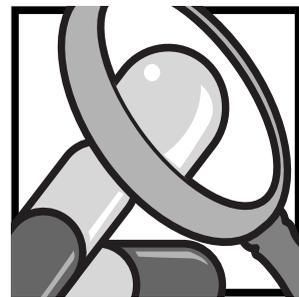


FARMACI IN PROCURA/ Parere pro veritate sulla consulenza voluta da Raffaele Guariniello

«Una perizia sopra le righe»

Al vaglio di nove esperti il supporto scientifico all'inchiesta torinese



I seguenti studiosi, esperti in farmacologia, farmacologia clinica, in medicina interna e in medicina generale:

- **Nicola Montanaro** - Professore ordinario di Farmacologia, Università di Bologna;
- **Gianni Tognoni** - Capo del laboratorio di Farmacologia clinica, Istituto di ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano;
- **Albano Del Favero**, Professore ordinario di Medicina interna, Università di Perugia;
- **Luigi Pagliaro**, Professore ordinario di Medicina interna, Università di Palermo;
- **Fabrizio De Ponti** - Professore ordinario di Farmacologia, Università di Bologna;
- **Alessandro Tagliamonte** - Professore ordinario di Farmacologia, Università di Siena;
- **Ovidio Brignoli** - Medico di Medicina generale, Brescia;
- **Achille Caputi** - Professore ordinario di Farmacologia, Università di Messina;
- **Marco Bobbio** - Direttore Sc Cardiologia Ao Santa Croce e Carle, Cuneo;

consulenti richiesti di esprimere il parere *pro veritate* sopra menzionato hanno preso in esame il testo della consulenza prodotta dalla prof. **Adriana Ceci**, consulente per il Procuratore di Torino dott. **Raffaele Guariniello**, per valutare la fondatezza delle argomentazioni e delle conclusioni in essa contenute, relative al mandato «di valutare gli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell'Aifa delle richieste di Variazione di tipo I o di tipo II presentate dalle aziende farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia».

Preliminarmente i sottoscritti consulenti rilevano i seguenti aspetti di carattere generale.

In primo luogo, ritengono che i 22 casi citati, per le implicazioni regolatorie, farmacologiche, tossicologiche, cliniche e in molti casi di natura specialistica, avrebbero richiesto per la multidisciplinarietà e la complessità della materia un collegio peritale (nominato consultando una società scientifica, o un organismo internazionale indicato dalle Agenzie regolatorie europee) e non l'attribuzione a un singolo consulente.

In secondo luogo, i consulenti hanno considerato la congruenza del mandato ricevuto dal consulente prof.ssa

Nove esperti di farmacologia e medicina da una parte. Le argomentazioni offerte dalla consulenza prestata dalla professoressa **Adriana Ceci** al Procuratore di Torino Raffaele Guariniello, dall'altra.

Un incontro che si presenta "esplosivo" fin dalle prime battute, nonostante la solennità del documento, un parere *pro veritate* teso a mantenere - cliente a parte - un interesse equidistante della verità. Tra gli estensori - meglio dirlo subito - figurano due membri della Commissione tecnico-scientifica Aifa (Montanaro e Del Favero), due membri della Commissione ricerca (Pagliaro e Bobbio) e 3 appartenenti a sottocommissioni della stessa Agenzia (Tognoni, De Ponti e Caputi). E forse proprio trattandosi di tanta scienza ed esperienza, i giudizi suonano ancora più pesanti. In effetti, la cosa più "carina" che

gli esperti riescono a dire è che "forse" sarebbe stato meglio ricorrere a un collegio peritale che al singolo consulente.

Consulente impersonato appunto da Adriana Ceci (pugliese, classe 1942 ex esponente del Pci e del Pd, ex parlamentare europea, direttore del Consorzio valutazioni biologiche e farmacologiche dell'Università degli Studi - Fondazione Maugeri, Pavia). Scarsa imparzialità; scarsa padronanza dei principi alla base della valutazione del profilo rischio-beneficio dei farmaci; del tutto inadeguata a esprimere valutazioni sulla pertinenza degli assetti organizzativi dell'Aifa, la definiscono i colleghi. Di seguito il documento: spetterà al lettore "trovare la quadra".

S.Tod.

Adriana Ceci con le conclusioni cui Ella giunge nella consulenza stessa. Infatti, il mandato ricevuto era «di valutare gli effetti e la pericolosità del mancato o ritardato adempimento da parte dell'Aifa delle richieste di Variazione di tipo I o di tipo II presentate da aziende farmaceutiche e relative a medicinali per uso umano commercializzati in Italia». La prof.ssa Adriana Ceci, invece, giunge ad argomentazioni e valutazioni sull'organizzazione complessiva dell'Aifa e della Direzione generale, andando oltre il mandato ricevuto e rivelando un'animosità che non sembra compatibile con l'imparzialità propria del consulente d'ufficio

e compromette gravemente la validità dell'impianto complessivo della relazione stessa. In ogni caso e al di là di qualsiasi altra considerazione, l'espressione di una valutazione sulla pertinenza degli assetti organizzativi e sulle procedure inter-

de dell'Aifa richiedono una competenza specifica ed esulano dalla professionalità della consulente.

In terzo luogo, proprio in relazione alla validità scientifica della consulenza e alle conclusioni generali a cui giunge la prof.ssa Adriana Ceci, i consulenti incaricati di esprimere un parere *pro veritate* rilevano l'inconsistenza degli addebiti formulati, in quanto le conclusioni del testo della consulenza della prof.ssa Adriana Ceci spesso non corrispondono al contenuto (nella tabella presentata a documentazione della consulenza né sono coerenti con quanto noto dalla letteratura scientifica internazionale. Inoltre, preme sottolineare che la prof.ssa Adriana Ceci considera il campione da lei esaminato come valido e significativo dell'intero operato dell'Agenzia in quanto pari al 64% dell'intero gruppo di farmaci oggetto dell'indagine (cioè 22 su 34 prodotti, segnalati da 11 azien-

de farmaceutiche come soggetti a ritardi). Rispetto alle molte migliaia di procedure di variazioni di tipo I e tipo II ricevute dall'Aifa, considerare come campione valido e significativo un gruppo di 22 su 34 farmaci (peraltro, come vedremo, non pericolosi) è indice di mancata conoscenza delle regole del campionamento statistico, tanto più grave in quanto su tali fallaci presupposti si è inteso colpire un intero organismo contestandone l'efficienza complessiva, muovendo un attacco alla direzione generale e, soprattutto, cosa di gravità estrema, avanzando ipotesi non scientificamente fondate di disastro e addirittura di strage, turbando profondamente il mondo sanitario e i cittadini con un ingiustificato allarme.

Nella consulenza della prof.ssa Adriana Ceci, è stato stilato un giudizio di pericolosità che rappresenta la base della conclusione della consulenza stessa. Vedremo nel corpo della presente relazione, costituita da 22 schede relative ai 22 prodotti esaminati, l'infondatezza dei giudizi di pericolosità formulati. Nell'esame del testo redatto dalla prof.ssa Ceci, i consulenti incaricati del parere *pro veritate* si sono avvalsi della letteratura scientifica pubblicata sui farmaci in questione, individuata dalla banca dati Medline, nonché delle monografie aggiornate su tali farmaci presenti nella banca dati Micromedex.

Per ciascun farmaco, è stato considerato in primo luogo se i testi delle schede tecniche prima e dopo la variazione presentassero differenze sostanziali e in secondo luogo se, in caso di differenza, il ritardo nell'approvazione del nuovo testo potesse comportare conseguenze sulla salute pubblica. Inoltre, sono state considerate le segnalazioni di reazioni avverse pervenute al sistema nazionale di farmacovigilanza sugli stessi farmaci nel periodo 2003-2008.

Le schede allegate (che non pubblichiamo, ndr) documentano dettagliatamente l'analisi compiuta. Nel merito,

si può affermare che in nessun caso un eventuale ritardo nell'approvazione di variazioni della schede tecniche può aver avuto conseguenze di qualche rilievo sulla salute pubblica, concordemente con le valutazioni rese pubbliche in prima istanza dalla commissione ministeriale nominata dal ministro della Salute. I consulenti hanno potuto constatare che le valutazioni compiute dalla prof.ssa Adriana Ceci rilevano una mancata padronanza dei principi alla base della valutazione del profilo rischio-beneficio dei farmaci. Ella sembra ritenere che la menzione degli effetti indesiderati dei farmaci in una data forma piuttosto che in un'altra, formalmente diversa ma identica nel significato, possa scongiurare l'eventuale presentazione, rivelando spesso:

a) mancanza di informazioni su come vengono rilevate e valutate le azioni favorevoli e sfavorevoli dei farmaci;

b) ignoranza delle indicazioni registrate e dei regimi di dispensazione dei medicinali, che a volte vengono stabiliti proprio tenendo in considerazione un possibile uso inappropriato del medicinale stesso.

Inoltre, il consulente d'ufficio, contrariamente a quanto avrebbe dovuto fare per quanto espone alle pagine 14-19 sulle tipologie di variazioni e sulle urgent safety restrictions, omette di esplicitare che nessuna delle variazioni di tipo II oggetto della consulenza rientrava nei criteri per le urgent safety restrictions che per definizione sono quelle che vanno implementate urgentemente per evitare un pericolo per la salute pubblica.

Per documentare quanto affermato nel paragrafo precedente, basti portare un paio di esempi, rinviando alle singole schede la valutazione specifica di merito.

1 sottolineare con enfasi che un farmaco antitumorale come l'etoposide provoca mielodepressione fatale (versione della variazione di tipo II) piuttosto che depressione midollare come fattore tossicologico più significativo che ne limita l'impiego (versione precedente) significa ignorare che si tratta dello stesso effetto, noto, scontato, comune e intrinseco all'azione dei Farmaci antitumorali, i quali provocano una depressione del midollo osseo, che, se non controllata dal medico, può notoriamente risultare fatale. Inoltre, trattandosi di un farmaco che viene utilizzato in terapie oncologiche, di impiego specialistico, è da escludersi che la diversa formulazione delle due versioni comporti una diversa percezione del rischio.

2 Sottolineare che il danazolo (Danatrol) possa causare tumori epatici maligni (carcinoma epatocellulare, Hcc) significa ignorare le modalità con cui vengono salutati e inseriti nella sezione "Effetti indesiderati" gli eventi avversi osservati in corso di terapie farmacologiche. Esaminando appunto la letteratura per reperire informazioni sul Danatrol (danazolo) e tumore epatico maligno si ritrovano solo 4 casi di epatocarcinoma dopo trattamento prolungato, di cui il più recente è del 2003.

Alla luce della metodologia attuale sulle reazioni avverse a farmaci, sono state avanzate riserve sul nesso di causalità tra danazolo ed epatocarcinoma. Nel trattato di Kaplowitz (Kaplowitz N, DeLeve LD. Drug-induced Liver Disease, Dekker Publ. 2003, p. 690) l'evidenza è

definita «suggestiva ma non conclusiva». Di fatto, l'evenienza di epatocarcinoma correlato al danazolo non è citata in nessuna delle oltre 20 rassegne di reazioni avverse epatiche a farmaci pubblicate negli ultimi 5 anni.

L'aggiunta dei tumori epatici nel foglietto illustrativo è pertanto più uno scrupolo di completezza (che va incontro a esigenze della casa farmaceutica) che la segnalazione di un reale pericolo.

Sulla base dell'insieme delle considerazioni generali e delle schede analitiche presentate, i consulenti incaricati del parere *pro veritate* concludono che la consulenza della prof.ssa Adriana Ceci non documenta in alcun modo scientificamente fondato che eventuali ritardi nell'aggiornamento di variazioni delle schede tecniche, spesso solo di riformulazione stilistica, abbiano costituito un pericolo per la salute pubblica.

Animosità incompatibili con l'imparzialità del consulente

Scarsa padronanza dei principi per la valutazione del rischio-beneficio

Le attività di vigilanza e controllo dell'Agenzia italiana dei farmaci

Autorizzazioni per import export		Certificati Gmp per Officine materie prime		Nuove entità chimiche		Totale	1.530
Importazioni farmaci per carenza	1.377	Certificati per esclusiva esportazione medicinali	435	Generici o farmaci a prezzo inferiore	1.048	Sperimentazioni per anno	
Importazioni farmaci non registrati in Italia	131	Certificati per esclusiva esportazione Mp	121	Estensione delle indicazioni terapeutiche	25	Anno	SC
Autorizzazione alle importazioni ditte per farmaci carenti	34	Procedure amministrative per la gestione dei Bach release	1.800	Nuove confezioni di specialità già rimborsate	139	2000	562
Imp. plasma ed emoderivati	187	Prodotti rimborsati dall'Aifa negli anni 2004-2007		Modifica del dosaggio	30	2001	610
Esportazione emoderivati	66	Farmaci orfani per malattie rare	23	Variazione del regime di rimborsabilità	95	2002	569
Attività di certificazione				Carenze di mercato	4	2003	579
Certificati Gmp per Officine di medicinali	2.128			Rinegoziazione del prezzo	51	2004	620
						2005	653
						2006	730
						Totale	4.323