

Benefici e rischi dei farmaci

Caro direttore,

ho letto, su *La Chimica e l'Industria* dell'ottobre 2001, l'articolo su "Il caso cerivastatina" di Giorgio Tarzia e Riccardo Trifirò che condivido, ma solo in parte. Infatti ogni farmaco contiene sostanze (attive) che intervengono sull'organismo e lo squilibrano, e non soltanto per gli aspetti patologici. Ne segue che, oltre a curare, possono risultare dannosi (anzi lo sono indubbiamente) in particolare per certi aspetti specifici, su certi individui e in associazione con altre sostanze (farmaci e non). Solo l'acqua distillata dell'omeopatia (tra l'altro data in piccole quantità) non ha effetti, tranne quello "placebo" per chi ci crede.

Tutta la gente - medici, politici e cittadini - deve avere ben presente che ogni farmaco comporta "necessariamente" dei rischi, per cui va usato con tutte le cautele del caso. Guai se, quando ci si accorge di eventuali danni provocati (anche mortali), si decidesse di rinunciare a quel farmaco. Il rischio va commisurato al beneficio ottenuto e, nel caso della cerivastatina, alle cardiopatie evitate e alle relative morti; in questa valutazione costi/benefici certi preconcetti etici (nessun rischio è accettabile, ogni vita è sacra e non monetizzabile) vanno assolutamente esclusi. Le risorse finanziarie non essendo infinite, implicano sempre fare delle scelte e queste, salvo eccezioni, debbono essere quelle che, a parità di costo, comportano il massimo di benefici. Questo detto, ben vengano - come è sempre avvenuto - tutti gli sforzi di ricerca, chimica, biologica, medica, farmacologica per accrescere l'efficacia dei farmaci e ridurre la tossicità.

Giuseppe Lanzavecchia

Caro Lanzavecchia,

il Direttore ci ha chiesto non solo di rispondere alla sua lettera, ma anche di verificare se qualche cosa era cambiato nel mondo del farmaco dopo il caso cerivastatina.

Nell'articolo riportato su *La Chimica e l'Industria* non si voleva nascondere che ogni farmaco avesse i suoi rischi, anzi è stato riportato che gli studi di sorveglianza post-marketing hanno lo scopo di evidenziare quei rischi che gli studi clinici, per forza di cose, non possono mettere in evidenza. Nell'articolo non era stato affermato che l'uso delle statine doveva essere bandito, ma che a fronte di rischi di associazioni notoriamente responsabili, di effetti collaterali indesiderati e potenzialmente mortali bisogna procedere da parte del medico con grande cautela.

Non è proprio corretto affermare che quando ci si accorge di eventuali danni (potenzialmente mortali) provocati guai a rinunciare a quel farmaco. Che senso avrebbe tutta la ricerca che sta a monte dell'utilizzo sul mercato di un farmaco? Che senso avrebbero gli studi clinici pre-marketing sulla efficacia e tollerabilità delle molecole? Inoltre è vero che occorre mettere nel conto anche le "cardiopatie e le morti evitate" ma, è necessario accertarsi che altre molecole meglio tollerate non possano realizzare una prevenzione altrettanto efficace. Gli effetti potenzialmente tossici di ogni nuova molecola dovranno essere necessariamente studiati in modo più approfondito e provati più a lungo. Le scelte dovranno, è vero, comportare il massimo dei benefici... ma anche il minimo dei danni: "primum non nocere" dicevano i vecchi medici. Questa frase ha ancora una sua valenza scientifica se la ricerca è corretta, non influenzata da input economici e

se l'informazione della classe medica è adeguata. Tre sono le comunicazioni degne di nota che è possibile reperire sulla cerivastatina dopo la stesura definitiva del nostro articolo. Una prima comunicazione inviata a tutti gli operatori del settore, sotto forma di *Dear Doctor Letter*, da parte della Commissione Unica del Farmaco il 23 agosto 2001. Nella stessa comunicazione nel sito web del Ministero della Salute (www.sanita.it/farmaci/note_informative/cerivastatina/faq.asp) erano riportate anche le più frequenti domande sulla cerivastatina accompagnate dalle relative risposte. È sintomatico che questa sia la prima notizia nel sito. Una successiva comunicazione riportata sullo stesso sito evidenzia il rapporto, ampiamente favorevole, beneficio/rischio delle statine. L'ultima notizia è quella riportata dalla Bayer il 14 novembre 2001 agli azionisti, (www.bayer.de), dove è indicato che il ritiro del Lipobay/Baycol era stata la causa delle maggiori perdite nel settore farmaceutico nei primi nove mesi dell'anno.

Ci è stato chiesto di verificare quanto il titolo dell'articolo sia stato prospettico. Innanzitutto è troppo presto per vedere effetti sull'inasprimento delle metodologie di screening utilizzate nelle prime tre fasi di ricerca di un farmaco, anche perché proprio recentemente negli Stati Uniti queste metodologie erano state pericolosamente velocizzate. La durata media dei processi regolativi della FDA, infatti, è passata da tre ad un anno, lasciando alla fase post marketing la valutazione di potenziali rischi. Diversi nuovi farmaci sono stati ritirati subito dal mercato dopo la prima fase di post-marketing per i loro effetti collaterali. Proprio in questi giorni sul mercato italiano sono stati introdotti nuovi farmaci della famiglia dei glitazoni, con una serie così lunga di limitazioni, restrizioni e indicazioni al monitoraggio periodico dei parametri di funzione epatica dopo la sua assunzione, che si erano viste raramente in precedenza. Quello che sembra stia diventando più efficace, nel nostro paese, è la ricerca in fase IV, quella degli studi clinici post-marketing, da parte delle strutture pubbliche. Inoltre speriamo che il caso in oggetto abbia spinto più persone a non sottovalutare le indicazioni sugli effetti collaterali riportati sul foglietto illustrativo che li accompagnano. Anche la farmacovigilanza, dopo tante difficoltà, sembra ormai finalmente avviata nel nostro paese, proprio in questi ultimi mesi.

Infine un'ultima considerazione riguarda l'esigenza espressa nel nostro articolo di potere ricevere informazioni sui farmaci che non vengano esclusivamente dai produttori. Recentemente, gli editori di dodici riviste internazionali molto prestigiose (come per esempio F. Davidoff *et al.*, *Lancet*, 2001, **358**, 854) hanno espresso nei rispettivi editoriali la loro inquietudine relativamente alle modalità di conduzione, analisi e pubblicazione di studi clinici sui farmaci. Gli editori hanno riaffermato con decisione che l'obiettività, di importanza basilare in tali ricerche, non debba essere compromessa da alcun condizionamento di parte, nella predisposizione del disegno dello studio, nel reclutamento dei partecipanti, nell'analisi dei risultati e nella decisione di pubblicare o non pubblicare tali risultati.

Concludendo noi crediamo che senz'altro il caso cerivastatina è stato un evento sentinella che ha portato a riflessioni più allargate, in tutti i settori dello sviluppo, di applicazione e di controllo di un farmaco, le cui ricadute diventeranno più evidenti nei prossimi mesi.

Giorgio Tarzia e Riccardo Trifirò