmaco e non siano soltanto incaricate di stabilire i prezzi o di vedere quali farmaci debbano essere inseriti nel prontuario, quali in classe A,

quali in classe B e così via. Questo è il discorso di fondo che dobbiamo fare; non possiamo, infatti, lasciare che siano soltanto i medici di base a rilevare i problemi quando vengono loro segnalati dai pazienti. Perché, evidentemente, è accaduto nel caso specifico che non c'è stata ricerca alcuna, neanche negli ospedali, così come non c'è stata alcuna verifica neanche da parte degli IRCCS (Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico). Ma allora, questi ultimi, cosa li teniamo a fare?

Deve essere, dunque, ideata una forma di controllo organica, ben organizzata e all'altezza dei tempi, ma soprattutto del numero dei farmaci che vengono immessi in commercio, perché al momento la responsabilità del loro controllo — in base a quanto da voi detto — è affidata unicamente alle aziende farmaceutiche. Quale altro controllo — mi chiedo — esercita, quindi, il ministero o, in questo caso, lo Stato? Questa è dunque la mia valutazione, forse un po' troppo pessimista, ma ho l'impressione che vi sia da più parti la preoccupazione che questa situazione possa permanere.

Infine, non mi meraviglio affatto che la cerivastatina sia ancora adoperata o che la si esperimenti per vedere quali danni possa provocare. D'altronde, usata da sola quali danni ha provocato o provoca? Personalmente, posso dire che ho avuto modo di adoperarla, ma proprio perché non l'ho associata ad altri medicinali non ha prodotto su di me alcun effetto negativo.

Occorre evidentemente, allora, controllare in modo più appropriato le sostanze farmaceutiche messe in circolazione e le complicazioni che possono provocare qualora associate ad altre farmaci. Che sia il paziente a lamentare al farmacista che l'aspirina gli ha fatto venire l'acidità di stomaco e che sia poi il farmacista a sua volta ad informare, per esempio, l'Istituto superiore di sanità mi sembra, se non proprio da dilettanti, comunque un modo molto superficiale di procedere. È invece un discorso da affrontare in modo serio e voi stessi avete il compito di farlo, chiedendo i mezzi idonei al riguardo.

So benissimo, peraltro, che il vero problema è che per fare la ricerca ci vogliono i soldi e che, quindi, questi devono essere stanziati. Però bisogna anche pretenderli, perché è giusto che la ricerca costi, anche perché il costo è, in questo caso, un investimento che rende dieci volte di più. Se non entriamo in questa mentalità, la ricerca sarà sempre un peso ed allora l'Italia — voglio dirlo anche se non rappresenta il tema in discussione — sarà condannata ad essere un paese dove si commercializzano prodotti che altri studiano, inventano e « ci costringono » ad inserire nel prontuario perché altro non c'è; e poi le conseguenze le paghiamo noi, perché siamo noi le cavie.

Questo metodo deve essere superato; al riguardo mi sembra che anche il sistema regionalistico della sanità non sia all'altezza di valutare e controllare la ricerca, soprattutto a questi livelli — so che non è un discorso molto popolare, soprattutto se a farlo è il sottoscritto —, però questa osservazione può essere considerata come una ammissione della necessità di una rivisitazione politica di certi aspetti; ma ciò va fatto insieme alla scienza, ai ricercatori e a coloro i quali stanno sul campo di battaglia, cui spesso si attribuiscono colpe che neanche meritano, perché mi rendo ben conto delle condizioni difficili in cui operano.

Penso che l'esigenza di procedere nella direzione di rafforzare o creare questo sistema di controllo debba interessare strategicamente la nazione.

GIACOMO BAIAMONTE. Intervengo brevemente solo per ribadire — l'ho già detto, infatti, in altra occasione — che quando si è manifestato il fenomeno Lipobay mi sono documentato con le società scientifiche di riferimento (in particolare la Società italiana di geriatria e la Società italiana di medicina interna) e i colleghi medici di queste società mi hanno precisato — poiché sono un chirurgo, ma non un esperto di medicina generale, non avevo infatti una giusta informazione al riguardo — che la cerivastatina, adoperata secondo prescrizione, cioè da sola e non in

associazione con fibrati, al dosaggio appropriato, ha salvato diverse vite umane e, quindi, è un farmaco da apprezzare sotto questo punto di vista.

PRESIDENTE. Nel corso delle audizioni della presente indagine conoscitiva mi sembra sia emerso un problema di organizzazione della farmacovigilanza in Italia, che non vuol dire che questa sia inesistente, bensì che sia necessario un suo rafforzamento, eventualmente anche al fine di aumentarne la sua conoscibilità all'esterno. Oggi, infatti, un farmaco viene ovviamente sperimentato, ma la sperimentazione è comunque limitata e non viene associata a tutti i farmaci in quel momento in circolazione. Il problema, quindi, risiede forse nella necessità di organizzare meglio questo comparto.

Ringraziando i colleghi intervenuti nel dibattito, do ora la parola ai nostri ospiti per la replica.

ALBANO DEL FAVERO, Coordinatore della sottocommissione per la farmacovigilanza della CUF. Ringrazio il presidente per la sua osservazione, estremamente positiva e propositiva. Infatti il problema è proprio quello di migliorare il sistema della farmacovigilanza; d'altronde, se avessimo già la soluzione, probabilmente non saremmo qui oggi. Tutto il mondo sta lavorando proprio su questo aspetto. Al riguardo, sarete sicuramente al corrente che lo scorso anno il Parlamento americano ha istituito una commissione d'inchiesta sull'attività dell'*FDA (Food and Drug Administration)*, da tutti considerata l'agenzia punto di riferimento in materia, giungendo a delle conclusioni su una serie di farmaci presi come esempio; ricordo solo il caso di un antinfiammatorio non steroideo che è stato utilizzato da sei milioni di persone prima di essere ritirato dal commercio per epatotossicità grave.

GIACOMO BAIAMONTE. Si veda il caso della cisapride.

ALBANO DEL FAVERO, Coordinatore della sottocommissione per la farmacovigi-

lanza della CUF. Difatti, la cisapride è stata ritirata dal commercio proprio recentemente dalla Commissione unica del farmaco.

Questi aspetti problematici, purtroppo, sono destinati a rimanere.

Ritengo sia pertinente l'osservazione svolta dall'onorevole Conti che non ci si possa basare soltanto sulla segnalazione spontanea, ma che sia necessaria invece un'intensa attività di ricerca. Ma questo è proprio il punto chiave: occorre infatti coniugare i due aspetti, perché non possiamo fare a meno della segnalazione spontanea, in quanto essa rappresenta il segnale più sensibile. Riusciamo, cioè, a cogliere effetti indesiderati, che la ricerca non potrebbe rilevare (in termini di numeri), proprio in virtù dell'osservazione acuta da parte del medico. La vicenda Talidomide è venuta fuori, ad esempio, solo ed esclusivamente attraverso l'osservazione acuta di un ginecologo. L'importanza della segnalazione spontanea è destinata a permanere; ciò perché gli effetti indesiderati non hanno nulla di caratteristico rispetto alle altre malattie.

Quello che dobbiamo valutare è, quindi, ad esempio, se un determinato mal testa è del tipo comune che può capitare a chiunque ogni giorno o, piuttosto, è legato ad un'ipertensione endocranica che un farmaco sta provocando (come qualche antinfiammatorio non steroideo). Questo elemento critico fa sì che non possiamo rinunciare ad un sistema che è, peraltro, sottoutilizzato, perché nelle nazioni cosiddette più progredite la segnalazione viene fatta al massimo dal 10 per cento dei medici. Non solo, ma le segnalazioni spontanee non bastano, perché dobbiamo avere il denominatore per poter giudicare l'entità e la rilevanza dell'effetto, perché ovviamente le considerazioni cambiano se il caso problematico è 1 su 1 miliardo, piuttosto che 1 su 100 mila.

Non possiamo, quindi, rinunciare al sistema più sensibile, ma dobbiamo rafforzarlo, e ciò significa un grosso impegno da svolgere sia a livello universitario, sia a livello di servizio sanitario nazionale, al

fine di sensibilizzare su tali aspetti sempre di più il medico, perché ad oggi questo non è stato fatto abbastanza.

Ho avuto modo di svolgere un'indagine in Umbria il cui obiettivo era quello di comprendere in maniera oggettiva quali fossero le motivazioni per cui il medico non effettuava le segnalazioni spontanee. Ne è emerso che, in tali casi, il medico era nel dubbio se la reazione fosse effettivamente tale; ma questa non costituisce assolutamente una ragione sufficiente per non effettuare la segnalazione. Infatti questa deve essere fatta anche in caso di solo sospetto perché non c'è la necessità di dimostrare che quell'effetto esisteva realmente.

Con riferimento al sistema di farmacovigilanza, invece, si sta lavorando ai fini di un suo miglioramento attraverso sempre maggiori progetti di ricerca mirati. In questo senso, l'Italia, una volta tanto, non è seconda a nessuno, perché una serie di attività di farmacovigilanza (quali ad esempio il progetto *Kronos* e il progetto *Antares*, progetti, cioè, finalizzati al monitoraggio dei farmaci critici) sono improntate allo stesso sistema che in questo momento anche in Europa, a livello di registrazione di nuovi farmaci, si sta imponendo, in quanto si chiede di svolgere un monitoraggio attivo proprio nella stessa identica maniera. Si consente, cioè, l'immissione in commercio dei farmaci critici, perché sono farmaci importanti, che possono fornire ai malati dei grandissimi vantaggi, ma al tempo stesso sono anche gravati da rischi. Basti pensare, ad esempio, all'*infliximab*, un farmaco che potrebbe causare infezioni gravi (che possono portare alla morte del paziente), ma che al contempo fornisce al malato dei sollievi che nessun altro farmaco garantisce.

È opportuno, pertanto, incentivare e sostenere questi progetti di farmacovigilanza attiva, sui quali il nostro paese sta puntando — dobbiamo quindi esser contenti che qualcosa di positivo venga fatto anche in Italia —, e quindi in tal senso accolgo l'invito dell'onorevole Conti a chiedere più soldi per questa ricerca.

L'atteggiamento della farmacovigilanza è comunque quello di mantenere un coordinamento nazionale, che è necessario, e far in modo di garantire una stretta applicazione delle regole stabilite in Europa relativamente all'industria; ma, allo stesso tempo, tale attività deve essere decentrata, anche se sono consapevole che non sempre le regioni hanno effettuato un uso razionale di queste risorse. È, d'altronde, inevitabile portare tali attività in periferia perché ci deve essere un *feedback* continuo tra il medico e le persone che registrano questi dati. Questo tentativo va fatto e rafforzato e speriamo che possa funzionare.

Un'ultima osservazione riguarda il ruolo del paziente, che è fondamentale, con riferimento non solo agli effetti negativi dei farmaci, bensì anche a quelli positivi. Molto spesso questo rapporto è messo in crisi dalla difficoltà del medico a seguire troppi malati, essendo egli oberato di lavoro e mancando di una formazione continua, che speriamo invece possa partire già dal prossimo anno.

GIACOMO BAIAMONTE. Ci deve essere un adeguato rapporto medico-paziente.

ALBANO DEL FAVERO, *Coordinatore della sottocommissione per la farmacovigilanza della CUF* Esattamente. Tale rapporto deve essere molto più stretto ed attivo da entrambe le parti, con reciproco scambio di informazioni.

Per il foglietto illustrativo, chiaramente incomprensibile per il malato, esiste al riguardo una direttiva CEE, ancora da recepire da parte dello Stato italiano — è, pertanto, un indiretto sollecito a prendere in esame tale questione —, che stabilisce la necessità di attuare i due canali di informazione. Questo elemento presenta però qualche difficoltà di applicazione.

Posso segnalare che un'esperienza fatta alcuni anni fa, randomizzando le farmacie italiane e presentando due tipi di foglietti illustrativi — il lavoro, eseguito dal gruppo di Reggio Emilia, è pubblicato sul *British Medical Journal* —, dimostra come un

foglietto illustrativo che sia tagliato sulle esigenze di informazione del paziente e, quindi, testato sui frequentatori delle farmacie, risulta molto più gradevole al paziente. Ricordo che su una serie di farmaci diversi è stata effettuata la prova cercando di mettere in luce quali fossero gli aspetti ritenuti migliori.

Ritengo, quindi, sia da accogliere l'invito a darci da fare, anche come CUF, al fine di sollecitare e sostenere questo processo di perfezionamento.

GIULIO CONTI. Mi permetta però, professor Del Favero, un'osservazione. Il problema è che la ditta farmaceutica si è accorta dell'esistenza del problema prima ancora dell'intero sistema di farmacovigilanza. E la Bayer, dopo essersene accorta, lo ha comunicato al sistema di controllo inglese. Ma la Bayer da chi le ha acquisite queste notizie? È importante saperlo, perché altrimenti non hanno senso tutti i discorsi che facciamo.

La situazione è tale per cui il medico, alla fin fine, informa il Ministero della salute, che raccoglie non so quante centinaia di migliaia di informative delle quali, forse, se ne guarderà appena l'1 per cento, perché sarebbe impossibile fare altrimenti (*Commenti del dottor Pasqualino Rossi*). Non mi dica di no, perché lo conosco il ministero. Mi auguro che lei le abbia guardate tutte, ma non credo che ciò sia possibile.

Che sia stata l'azienda farmaceutica a denunciare in Italia l'esistenza di problemi derivanti da un certo tipo di uso di questo farmaco è sicuramente positivo per l'azienda (anche se negativo per il paziente, perché nel frattempo vi sono state delle vittime), ma allo stesso tempo mi sorprende che si voglia ancora insistere sul fatto che siano stati i medici a non aver fornito al sistema di farmacovigilanza sufficienti notizie. Questo non è giusto: il medico non è un laboratorio di ricerca. Personalmente, svolgo la professione di medico di famiglia, ma non ho un laboratorio di ricerca; di fronte ad una notizia la trasmetto, quindi, a chi di dovere, ma non so se poi egli a sua volta prosegue

nella trasmissione o si ferma lì (perché si tratta certamente di una preoccupazione).

Ma ammesso che arrivino al ministero tutte le informazioni provenienti dalle svariate decine di aziende sanitarie locali italiane, nonché dalle migliaia di medici italiani, vorrei sapere come fa il ministero a monitorare tale situazione e ad adottare i relativi provvedimenti, ma soprattutto come fa a verificare scientificamente se i dubbi provenienti dai medici possono essere opportunamente vagliati, se cioè si possa fare una valutazione di correttezza o meno. Mi risulta, peraltro, che nessun medico abbia mai avuto una risposta al riguardo.

Il problema è, dunque, grave e non dico che sia solo compito vostro risolverlo, perché sicuramente se ne deve occupare la classe politica. Il discorso è, infatti, serio e non credo sia possibile seguire tutte le denunce e i sospetti che vi arrivano.

Oltre alla buona volontà, alle buone capacità italiane e ai progetti che sono stati avviati nel nostro paese — dove i finanziamenti per la ricerca non mi sembrano siano stati molto potenziati —, ritengo sia necessaria una grande autosensibilizzazione da parte della classe politica, perché mi rendo conto che voi fate quello che potete, in base alle risorse che avete a disposizione e in base alla volontà dello Stato e delle regioni. Vedremo, peraltro, cosa sapranno fare queste ultime al riguardo; personalmente, poiché sono un antiregionalista e un antifederalista non nascondo la mia diffidenza, anche se mi auguro che le regioni ci smentiscano su tutto, che la ricerca regionale faccia altrettanto e che la farmacovigilanza venga affidata a ciascuna regione di competenza.

È, dunque, necessaria un'ammissione di responsabilità da parte della classe politica, proprio perché il problema è molto grave e merita la massima attenzione da parte di tutti: mondo politico e mondo della ricerca.

PRESIDENTE. La ringrazio, onorevole Conti, diamo ora la possibilità al dottor Rossi di replicare.

PASQUALINO ROSSI, *Componente della sottocommissione per gli affari comunitari della CUF*. Grazie, signor Presidente, così possiamo cominciare a difenderci un po'...

Sono sicuramente d'accordo sul fatto che il sistema della farmacovigilanza debba, e possa, essere migliorato a tutti i livelli; sono d'accordissimo, al riguardo, con quanto sostenuto dal professor Del Favero. Vorrei far presente, peraltro, che il ministero invia attualmente ogni tre mesi, a tutti i medici d'Italia, il bollettino di informazione sui farmaci, che contiene all'ultima pagina una scheda di segnalazione « eventi avversi »; perché posso dire che in passato, quando svolgevo la professione di medico di base, eravamo veramente disorientati, non sapendo a chi dovessimo segnalare qualche reazione, oltre a non sapere se dovevamo parlare anche solo di sospetti o se, invece, rischiavamo di fare una brutta figura segnalando reazioni che poi non esistevano. Su questo, dunque, siamo perfettamente d'accordo, mentre non lo siamo nel momento in cui veniamo accusati di pressapochismo e di superficialità.

Questa procedura, come ripeto, è stata di mutuo riconoscimento ed è stata seguita a fondo, in tutte le sue fasi, dall'autorità nazionale: dall'ufficio della valutazione dei medicinali (di cui faccio parte), che quindi si occupa della valutazione del *dossier*, prima della registrazione del farmaco, per vedere se è idoneo o meno ad essere immesso in commercio, e successivamente delle variazioni nel *post marketing*, per valutare se variazioni importanti debbano essere accettabili o meno; inoltre, dall'ufficio della farmacovigilanza, che nella fase di *post marketing* si occupa dell'eventuale implementazione, nella scheda tecnica e, di concerto, nel foglietto illustrativo, di tutte le reazioni avverse che sono state segnalate per quel farmaco in tale fase, dove numericamente se ne osservano di più di quelle che si possono riuscire ad osservare in fase di studio.

Da qui, la spiegazione per cui un foglio illustrativo che all'inizio parla soltanto della possibilità di elevati livelli enzimatici

da miopatia passa poi all'introduzione della raccomandazione di non associare l'utilizzo di determinati farmaci e del fatto che, anche da sola, la cerivastatina possa essere imputata di miopatie, talvolta anche gravi. Da ciò deriva, a sua volta, una rivisitazione del *dossier* e quello della cerivastatina è stato veramente un *continuum*. Non è proprio esatto, infatti, dire che l'azienda farmaceutica ha segnalato spontaneamente il problema; semmai l'azienda ha nascosto qualcosa, visto che i primi casi, segnalati in Europa, di decessi per l'uso di cerivastatina associata al *Gemfibrozil* si sono verificati in Spagna. Ciò, peraltro, non perché la Spagna sia stata più brava dell'Italia nel fare una valutazione. È accaduto, piuttosto, che all'ufficio di farmacovigilanza del Ministero della sanità spagnolo siano giunte tre segnalazioni di morte sospetta per uso di cerivastatina. Se altrettante segnalazioni fossero arrivate in Italia, posso garantire che l'autorità italiana si sarebbe comportata esattamente nello stesso modo: lo posso garantire al 100 per cento perché non si parla di mialgie, bensì di morti, e prima di sottostimare un caso di morte posso assicurarvi che qualsiasi funzionario, persino a livello segretariale del ministero, una mano sulla coscienza se la mette e il proprio dovere lo compie.

La Spagna, quindi, ha avuto la sinistra fortuna, se così si può dire, di avere sul proprio territorio questi tre casi di decesso; ciò infatti l'ha indotta a prendere in considerazione lo PSUR (*Periodic Safety Update Report*), che è un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza, obbligatorio per la ditta. La farmacovigilanza si basa, infatti, per legge, anche su un sistema di farmacovigilanza attiva, di cui è responsabile l'azienda che sta ricavando profitti dall'autorizzazione della commercializzazione del farmaco. L'esame di tali rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza ha segnalato, dunque, l'esistenza di queste problematiche. D'altronde, il ruolo dell'autorità sanitaria non è quello di raccogliere tutti gli effetti collaterali, compito che spetta invece alla ditta farmaceutica; è bensì quello di valutare ogni

sei mesi, per i primi due anni, e ogni anno, per gli anni successivi fino a cinque anni, questi rapporti periodici di sicurezza, unendoli alle segnalazioni spontanee, che nel frattempo, grazie alla farmacovigilanza passiva, sono giunte negli uffici, in modo tale da avere sufficienti elementi per rivalutare il rapporto rischio-beneficio del farmaco.

In questo processo, siamo stati avvantaggiati dal fatto che si trattava di una procedura europea. In Italia casi di decesso derivanti da questo tipo di associazione della cerivastatina non ci sono stati, per quanto nonostante tutto, nei primi due mesi successivi all'autorizzazione del farmaco in Italia (che seguì all'autorizzazione britannica), vi furono due casi di miopatia che l'ufficio di farmacovigilanza prontamente segnalò a chi di dovere, cioè all'autorità di riferimento britannica, facendo appunto presente che in Italia si erano verificati due casi di miopatia, risoltisi poi con la sospensione del farmaco, che quindi probabilmente erano correlati all'utilizzo del farmaco stesso.

Questi casi sono stati segnalati prontamente all'autorità britannica, proprio nel momento in cui l'autorità britannica si accorse che nel frattempo l'FDA aveva inserito tra le controindicazioni (della cerivastatina) l'uso contemporaneo del *Gemfibrozil*. A questo punto, l'autorità britannica impose alla Bayer — perché questo è il ruolo dell'autorità e in questo noi siamo partecipi, anche se in modo più passivo, perché in questo caso specifico l'autorità britannica è stata il punto di riferimento della procedura — di spiegare il motivo per cui in Europa la ditta non aveva inserito tra le controindicazioni l'uso associato con il *Gemfibrozil*. La Bayer si giustificò adducendo, in primo luogo, il diverso atteggiamento culturale e il diverso approccio terapeutico alla cerivastatina esistente in Europa, dove il dosaggio di 0,8 milligrammi non era stato mai autorizzato, se non in Inghilterra, e mai ha seguito una procedura di mutuo riconoscimento (per cui in Italia la richiesta di autorizzazione per il dosaggio pari a 0,8 milligrammi non è mai partita neanche come domanda al

ministero). In secondo luogo, adducendo l'uso da *drugstore* che viene fatto per il *Gemfibrozil* negli Stati Uniti, motivo per il quale l'associazione dei due farmaci diventava totalmente incontrollabile.

Tuttavia, nella rivalutazione di questi effetti collaterali (fatta dal *Reference Member State* e seguita da tutti gli Stati coinvolti nella procedura — posso garantire che tutti gli Stati hanno partecipato allo stesso livello; al riguardo ci sono peraltro delle lettere spedite dal nostro ministero, nelle quali ci siamo schierati a favore dell'inserimento dell'uso del *Gemfibrozil* tra le controindicazioni —) e nella rivalutazione del rapporto rischio beneficio si è visto che l'incidenza reale di rhabdomiolisi non era ancora tale, almeno allo stato degli atti, da imporci, dal punto di vista di farmacoepidemiologia, un provvedimento quale la revoca o la sospensione del farmaco.

Proprio alla luce di ciò, vorrei sottolineare la sorpresa che ha destato in noi l'iniziativa dell'azienda farmaceutica, perché i dati a nostra disposizione — ben noti, vorrei sottolinearlo, all'autorità sanitaria del nostro paese — non erano tali da giustificare il ritiro o la revoca del farmaco, bensì soltanto una segnalazione forte sul riassunto delle caratteristiche del prodotto; infatti, osservando il relativo punto 4.5, dal titolo « interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni » possiamo vedere che l'interazione, in Italia, era tradotta così: l'utilizzo contemporaneo di *Gemfibrozil* e della cerivastatina aumenta il rischio di rhabdomiolisi; perciò l'uso di questa combinazione deve essere evitato. La sua indicazione era pertanto già presente; che poi dovesse essere inserita nelle controindicazioni è un fatto sicuramente importante perché la rafforzava, dal momento che le controindicazioni, anche all'occhio del lettore, sono più forti delle interazioni; tuttavia il riassunto delle caratteristiche del prodotto, cioè questa carta di identità di ogni specialità medicinale, già conteneva informazioni adeguate a coprire questo aspetto: dovevano, quindi, solo essere rinforzate.

A tale scopo, in un *Pharmacovigilance Working Party* al quale l'Italia partecipò regolarmente, si decise di iniziare — tutti gli Stati concordemente — una procedura di restrizione urgente di sicurezza (*Urgent Safety Restriction*), la cui caratteristica è quella di dover essere completata entro ventiquattr'ore e che impone alla ditta farmaceutica di introdurre questa controindicazione nel foglio illustrativo del farmaco da essa commercializzato e nel proprio riassunto delle caratteristiche del prodotto; tale attività si è conclusa, peraltro, il 27 o il 28 giugno scorso; dopo di che sarebbe partita la variazione, nell'ambito della quale con più calma si sarebbe rivisto il tutto.

Il fatto che tutti gli Stati membri, di concerto, abbiano deciso di far scattare una variazione urgente di sicurezza sulla controindicazione relativa all'associazione della cerivastatina con il *Gemfibrozil* testimonia, a mio avviso, del grado di attenzione prestata a questa procedura, alla quale veramente non si può obiettare nulla, se non che, probabilmente, a questo punto bisognerà considerare incidenze di 1 a 300 mila come circostanze che possono giustificare la revoca di un farmaco.

Credo, peraltro, che nel rapporto rischio-beneficio globale, la cerivastatina, di per sé, non si sia mai dimostrata un farmaco particolarmente « cattivo », e al momento se ne sta considerando il rapporto rischio-beneficio in confronto a tutte le altre statine, anche se probabilmente uscirà male da tale confronto; ad ogni modo, anche a livello europeo, siamo in fase di dirittura di arrivo.

Non ritengo sia corretto, quindi, dire che sia stato solo merito della ditta l'aver riconosciuto questi effetti collaterali e che

l'autorità sanitaria sia rimasta passiva; anche se comunque parlerei di autorità al plurale, perché in questo caso non si può dare la colpa soltanto al Ministero della salute italiano — che peraltro proprio per il Lipobay ha veramente espletato tutte le operazioni di rito e di risposta, inviando lettere al *Reference Member State*, alla ditta e così via — ed infatti le autorità europee hanno seguito questo problema da vicino, decidendo, nel bene o nel male — non sta a me dirlo — che la casistica riscontrata non era ancora meritevole di revoche o sospensioni da parte delle autorità medesime. Proprio per questo la ditta farmaceutica ci ha colto di sorpresa, al punto che si è pensato che ci stesse nascondendo qualche informazione, non ancora pubblicata, ma comunque in suo possesso.

In conclusione, pertanto, possiamo dire che la rivalutazione del farmaco è stata fatta: adesso abbiamo una consistente mole di documenti e a dicembre, proprio a Londra, se ne discuterà per adottare le relative decisioni necessarie.

PRESIDENTE. Ringrazio il professor Del Favero e il dottor Rossi per la loro disponibilità.

Dichiaro conclusa l'audizione.

La seduta termina alle 13.30.

IL CONSIGLIERE CAPO DEL SERVIZIO RESOCONTI
ESTENSORE DEL PROCESSO VERBALE

DOTT. VINCENZO ARISTA

Licenziato per la stampa
il 18 gennaio 2002.

STABILIMENTI TIPOGRAFICI CARLO COLOMBO

