



FARMACI IN PROCURA/ In testo della relazione ufficiale dell'Istituto Mario Negri

«Disastro colposo inesistente»

Nessuna segnalazione grave per le modifiche tardive dei foglietti

La definizione di «disastro colposo» in relazione al ritardato aggiornamento dei foglietti illustrativi di 23 prodotti farmaceutici segnalati dalla Procura di Torino nell'ambito dell'inchiesta sull'Aifa «non è accettabile», poiché «nessuna segnalazione grave di Farmacovigilanza è riferibile alle variazioni di Tipo I e II dei 23 prodotti», così come «il profilo di Farmacovigilanza già noto e indipendente dalle variazioni non si è modificato negli anni, risultando sovrapponibile alle segnalazioni degli altri Paesi europei».

Così il direttore dell'Istituto Mario Negri, Silvio Garattini, nella relazione ufficiale stesa sulla vicenda Aifa a fine maggio, di cui di seguito riportiamo il testo integrale.

Occorre ricordare che:

- non esistono farmaci innocui. Tutti i farmaci a fronte di benefici danno luogo a reazioni tossiche. Le autorità regolatorie hanno il compito di stabilire quando il rapporto benefici-rischi è troppo spostato verso i rischi e può rappresentare un pericolo per la salute pubblica;

- dal 1995 la responsabilità per queste valutazioni, non è più a livello nazionale, ma è concentrata a livello europeo presso la Agenzia europea per i prodotti medicinali (Emea). I 27 Paesi della

“Urgent safety restriction” e stop alle scorte solo per rischi elevati

Unione europea collaborano nella gestione dei prodotti farmaceutici, mettendo in comune anche tutte le osservazioni riguardanti la tossicità dei farmaci;

- la letteratura scientifica internazionale richiama l'attenzione sulla grande difficoltà di attribuire un rapporto di causa-effetto fra la somministrazione di un farmaco e un effetto tossico a causa della presenza degli effetti dovuti alla malattia presente - spesso si tratta di polipatologie - e alla concomitante somministrazione di più farmaci e alle loro interazioni;

- nei casi di gravi rischi per la salute pubblica l'Emea e le Agenzie nazionali assumono la procedura di urgent safety restriction (restrizione urgente di sicurezza), che va immediatamente implementata senza alcun tempo di procedura e con l'esclusione tassativa di poter eliminare le scorte.

Cosa ben diversa sono le

variazioni di Tipo I e II che aggiornano le conoscenze ma non comportano rischi gravi di salute pubblica e per le quali è consentito un tempo di implementazione (14-30 giorni per le variazioni di Tipo I e 60-90 giorni per le variazioni di Tipo II), con possibilità di utilizzo e smaltimento delle scorte.

Pertanto sulla base della normativa definita dal codice farmaceutico e applicata in tutti i 27 Paesi della Comunità europea, le variazioni indicate nel provvedimento della Procura, con il confronto prima e dopo

la procedura (riportate nella tabella allegata con i relativi commenti) non hanno comportato rischi aggiuntivi per la salute pubblica.

Alla stessa conclusione è pervenuto il ministero della Salute, il cui comunicato rilasciato dal sottosegretario alla Salute in data 24 maggio 2008 afferma testualmente: «... Non si sono riscontrati, nelle verifiche effettuate, pericoli per la salute dei cittadini».

Valutazione dei dati. I 23 principi attivi in discussione rappresentano 179 confezioni autorizzate di cui il 41,9% (75 confezioni) effettivamente utilizzate nel 2007. Tali principi attivi e le relative confezioni in commercio rappresentano lo 0,38% delle specialità e lo 0,54% delle confezioni commercializzate nel nostro Paese, nonché l'1,55% del fatturato totale delle aziende farmaceutiche e l'1,6% del consumo totale. Relativamente alle variazioni di Tipo I e II riferite ai 23

prodotti indicati dalla Procura di Torino, in oltre 5 anni: periodo 2003-2008, per 16 prodotti non viene riportata nessuna segnalazione di Farmacovigilanza relativa alle variazioni e nei casi in cui vi sono alcune segnalazioni (Fastum Gel: 2 segnalazioni - Vepesid: 1 segnalazione - Bbk8: 1 segnalazione - Benzalip: 3 segnalazioni - Bi-Euglucom: 1 segnalazione - Iopamiro: 21 segnalazioni - Ciproxin: 8 segnalazioni) queste fanno riferimento a effetti collaterali già noti prima delle variazioni e già contenuti nel foglietto illustrativo precedente. I dati disponibili consentono una valutazione dell'incidenza degli effetti collaterali in rapporto ai consumi per il quinquennio 2003-2007 (v. tabella).

Per 4 farmaci (Citovirax, Etinilestradiolo Amsa, Kytril e Inibace Plus) non esistono segnalazioni di tossicità nella rete di Farmacovigilanza nazionale negli ultimi 5 anni. Per altri 2 farmaci (kayexalate e Prepidil) è stato osservato un solo effetto collaterale al di fuori del periodo indice (2003-2007) o in un periodo per il quale non era disponibile il dato di consumo.

Per la maggior parte degli altri 19 farmaci (v. tabella) le segnalazioni di effetti collaterali sono tanto rare da non rappresentare un problema. Infatti per 10 farmaci gli effetti collaterali rilevati nell'arco di oltre 5 anni sono inferiori a 1 caso per milione di dosi somministrate (Ddd) e per altri 3 farmaci sono inferiori a 1 caso per 100mila dosi somministrate. Per i rimanenti 6 farmaci il tasso di segnalazione è inferiore a 1 caso per 10.000 dosi somministrate, con un tasso di segnalazione massimo di 0,7

eventi/10mila dosi per lo Iopamiro. Le osservazioni degli effetti collaterali riportate per i primi 5 mesi del 2008 sono in accordo con quanto osservato nei 5 anni precedenti.

L'analisi dei casi gravi (vedi definizione in nota) (*) indica zero casi per 6 farmaci e meno del 10% di tutti gli effetti collaterali riportati in tabella per altri 2 farmaci. Per i rimanenti farmaci la percentuale va dal 25 al 100 per cento degli effetti totali segnalati in tabella. Complessivamente gli effetti tossici gravi assommano a 363, su un totale di oltre un miliardo e mezzo di dosi somministrate (1.573.235.582 dosi) e cioè circa 1 caso grave ogni 4-5 milioni di dosi nell'arco di 5 anni. La valutazione dell'incidenza di eventi avversi gravi è qui potenzialmente stimata per eccesso dato che i 363 eventi includono anche gli eventi registrati nel 2008, mentre i consumi si limitano al periodo 2003-2007 escludendo quindi quelli del 2008.

Per effetti tossici gravi sono indicati due farmaci (Ciproxin e Rocefin), per cui il numero supera i 100 casi. Occorre tuttavia ricordare che nell'arco dei 5 anni gli effetti gravi totali si sono mantenuti costanti e cioè fra 31 e 67 casi per il Ciproxin e fra 51 e 66 casi per Rocefin.

I casi di decessi sospetti - sempre nell'arco di 5 anni - vengono segnalati per 4 farmaci e cioè 5 casi per Ciproxin, 2 casi per Iopamiro, 11 casi per Rocefin e 1 caso per Vesanoid.

Nel dettaglio:

- Iopamiro è di utilizzo esclusivamente ospedaliero e ciò rende difficile il calcolo del tasso di segnalazioni perché i dati dei consumi ospedalieri sono

disponibili solo per il 2006 e 2007. Sulla base dei dati di consumo va sottolineato che per Iopamiro il decesso e il caso di ospedalizzazione seguito da decesso sono a fronte di ben 490.735 dosi somministrate (Ddd);

- per Rocefin le 11 sospette reazioni avverse con esito fatale si riferiscono a oltre 21 milioni di dosi somministrate - 21.109.748 Ddd - e cioè circa 1 caso ogni 2 milioni di dosi;

- anche per Ciproxin i 5 casi fatali (di cui 1 a seguito di ospedalizzazione) del periodo 2003-2007 vanno confrontati con i dati di consumo di oltre 84 milioni di dosi giornaliere (84.169.454 Ddd), il che corrisponde a circa 1 caso ogni 20 milioni di dosi.

La stima dell'incidenza di questi eventi rispetto ai consumi è amplificata per la ragione sopra riportata riguardante la mancanza di dati di consumo negli ospedali per gli anni 2003-2005;

- per Vesanoid si tratta di un solo caso nel 2003 non seguito da altri casi per cui non è possibile fare considerazioni statistiche. In complesso i 19 casi nell'arco di 5 anni di decessi sospetti (in media in 3,8 decessi sospetti per anno) si ripartiscono su circa 1,5 miliardi di dosi giornaliere somministrate, cioè circa 2,4 casi di decessi sospetti per 1 miliardo di dosi giornaliere per anno. Occorre anche considerare che i 3,8 casi sospetti di decesso all'anno dovuti ai farmaci in esame van-

no confrontati con la mortalità totale che in Italia assomma a circa 500mila morti all'anno.

Per tutte le reazioni sospette a esito fatale sopra citate gli eventi attribuiti erano già tutti noti e già contenuti nei foglietti illustrativi precedenti. In ogni caso tali reazioni fatali sono note e riscontrate in tutti i Paesi europei e a livello internazionale in cui tali farmaci sono tutti presenti e commercializzati.

Conclusioni. Si ribadisce pertanto che nessuna segnalazione grave di Farmacovigilanza è riferibile

Tutte le reazioni sospette a esito fatale erano già nei “bugiardini”

alle variazioni di Tipo I e II dei 23 prodotti segnalati dalla Procura di Torino e che il profilo di Farmacovigilanza già noto e indipendente dalle variazioni non si è modificato negli anni, risultando sovrapponibile alle segnalazioni negli altri Paesi europei (è importante sottolineare che tutti questi farmaci sono in commercio da anni nei vari Paesi della Comunità europea).

Sembra perciò non accettabile il termine diffuso dalla stampa - di “disastro colposo”.

Silvio Garattini

* Per effetto grave si intende quello che: ha messo in pericolo la vita del paziente; ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione; ha provocato invalidità grave o permanente; o ha provocato anomalie o difetti alla nascita in neonati le cui madri avevano assunto in gravidanza farmaci sospetti.

Incidenza degli effetti collaterali rispetto ai consumi

Farmaco	Ddd 2003-2007	Effetti collaterali 2003-2007	Effetti collat.li per mln di Ddd*	Farmaco	Ddd 2003-2007	Effetti collaterali 2003-2007	Effetti collat.li per mln di Ddd*
Accuprin	84.169.454	2	0,024	Dilatrend	286.129.069	25	0,087
Anelate	582.934	1	1,715	Fastum gel	152.575.920	39	0,256
BB-K8	596.410	4	6,707	Iopamiro**	490.735	35	71,322
Bezalip	25.079.417	6	0,239	Rocefin	21.109.748	298	14,120
BiEuglicon M	102.323.420	1	0,010	Solumedrol	44.835.076	10	0,223
Ciproxin	84.396.141	230	0,273	Valpresson	335.063.643	18	0,054
Clorochina	5.467.515	2	0,366	Vepesid	115.922	3	25,879
Coversyl	357.896.224	27	0,075	Vesanoid	136.991	3	21,899
Danatrol	2.747.760	9	3,275	(*) L'incidenza è sovrastimata perché i dati di consumo ospedaliero si riferiscono solo agli anni 2006-2007			
				(**) Dati 2006-2007			

Le attività di vigilanza e controllo dell'Agenzia italiana del farmaco

Ispezioni Gmp alle officine di specialità medicinali in Italia (2007)		Ispezioni Gmp officine gas medicinali (2007)		Totale complessivo		Modifiche amministrative	
Periodica per conferma autorizz.ne	65	Periodica per conferma autorizz.ne	68	347		Produzione per speriment. clinica	16
Periodica per conferma autorizzazione/estensione	17	Attivazione	3	Strutture di provenienza		Idoneità persona qualificata	95
Verifica eliminazione deviazioni	5	Estensione	3	Aziende Ospedaliere/Asl		Vigilanza post marketing (Provvedimenti restrittivi 2007)	
Verifica eliminazione deviazioni/estensione	1	Periodica per conferma autorizzazione/estensione	2	Ircs		Ritiri lotto	48
Attivazione	23	Eliminazione deviazioni	4	Università		Divieti di utilizzo	17
Riattivazione	7	Totale ispezioni svolte	80	Associazioni scientifiche, Istituti di ricerca e altro		Sequestri cautelativi	7
Estensione	8	Partecipanti ai 6 corsi sulle Gcp nelle strutture pubbliche. (11/06-11/07)		Totale strutture		Ras attivati dall'Aifa	
Reclamo	3	Medici	147	124		Campionamenti	78
Totale ispezioni svolte	129	Responsabili della qualità e altro	73	Controlli sulla produzione (autorizzazioni, sospensioni, revoche 2007)		Revoca e sospensione di Aic	8
		Farmacisti/Ctf	65	Medicinali		Cap programme	7
		Biologi	62	Materie prime farmacol. attive		Progr. di controllo post marketing	180
				Gas medicinali		Divieto di vendita	1