

FARMACOVIGILANZA news

2



Editoriale

Il clamore suscitato intorno al caso cerivastatina è stato forse eccessivo, tuttavia utile per mettere a fuoco alcuni urgenti cambiamenti strutturali di cui necessitava il settore della farmacovigilanza (FV).

A circa due anni da quell'evento, più mediatico che di reale rischio per la salute pubblica, vale la pena soffermarsi su quanto è stato fatto, non certo con un approccio autoreferenziale ma piuttosto come lettura critica di un lavoro che rimane comunque "in progress". In questo senso può essere utile riflettere sullo sviluppo compiuto, per mettere a frutto l'esperienza maturata e fare il punto di ciò che è cambiato in termini di regole, strumenti e attività da parte della Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza.

Sotto il profilo normativo è appena terminata la fase finale dell'elaborazione di una legge più snella e meno punitiva per gli operatori del settore coinvolti nella rilevazione delle reazioni avverse (D. lgs. n. 95, 08/04/93).

Questo Ministero ha infatti recentemente elaborato una nuova disciplina in materia di FV che modifica e rende più efficiente, nel contesto europeo, il sistema di sorveglianza delle reazioni avverse da farmaci nel nostro Paese. Conformemente alle modalità concordate a livello comunitario in materia di vigilanza, la Direzione promuove il processo di informatizzazione di tutti i flussi di dati necessari, gestendo e coordinando la rete telematica nazionale di FV che collega le strutture sanitarie, le Regioni e le aziende farmaceutiche. Anche nell'ambito della comunicazione sono state recentemente promosse delle nuove iniziative idonee per una corretta trasmissione delle informazioni di FV ai cittadini ed agli operatori sanitari. Sono stati implementati dei nuovi strumenti che tendono a rendere più efficace la capacità di comunicazione dei dati utili alla valutazione del rischio legato all'uso dei farmaci.

Paradossalmente, l'aumentata capacità di vigilanza e d'informazione nell'ambito della FV può portare alla segnalazione di nuovi casi, più o meno reali, di rischio da farmaci. Tuttavia, è proprio la maturazione dell'attività della rete di FV che trasforma il routinario monitoraggio delle reazioni avverse in una cultura della corretta gestione del rischio associato all'uso dei farmaci.

Dr. Nello Martini

In questo numero:

- 2 Il recente programma di potenziamento dell'attività di farmacovigilanza
- 4 Aggiornamento sulle segnalazioni di reazioni avverse da statine

- 6 Il servizio Farmaci Line e l'emergenza Lipobay®
- 7 La sperimentazione clinica dei farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia

Il recente programma di potenziamento dell'attività di farmacovigilanza

La Farmacovigilanza (FV) in Italia ha storicamente ricevuto scarsa considerazione. Gli eventi relativi al caso cerivastatina sono stati sintomatici della mancanza di un sistema coordinato per controllare la sicurezza di un farmaco dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. Questo deficit strutturale, che non poteva essere superato da improvvisazioni regolatorie di tipo nazionale, ha richiesto importanti cambiamenti di carattere culturale riguardanti l'aggiornamento professionale e progetti programmati e coordinati a livello interregionale ed integrati in un contesto europeo.

A tale proposito, a partire dalla fine del 2001 sono state sviluppate diverse iniziative al fine di migliorare:

- L'informatizzazione dei principali flussi informativi
- La vigilanza attiva
- L'informazione

Nel settore dell'**informatizzazione**, nuove realizzazioni hanno permesso di modificare in modo sostanziale l'organizzazione della FV, adottando moderne ed efficienti soluzioni per lo scambio informativo ed una più immediata valutazione della sicurezza e dei rischi legati all'uso dei farmaci. In particolare, si segnalano:

• *L'Implementazione della Rete Nazionale per le segnalazioni:*

1. Dal 5 novembre 2001 è stata attivata la Rete Nazionale per le segnalazioni che consente la raccolta e la condivisione delle informazioni relative a possibili reazioni avverse legate all'uso dei farmaci.
2. La Rete collega, attraverso Internet, i responsabili della Farmacovigilanza delle ASL (199), delle Aziende Ospedaliere (106), degli IRCSS (31), i referenti delle Regioni (21) e delle aziende farmaceutiche (482), per un totale di 839 centri (Tabella 1).
3. Tutti gli utenti accreditati sono collegati tra loro attraverso un sistema di posta elettronica dedicato, che consente una rapida circolazione delle informazioni importanti ed urgenti in materia di sicurezza dei farmaci.
4. Le segnalazioni sono registrate in un unico Database nazionale utilizzato dagli uffici di farmacovigilanza per l'attività di analisi e di intervento. Il Database è accessibile, con diversi livelli di specificità, a tutti i soggetti accreditati e registrati nella rete.

Le funzionalità della rete hanno consentito l'analisi delle segnalazioni relative all'anno 2001 (7.024) e l'elaborazione di un Rapporto (vedi BIF 2002; 5:8-18). Attualmente si sta lavorando all'analisi delle segnalazioni relative all'anno 2002 (9.241).

Il tasso di segnalazione è notevolmente incrementato passando da circa 7.000 segnalazioni nel 2001 a oltre 9.000 segnalazioni nel 2002.

• *Attivazione Sistema SIRIO:*

È un sistema informatico dedicato che collega via Internet, dopo una fase di registrazione-accreditamento, tutti i referenti delle aziende farmaceutiche operanti in Italia consentendo la raccolta di tutti i dati di vendita dei medicinali disponibili sul mercato, 11.253 confezioni in commercio (Tabella 2).

Il sistema è stato reso operativo ad aprile 2002 ed è stato utilizzato per raccogliere i dati di vendita relativi allo stesso anno.

Questo tipo di informazione è assolutamente fondamentale per la Farmacovigilanza in quanto consente di quantificare i livelli di esposizione ai diversi farmaci nella popolazione generale.

• *La valutazione degli PSUR (Rapporti periodici di sicurezza):*

Questi rapporti sono redatti dalle industrie farmaceutiche con periodicità semestrale/annuale per ogni prodotto commercializzato in Italia, e contengono tutte le informazioni, disponibili a livello internazionale, relative alla sicurezza.

Dal 01/02/2002 tali rapporti periodici vengono inviati dalle aziende farmaceutiche al Ministero in formato elettronico (CD e formato PDF); nel 2002 sono stati inviati 2.300 PSUR.

• *Schede di segnalazioni di eventi avversi (inattesi e gravi) segnalati da altri Paesi:*

All'interno della rete nazionale è stata realizzata una funzione (funzione CIOMS) che consente alle aziende farmaceutiche di inviare attraverso Internet i file relativi alle segnalazioni di eventi avversi gravi ed inattesi osservati in altri Paesi. Questi file sono organizzati in uno specifico Database le cui informazioni integrano quelle contenute nel Database delle segnalazioni italiane consen-

TABELLA 1. STRUTTURE ABILITATE ALLA RETE DI FARMACOVIGILANZA

| Tipo Struttura | Abilitati |
|--|------------|
| A.S.L. | 199 |
| Aziende ospedaliere | 106 |
| Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (I.R.C.C.S.) | 31 |
| Regioni | 21 |
| Aziende farmaceutiche | 482 |
| Totale | 839 |

TABELLA 2. ATTUAZIONE DEL SISTEMA SIRIO

| | |
|--|--------|
| Aziende che hanno accesso a Sirio | 501 |
| Aziende che hanno trasmesso i dati per l'anno 2002 | 482 |
| Prodotti per i quali sono stati trasmessi i dati | 29.432 |
| <i>Conf. in commercio</i> | 11.253 |
| <i>Conf. non in commercio</i> | 18.179 |



TABELLA 3. PRINCIPALI STUDI DI FV

| Studio | Farmaci e Patologia | Inizio, durata, n° pazienti | Popolazione in trattamento | Caratteristiche degli studi | Obiettivi e risultati |
|------------------------|--|-----------------------------|---|---|---|
| IMPROVE | Interferone + ribavirina <i>Epatite C</i> | 1999, 2 anni, 7.340 pz | Pazienti affetti da epatite cronica C mai trattati o con recidiva dopo il primo trat- tamento con IFN. | Studio osservazionale mul- ticentrico. | Valutare la risposta tera- peutica e la tollerabilità Non emerge un profilo ri- schio/beneficio diverso dall'atteso. |
| CRONOS | Anticolinesterasici <i>Demenza di Alzheimer (DA)</i> | 2000, 2 anni, 40.000 pz | Pazienti affetti da DA di grado lieve o moderato. | Studio osservazionale mul- ticentrico in UVA indivi- duate dalle Regioni. | Monitoraggio prospettico della terapia e valutazione del profilo di "sicurezza attribui- bile" al farmaco nei reali contesti di utilizzazione. |
| ANTARES | Etanercept Infliximab Anakinra <i>Artrite Reumatoide</i> | 2001, 2 anni, 2.199 pz | Artrite reumatoide in fase attiva non rispondente ad altre terapie. | Studio osservazionale in centri individuati dalle Regioni. | Valutazione dell'efficacia, della tollerabilità e dell'ade- guatezza della rete assisten- ziale. |
| Glitazoni | Rosiglitazone Tioglitazone <i>Diabete mellito tipo 2</i> | 2001, 1 anno, 4.000 pz | Diabete mellito tipo 2 in pazienti con insufficiente controllo metabolico. | Due protocolli prospettici di verifica dell'appropria- tezza d'impiego e della sa- fety. | Valutazione del rischio cardiovascolare e del tasso di morbilità/mortalità in terapia combinata con sul- faniluree o metformina; appropriatezza d'impiego. |
| Synercid® Linezolid | Quinupristin, Dalfopristin; Linezolid <i>Infezioni nosocomiali severe</i> | > 1 anno, 150 pz, 200 pz | Pazienti ospedalizzati con infezioni da Gram+ severe e resistenti. | Studio osservazionale multi- centrico in ambiente ospi- daliero. | Studio delle resistenze bat- teriche, criteri della scelta terapeutica, tossicità veno- sa e tollerabilità. |

tendo una valutazione più adeguata dei profili di tollerabilità dei prodotti farmaceutici prescrivibili in Italia. A partire dal 1 settembre 2002 questa funzionalità è stata estesa a tutte le aziende farmaceutiche. Al 18 marzo risulta siano state trasmesse 42.930 schede CIOMS.

Nell'ambito della **vigilanza attiva**, si è assistito ad un potenziamento del programma di monitoraggio post-marketing di farmaci che, seppur dotati di meccanismi d'azione innovativi il cui rischio di reazioni gravi non è sempre prevedibile, risultano di particolare rilevanza clinico-sociale. A partire dal 2001, sono stati pertanto attivati 5 importanti studi (Tabella 3) i cui obiettivi principali possono essere riassunti come segue:

- migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione trattata;
- valutare l'appropriatezza del trattamento;
- migliorare la definizione dei profili di tollerabilità;
- identificare variabili predittive per l'ottimizzazione del profilo di efficacia.

Per quanto riguarda l'**informazione** agli operatori sanitari e ai cittadini, è stata curata nel sito web del Ministero una sezione specifica dedicata alla farmacovigilanza. È in questo spazio che vengono di volta in volta pubblicate le *Note Informative Importanti* riguardanti il profilo di tollerabilità dei farmaci. Quando vengono trattati argomenti di particolare rilevanza le note vengono inviate agli operatori sanitari anche per posta, sotto forma di *Dear Doctor Letter* (DDL).

Per la diffusione delle informazioni di farmacovigilanza è poi costantemente utilizzato il Bollettino d'Informazione sui Farmaci, al quale si sono recentemente aggiunti altri strumenti informativi (Clinical Evidence, Guida all'Uso dei Farmaci e questa Newsletter di farmacovigilanza), aventi tutti il comune obiettivo di supportare l'attività prescrittiva e terapeutica degli operatori del settore nell'ottica di razionalizzare l'utilizzo dei farmaci.

Di continuo sostegno all'attività di comunicazione è anche il centro Farmaci Line presso il quale normalmente operano 4 operatori che rispondono al numero verde 800 571 661 per le esigenze di medici, farmacisti e cittadini. Il ruolo di Farmaci Line si è rivelato particolarmente importante in occasione di emergenze in materia di FV, non solo relativamente al caso cerivastatina, ma anche per i casi cisapride, sibutramina, nimesulide che hanno avuto particolare eco sulla stampa nazionale ed internazionale.

Aggiornamento sulle segnalazioni di reazioni avverse da statine

Al 31 marzo del 2003 al Ministero della Salute sono pervenute complessivamente 1.786 segnalazioni di sospetta reazione avversa (ADR) da statine: atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina e simvastatina.

Se si osserva la distribuzione temporale delle segnalazioni di ADR da statine, emerge che la maggior parte di esse (43%) sono state trasmesse nel 2001, anno in cui è esploso il "caso Lipobay" e pertanto caratterizzato dall'emergenza cerivastatina. Di queste segnalazioni l'81% è stato fornito dai medici di medicina generale, il 14% dai medici ospedalieri e il 4% dagli specialisti (Tabella 1).

Dai dati raccolti emerge un quadro per cui risultano complessivamente segnalate 2.912 ADR da statine, la maggior parte delle quali si sono concentrate negli anni 2001 e 2002:

| Numero totale di segnalazioni dal 1989 al 31/03/2003 | 1.786 |
|--|-------|
| Simvastatina | 31% |
| Atorvastatina | 29% |
| Cerivastatina | 20% |
| Pravastatina | 13% |
| Fluvastatina | 8% |
| Totale ADR segnalate | 2.912 |

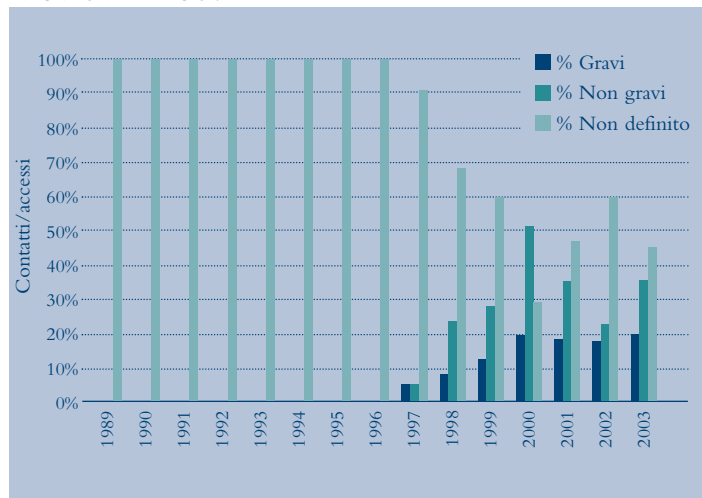
TABELLA 1. DISTRIBUZIONE TEMPORALE DELLE SEGNALAZIONI DI ADR DA STATINE

| Anno | Non definito | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 |
|------|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| N° | 88 | 12 | 27 | 14 | 19 | 9 | 6 | 15 | 25 | 42 | 127 | 75 | 107 | 773 | 387 | 60 |
| % | 5 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 7 | 4 | 6 | 43 | 22 | 3 |

Il totale delle ADR segnalate (2.912) non corrisponde al totale delle segnalazioni (1.786), poiché ogni scheda di segnalazione può contenere un numero variabile di ADR da un minimo di 1 a un massimo di 6 reazioni avverse.

Il totale dei principi attivi, ritenuti sospetti e concomitanti, nelle 1.786 segnalazioni è stato pari a 4.309, a conferma del fatto che le sta-

TABELLA 2. ANDAMENTO TEMPORALE DELLE ADR DA STATINE IN FUNZIONE DELLA GRAVITÀ



tine vengono spesso somministrate in associazione con altri farmaci.

Per il 57% delle segnalazioni non è stato riportato esplicitamente il livello di gravità, il 28% delle segnalazioni è stato considerato "non grave" e il 15% "grave". La maggior parte delle reazioni avverse ha avuto un esito positivo.

L'età mediana dei pazienti è stata pari a 63 (26-91) anni, con un rapporto donne/uomini di 1,18.

Prima di procedere alla descrizione dell'analisi è opportuno puntualizzare che in alcune schede di segnalazione la reazione avversa è stata attribuita contemporaneamente a 2 o 3 statine, pertanto il numero complessivo delle segnalazioni (1.786) non corrisponde ai totali delle singole statine.

Nelle tabelle 2 e 3 vengono riportati, in funzione della gravità, l'andamento temporale delle segnalazioni di ADR da statine e il numero di segnalazioni per principio attivo.

La tabella 4 contiene le reazioni avverse, classificate per classe sistemica organica (SOC), che si sono verificate con maggiore frequenza e che rappresentano più del 90% delle reazioni avverse totali.

Per ogni SOC viene riportato il numero di ADR segnalate, la percentuale rispetto al totale delle ADR (2.912) e le due ADR che si sono verificate con maggiore frequenza. Nelle ultime cinque colonne è

specificato, per ogni SOC, il numero di ADR per ogni singola statina.

Esaminando in dettaglio le segnalazioni nelle quali la reazione avversa descritta è la rabdomiolisi (116), si osserva che gli esami dell'enzima CPK e della mioglobulinemia sono stati eseguiti rispettivamente per il 70% e 33% delle segnalazioni.

In 23 (20%) delle 116 segnalazioni è stata riportata l'associazione con i fibrati.

Nella tabella 5 viene illustrato il numero di segnalazioni, suddivise per anno, in cui le statine sono state associate ai fibrati (nella tabella vengono riportati solo gli anni in cui è stata segnalata almeno un'associazione statine/fibrati). Si può osservare che nel 2002 le se-

TABELLA 3. SEGNALAZIONI DI ADR DA STATINE IN FUNZIONE DELLA GRAVITÀ

| | Decessi | Gravi | Non Gravi | Non Definito | Totale |
|---------------|---------|-------|-----------|--------------|--------|
| Atorvastatina | | 57 | 184 | 290 | 531 |
| Cerivastatina | 8 | 78 | 84 | 189 | 359 |
| Fluvastatina | | 22 | 32 | 100 | 154 |
| Pravastatina | | 32 | 64 | 137 | 233 |
| Simvastatina | 9 | 77 | 152 | 326 | 564 |
| Totale | 17 | 254 | 503 | 1.012 | 1.786 |



TABELLA 4. REAZIONI AVVERSE VERIFICATE SI CON MAGGIORE FREQUENZA CLASSIFICATE PER CLASSE SISTEMICA ORGANICA

| SOC | N° | % | % cum | ADR | N° | % | Atorv. | Ceriv. | Fluv. | Prav. | Simv. |
|--|-------|------|-------|------------------------|-----|-----|--------|--------|-------|-------|-------|
| Alteraz. del sist. muscolo-scheletrico. | 892 | 31% | 31% | Mialgia | 626 | 21% | 240 | 277 | 43 | 100 | 269 |
| | | | | Rabdomiolisi | 116 | 4% | | | | | |
| Alteraz. delle condizioni generali | 398 | 14% | 45% | Astenia | 238 | 8% | 101 | 173 | 29 | 36 | 74 |
| | | | | Dolore alle gambe | 36 | 1% | | | | | |
| Alteraz. metaboliche e nutrizionali | 360 | 12% | 57% | Aumento CPK | 320 | 11% | 127 | 38 | 19 | 60 | 129 |
| | | | | Aumento LDH | 10 | 0% | | | | | |
| Alteraz. dell'app. gastrointestinale | 289 | 10% | 67% | Dolore addominale | 72 | 2% | 80 | 36 | 64 | 36 | 80 |
| | | | | Nausea | 52 | 2% | | | | | |
| Alteraz. del fegato e delle vie biliari | 238 | 8% | 75% | Aumento enzimi epatici | 178 | 6% | 74 | 18 | 55 | 27 | 71 |
| | | | | Epatite | 20 | 1% | | | | | |
| Alteraz. del sist. nervoso centrale e periferico | 211 | 7% | 82% | Cefalea | 61 | 2% | 55 | 59 | 14 | 25 | 61 |
| | | | | Parestesia | 35 | 1% | | | | | |
| Alteraz. della cute e annessi | 171 | 6% | 88% | Prurito | 51 | 2% | 64 | 13 | 14 | 23 | 61 |
| | | | | Esantema eritematoso | 28 | 1% | | | | | |
| Disordini psichiatrici | 96 | 3% | 92% | Insomnia | 34 | 1% | 33 | 17 | 10 | 10 | 26 |
| | | | | Sonnolenza | 14 | 0% | | | | | |
| Alteraz. dell'app. urinario | 60 | 2% | 94% | Insuff. renale acuta | 29 | 1% | 14 | 26 | 4 | 6 | 12 |
| | | | | Ematuria | 4 | 0% | | | | | |
| Totale | 2.912 | 100% | | | | | 833 | 715 | 262 | 363 | 836 |

gnalazioni totali di ADR da statine si sono ridotte del 50% rispetto al 2001, anno in cui si è verificato il “caso Lipobay”, mentre quelle in cui è stata rilevata l’associazione tra statine e fibrati sono diminuite del 73%.

Conclusioni:

- il “caso cerivastatina” ha richiamato l’attenzione dei medici sull’importanza di segnalare le reazioni avverse ai farmaci;
- dopo il 2001 il numero delle segnalazioni per questa classe di farmaci si è ridotto del 50%, rimanendo tuttavia al di sopra delle segnalazioni degli anni precedenti;
- tra coloro che segnalano vi è ancora la tendenza a non raccogliere compiutamente le informazioni necessarie a un corretto processo di valutazione;
- il numero di segnalazioni relative all’associazione statine/fibrati si è notevolmente ridotto, pertanto è probabile che allo stato attuale l’uso delle statine sia più appropriato, come associazione farmacologica.

PER SAPERNE DI PIÙ

Di seguito abbiamo riportato l’elenco di alcuni significativi documenti e lavori scientifici pubblicati dopo il ritiro dal mercato della cerivastatina. Le informazioni fornite non pretendono di essere esaustive e servono per ulteriori approfondimenti sull’impiego delle statine.

- Thompson PD, Clarkson P, Karas R.H. Statin-Associated Myopathy. *JAMA* 2003; 289:1681-90
- Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and re-

ports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 539-40

- Pasternak RC, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:567-72 e *Circulation* 2002; 106: 1024-8 in <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/statins.htm>
- Farmer JA. Learning from Cerivastatin experience. *The Lancet* 2001; 358:1383-5

TABELLA 5. ADR DA STATINE IN ASSOCIAZIONE CON I FIBRATI

| | Totale segnalaz. | Tot segnalaz. con associaz. statine-fibrati | Bezafibrato | Fenofibrato | Gemfibrozil |
|--------------|------------------|---|-------------|-------------|-------------|
| Non definito | 88 | 3 | | 3 | |
| 1994 | 6 | 1 | | | 1 |
| 1997 | 42 | 1 | | | 1 |
| 1998 | 127 | 4 | 1 | | 3 |
| 2000 | 107 | 5 | | | 5 |
| 2001 | 773 | 26 | 3 | 2 | 21 |
| 2002 | 387 | 7 | 5 | | 2 |

• Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97

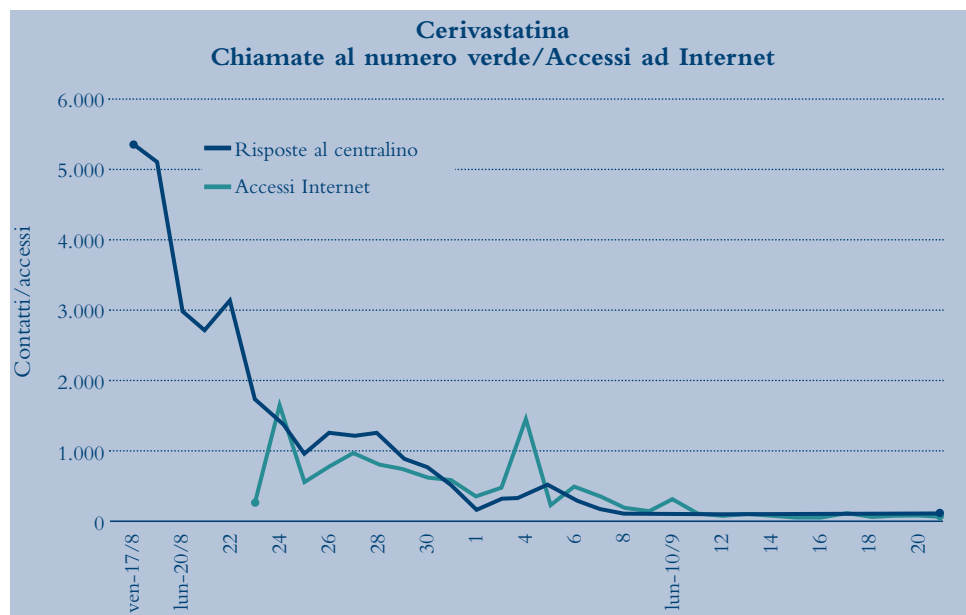
• Opinion of the CPMP pursuant to article 36 of Directive 2001/83/EC, FOR-CPMP/811/02; EMEA/H/A/15a/499.



Il servizio Farmaci Line e l'emergenza Lipobay®

L'emergenza Lipobay® ha interessato il periodo 16 agosto-15 settembre 2001, durante il quale sono pervenute al Servizio d'Informazione sul Farmaco 6.694 chiamate da parte dei cittadini.

Il grafico illustra l'andamento delle telefonate ricevute dal numero verde 800 571 661 e gli accessi al sito Internet durante le prime due settimane di emergenza. Il picco corrisponde al giorno successivo la divulgazione mediatica del ritiro del farmaco.



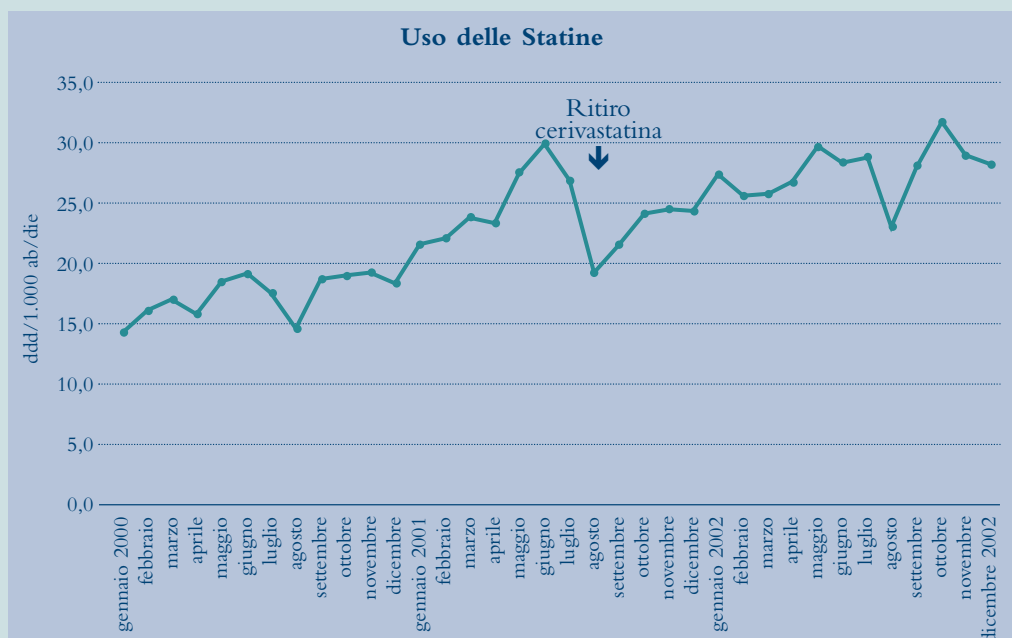
Da un'analisi dei dati sulla distribuzione delle chiamate per principio attivo, la maggiore frequenza, in valore assoluto, di questi ha riguardato specialità medicinali a base di cerivastatina (59% per un totale di 3.953 chiamate). Questo in virtù del fatto che tale principio ha rappresentato il farmaco sotto accusa. Una più alta richiesta di informazioni è pervenuta da parte di donne (il 55% delle chiamate) e da parte di pazienti di età compresa fra i 61 e 70 anni (33%). Questo andamento è in linea con i dati epidemiologici riferibili a pazienti in trattamento con ipocolesterolemizzanti.

Dati OsMed sul consumo delle statine in Italia

Nonostante in Italia, rispetto ad altri paesi europei, le statine risultino meno utilizzate, negli ultimi anni il consumo di questi farmaci ha subito un naturale incremento, documentato dal grafico. Come si può notare, al verificarsi del caso "cerivastatina" avvenuto nell'agosto 2001, il consumo delle statine ha però subito un decremento superiore alle normali attese stagionali.

L'esame dei dati mostra, tuttavia, una graduale ripresa dei consumi già a partire dal mese successivo al caso Lipobay® e il loro riassetarsi su livelli simili a quelli precedenti a tale evento.

In Italia la prescrizione delle statine è stata fino ad oggi decisa in base alla funzione di rischio di Framingham, con possibile sovrastima della popolazione da trattare. Le nuove carte del rischio cardiovascolare in Italia sono state recentemente realizzate attraverso il "Progetto Cuore" dell'Istituto Superiore di Sanità (www.cuore.iss.it).



La sperimentazione clinica dei farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia

dati dell'Osservatorio nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia (OsSC)

La cerivastatina, come tutti sappiamo, è stata ritirata dal mercato nell'agosto del 2001, a causa di problemi di sicurezza che erano emersi dal suo utilizzo nella pratica clinica.

Eppure, soltanto un anno prima, nel 2000, in seguito ad importanti studi clinici multicentrici e randomizzati, (che avevano coinvolto una popolazione numerosa), era stato pubblicato un articolo su una prestigiosa rivista scientifica (1) secondo cui l'uso della cerivastatina (a dosaggi di 0,4 e 0,8 mg/die) era da considerarsi una valida alternativa, anche dal punto di vista economico, rispetto ad altri inibitori della HMGC_oA riduttasi nel trattamento dell'ipercolesterolemia.

Gli studi, infatti, avevano evidenziato che la cerivastatina era di solito ben tollerata. Gli eventi avversi erano stati generalmente lievi e transitori; la natura e l'incidenza di quelli riportati nelle sperimentazioni cliniche (mal di testa, disturbi gastrointestinali, astenia, faringiti e riniti) era stata simile a quella del placebo. Addirittura rare erano state le segnalazioni di miopatie e rabdomiolisi anche nei casi di somministrazione contemporanea con gemfibrozil o ciclosporine.

Questo sta a significare quanto siano diverse le conoscenze derivanti dall'uso sperimentale rispetto a quelle derivanti dalla pratica su popolazioni numerose (Tabella 1).

Il seguito è storia recente.

Nell'agosto del 2001 successivamente al caso Lipobay® ed al conseguente ritiro dal commercio del principio attivo cerivastatina (per problemi legati al profilo di sicurezza), la ditta Bayer, sponsor dei trial, ha preso la decisione di sospendere immediatamente le ricerche in corso con lo stesso principio attivo.

TABELLA 1. DIFFERENZE TRA IL CONTESTO DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E QUELLO DELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA

| | <i>Sperimentazioni cliniche</i> | <i>Pratica clinica quotidiana</i> |
|--------------------|--|--|
| Numero di pazienti | Da poche decine a qualche migliaio di pazienti | Fino a milioni di pazienti |
| Durata | Breve termine | Lungo termine |
| Popolazione | Gruppi a rischio esclusi | Potenzialmente tutta la popolazione generale |
| Problema clinico | Ben definito | Spesso poco definito |
| Numero di farmaci | Uno (o associazione) | A volte molti |
| Dose | Costante | Spesso variabile |
| Profilo d'uso | Continuo | Continuo e/o intermittente |
| Follow up | Eventi ben raccolti | Poco accurato |

Il Ministero della Salute, rafforzando quanto già disposto dalla Bayer, ha ribadito ai Comitati Etici ed agli sperimentatori coinvolti in trial clinici con cerivastatina la necessità della sospensione immediata degli studi.

I dati che riportiamo, ricavati direttamente dal registro delle sperimentazioni cliniche dell'Osservatorio Nazionale, si riferiscono ai protocolli di ricerca, inseriti dai Comitati Etici e dagli Sponsor ed aventi come oggetto di analisi tutte le statine, inclusa la cerivastatina.

Attualmente sono presenti nell'OsSC 24 ricerche cliniche, di cui circa la metà sono state avviate nel 1999 (Tabella 2).

I principi attivi maggiormente oggetto degli studi sono l'atorvastatina (33,3%) e la cerivastatina (29,2%). La simvastatina, non inclusa nella lista, è presente in 6 sperimentazioni, ma sempre in associazione ad altri farmaci (Tabella 3).

I dati presenti nel registro delle sperimentazioni cliniche mostrano che gli studi sono per la maggior parte multicentrici (79,2%) e di fase III (87,5%) (Tabella 4).

I soggetti coinvolti nelle ricerche sono tutti pazienti di età adulta, senza distinzione fra popolazione maschile e femminile.

TABELLA 2. SPERIMENTAZIONI CLINICHE SULLE STATINE PER ANNO (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

| <i>Anno</i> | <i>Numero di sperimentazioni</i> |
|----------------|----------------------------------|
| prima del 1999 | 4 |
| 1999 | 10 |
| 2000 | 4 |
| 2001 | 2 |
| 2002 | 4 |
| <i>Totale</i> | <i>24</i> |

TABELLA 3. SPERIMENTAZIONI CLINICHE SULLE STATINE PER PRINCIPIO ATTIVO (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

| <i>Principio Attivo</i> | <i>Numero di sperimentazioni</i> |
|-------------------------|----------------------------------|
| Atorvastatina | 8 |
| Cerivastatina | 7 |
| Rosuvastatina | 3 |
| Pravastatina | 2 |
| Fluvastatina | 2 |
| Lovastatina | 1 |
| ZD4522 | 1 |
| <i>Totale</i> | <i>24</i> |

TABELLA 4. TIPOLOGIA DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SULLE STATINE (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

| <i>Fase</i> | <i>Monocentriche</i> | <i>Multicentriche</i> | <i>Totale</i> |
|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------|
| Fase III | 3 | 18 | 21 |
| Fase IV | 2 | | 2 |
| Bioequiv./biodisp. | 1 | | 1 |
| <i>Totale</i> | <i>6</i> | <i>18</i> | <i>24</i> |

Nuove disposizioni legislative in materia di **farmacovigilanza**

Come è stato accennato nell'editoriale di questo numero della Newsletter, Il Ministero della Salute ha recentemente elaborato nuove disposizioni legislative in materia di farmacovigilanza (FV), che, in conformità con le modalità concordate a livello europeo, modificano e rendono più efficiente in Italia il sistema di sorveglianza delle reazioni avverse da farmaci (D. lgs. 8 aprile 2003 n. 95 emanato in attuazione della direttiva 200/38/CE). Di fatto, gli aspetti sanzionatori finora in vigore non inducevano a segnalare ed erano difficilmente perseguibili. La necessità di recepire la direttiva 2000/38 CE, concernente il ravvicinamento a livello europeo delle disposizioni legislative relative alle specialità medicinali, ha pertanto fornito l'occasione per una rivisitazione completa del decreto legislativo 44/97. È stato quindi elaborato un disposto normativo unico, con sostituzione ed abrogazione delle norme precedenti, al fine di ottimizzare la sorveglianza delle reazioni avverse ai medicinali da parte delle autorità sanitarie centrali e periferiche, delle aziende farmaceutiche e di tutti gli operatori sanitari, nell'ottica finale di rendere l'uso dei farmaci più sicuro per gli utilizzatori. Le nuove norme, oltre a favorire una maggiore diffusione della cultura della FV, con la promozione da parte del Ministero e delle Regioni di formazione e informazione di medici e operatori del settore, si caratterizzano per due novità sostanziali:

1. l'abrogazione delle sanzioni penali in caso di violazione dell'obbligo di segnalazione da parte dei medici e degli altri operatori;
2. la modifica della tipologia delle reazioni avverse da segnalare.

Rispetto al primo punto, medici, farmacisti e operatori sanitari non sono dunque più soggetti a sanzioni. Esse però sono molto elevate in caso di violazione degli obblighi da parte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci e per i responsabili della FV dell'Azienda farmaceutica; mentre i responsabili della FV delle strutture sanitarie rischiano sanzioni disciplinari. Per quanto riguarda il secondo aspetto, ai medici e agli altri operatori sanitari verrà richiesto di segnalare soltanto eventi gravi o inattesi¹; mentre la segnalazione di tutti gli eventi, anche quelli non gravi, sarà richiesta nel caso di vaccini e farmaci specifici sottoposti a monitoraggio intensivo.

¹ Per evento avverso grave si intende qualsiasi reazione che provoca la morte di un individuo, ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga l'ospedalizzazione, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa, comporta una anomalia congenita o un difetto alla nascita. L'evento inatteso è invece quella reazione avversa la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Per quanto riguarda gli Sponsor, la società Bayer detiene il maggior numero di sperimentazioni (7, pari al 29,2%), aventi tutte la cerivastatina quale oggetto di ricerca.

Dalla tabella 5 emerge che due studi sono nati spontaneamente da istituti no-profit: la Fondazione Italiana per la Lotta alle Malattie Cardiovascolari e l'Università degli studi di Milano.

Gli studi sulle statine sono altamente diffusi su tutto il territorio nazionale e coinvolgono oltre 335 strutture, circa la metà di esse (162) si trovano al nord ed il

rimanente al centro (78) ed al sud (95).

Considerato che in alcuni centri si possono svolgere contemporaneamente più ricerche, i casi di sperimentazione sono oltre 460. Le strutture maggiormente coinvolte nello studio delle statine sono l'ospedale S. Raffaele di Milano (10), il DIMI dell'ospedale S. Martino di Genova (7), l'ospedale S. Matteo di Pavia (6), l'ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano (5), l'Università degli studi di Milano (5) il policlinico Sant'Orsola - Malpighi di Bologna (5) ed il policlinico consorziale di Bari (5).

TABELLA 5. SPONSOR DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SULLE STATINE (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

| Azienda | Numero di sperimentazioni |
|---|---------------------------|
| Bayer | 7 |
| Astrazeneca | 4 |
| Pfizer | 3 |
| Parke-Davis | 3 |
| Novartis Farma | 2 |
| Bristol Myers Squibb | 2 |
| Sintactica | 1 |
| Fond. Italiana Lotta Malattie Cardiovascolari | 1 |
| Università degli studi di Milano | 1 |
| Totale | 24 |

TABELLA 6. CENTRI COINVOLTI NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SULLE STATINE: DISTRIBUZIONE SUL TERRITORIO ITALIANO (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

| Area geografica | Numero di centri | Numero di casi di sperimentazione |
|-----------------|------------------|-----------------------------------|
| Nord | 162 | 241 |
| Centro | 78 | 97 |
| Sud | 95 | 130 |
| Totale | 335 | 468 |

BIBLIOGRAFIA

1. Plosker GL, Dunn CI, Figgitt DP. Cerivastatin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of hypercholesterolemia. *Drugs* 2000; 60 (5):1179-206

FARMACOVIGILANZA news



Autorizzazione Tribunale di Brescia n. 4/2003 del 24/01/2003

Direttore editoriale: Nello Martini

Direttore responsabile: Sabrina Smerrieri

Caporedattore: Mauro Boldrini

Redazione: Pasqualino Rossi, Carlo Tomino, Antonio Addis, Laura Sottosanti, Roberta Coppari, Gabriella R.A. Adamo, Linda Pierattini, Valeria Severi, Viviana Colombassi

Editore: Intermedia - Via Cefalonia 24, 25124 Brescia
Via C. Morin 44, 00195 Roma - Tel. 06.3723187
e-mail: farmacovigilanzanews@intermedianews.it

Stampa e spedizione: Grafo Spa, Brescia

