

FARMACI RITIRATI DAL COMMERCIO

LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

Nonostante vi siano regole molto severe per garantire la sicurezza dei farmaci che vengono immessi in commercio, talvolta emergono effetti indesiderati gravi prima sconosciuti e il farmaco viene ritirato dal commercio. Perché? Come nasce un'allerta?

A livello internazionale le regole vigenti per garantire la sicurezza dei farmaci in fase di sviluppo sono molte severe e occorrono mediamente 10 anni prima che un farmaco possa passare dalla fase di ricerca a quella di commercializzazione.

In questo lasso di tempo, vengono condotti studi approfonditi dapprima sulla tossicità nell'animale, poi sulla sicurezza di impiego nell'uomo e infine sull'efficacia clinica per una o più indicazioni d'impiego. Quando il farmaco entra in commercio gli effetti indesiderati rilevati nel corso degli studi vengono resi noti ai medici prescrittori attraverso le Schede Tecniche, e ai pazienti con il foglietto illustrativo allegato alla confezione. Eppure, nonostante tutto questo, accade spesso che, per varie ragioni, nuovi effetti indesiderati si manifestino dopo mesi o anni dall'entrata in commercio.

COME MAI?

Una delle ragioni principali è che, con un utilizzo allargato, il numero dei pazienti trattati cresce enormemente in breve tempo e ogni paziente, dal punto di vista biologico, è diverso da ogni altro e perciò può reagire diversamente alla somministrazione del farmaco; inoltre, il farmaco può essere utilizzato da persone che soffrono contemporaneamente di più malattie che richiedono l'assunzione di più farmaci che possono a loro volta interagire con il nuovo trattamento. Oppure, ancora, il farmaco può essere utilizzato in persone, come i bambini o le donne in gravidanza, generalmente esclusi dalle fasi sperimentali.

QUANTI SONO I FARMACI RITIRATI?

Un recente articolo¹ pubblicato su BMC Medicine ha preso in esame tutti i 462 farmaci ritirati oggetto di provvedimenti cautelativi fra il 1953 e il 2014. Si stima che il loro numero rappresenti circa il 2-3% dei farmaci autorizzati all'immissione in commercio nello stesso periodo da importanti autorità sanitarie, quali la FDA americana o la corrispondente agenzia canadese.

Di questi 462 farmaci, solo il 9,3% è stato ritirato dal mercato mondiale. Molti sono stati ritirati solo in qualche paese, per decisione delle Autorità sanitarie locali mentre in altri paesi sono rimasti regolarmente in commercio, magari con importanti limitazioni del regime di vendita. È il caso ad esempio della nimesulide, un farmaco analgesico ritirato in diversi paesi, come Portogallo, Spagna e Israele ma non in Italia dove, comunque, l'impiego si è ridotto grazie alle limitazioni d'uso imposte.

Come si spiega questa difformità nelle decisioni? Innanzitutto perché non è sempre facile stabilire un rapporto di causa-effetto fra assunzione di un farmaco ed un evento avverso grave; inoltre permane un'ampia discrezionalità delle autorità sanitarie nazionali nella scelta dei provvedimenti da attuare per garantire l'utilizzo sicuro di un farmaco. Le autorità sanitarie possono intervenire in diversi modi per ridurre i rischi: a seconda della gravità dell'effetto possono, ad esempio, imporre al produttore di indicare il nuovo effetto indesiderato nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo; possono introdurre limitazioni alla vendita, oppure inviare ai medici una lettera specifica per informarli dei nuovi dati sulla sicurezza. Infine, nei casi più gravi, possono imporre il ritiro del farmaco dal commercio.

¹Onakoya Ij, Heneghan CJ, Aronson JK, Post marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. BMC Medicine (2016)

Il sospetto di un grave effetto indesiderato imputabile ad un farmaco può scaturire o per l'accumularsi di segnalazioni sulle reti nazionali di farmacovigilanza, o per la pubblicazione di casi clinici sulle riviste scientifiche, o grazie a nuovi studi sul farmaco ecc..

Nel 71% dei casi esaminati nello studio citato in precedenza, la decisione di ritirare un farmaco dal commercio è stata assunta sulla base della pubblicazione di singoli eventi su riviste mediche. Pur trattandosi di una metodologia non molto rigorosa, ha tuttavia il vantaggio di essere tempestiva: quando si tratta di rischi per la salute umana anche un "fondato" sospetto può essere sufficiente per avviare ulteriori indagini.

Così accadde ad esempio nel 1961, quando la pubblicazione di un "caso" di focomelia innescò le ricerche sulla tossicità fetale della talidomide, un farmaco assunto per controllare il vomito durante il primo trimestre di gravidanza. Nello stesso anno il farmaco venne ritirato dal mercato internazionale ma purtroppo nacquero ben 1500 bambini con questa malformazione gravissima agli arti.

Dallo studio è emerso inoltre che gli effetti indesiderati che più frequentemente hanno portato al ritiro del farmaco sono stati la tossicità per il fegato (18%), le reazioni di tipo immunologico (17%), la tossicità per il cuore (14%), per il sistema nervoso (16%), per il sangue (11%), la sospetta cancerogenicità (13%), il rischio di dipendenza (11%).

Nel 25% dei casi l'assunzione del farmaco è stata associata a casi di morte. Inoltre, considerando i soli farmaci ritirati dopo il 1960, si è visto che sono passati mediamente circa 4 anni dall'immissione sul mercato alla prima segnalazione di un effetto indesiderato grave e altri 3 anni ancora tra la prima segnalazione e l'effettivo ritiro dal commercio. Le cose sono leggermente migliorate nel corso degli anni, probabilmente per una migliore efficienza dei sistemi di farmacovigilanza, ma per ridurre ulteriormente questi ritardi, gli autori dello studio invocano non solo una maggiore trasparenza nelle segnalazioni degli effetti indesiderati che vengono osservati durante gli studi clinici pre-commercializzazione, ma anche un più attivo coinvolgimento di medici e pazienti nella segnalazione di effetti indesiderati che si sospetta possano essere attribuiti ad un farmaco.

Questo invito vale a maggior ragione per i farmaci di recente immissione in commercio per i quali, come si è visto, le conoscenze sulla sicurezza non sono purtroppo del tutto note al momento della commercializzazione.

Quando un provvedimento di ritiro di un farmaco viene portato all'attenzione dell'opinione pubblica, si crea sempre una certa apprensione. Ognuno di noi può contribuire ad una migliore conoscenza del profilo di sicurezza dei farmaci segnalando alle Autorità Sanitarie eventuali effetti indesiderati.

Per approfondire: Farmacovigilanza. Attenzione al triangolino nero (▼) Sani&inForma settembre 2013

SIDS Farmacie Comunali Riunite Reggio Emilia