

La sicurezza dei farmaci: una rilevante priorità trascurata dalla ricerca

Antonino Cartabellotta^{1*}

¹ Presidente Fondazione GIMBE

Le reazioni avverse da farmaci (RAF) rappresentano una rilevante ed evitabile causa di ospedalizzazione, oltre che di mortalità¹: tuttavia, nel definire le priorità della ricerca, la valutazione degli effetti avversi dei farmaci rimane nettamente in secondo piano rispetto alla dimostrazione della loro efficacia. Esistono varie ragioni, sia scientifiche che sociali, per cui dati attendibili sulle RAF emergono solo dopo l'immissione in commercio del farmaco e il suo utilizzo su larga scala². Alcune evidenze suggeriscono che un processo rapido di valutazione dei farmaci può comportare maggiori problemi di sicurezza post-marketing rispetto a un processo standard³. Il dibattito sulle metodologie ottimali per sintetizzare e interpretare i dati sulle RAF è tuttora aperto e molto acceso: in particolare, ci si interroga su come migliorare il sistema delle segnalazioni spontanee di sospette RAF, se i nuovi farmaci prima di essere utilizzati in larga scala devono passare attraverso un processo di lancio graduale con valutazioni di maggiore sicurezza, se le strategie di mitigazione del rischio sono adeguate per farmaci che presentano problemi di sicurezza.

Sembra invece finalmente concluso il dibattito sull'opportunità delle revisioni sistematiche di sintetizzare le evidenze derivanti da trial controllati randomizzati – *randomized controlled trials* (RCTs) – o da studi osservazionali sulle RAF. Infatti, Golder et coll. hanno dimostrato che per 19 specifiche relazioni farmaci-RAF, le evidenze sull'entità del rischio per ciascuna RAF documentato da revisioni sistematiche di RCTs erano, in media, molto simili a quelle sintetizzate da revisioni sistematiche di studi osservazionali⁴. Si tratta indubbiamente di un dato rilevante, anche se forse contro-intuitivo: è facile immaginare che gli studi osservazionali, per la presenza di numerosi fattori confondenti, possono generare stime del rischio di effetti avversi distorte rispetto ai valori reali. Le implicazioni di questo studio per le future valutazioni di sicurezza dei farmaci sono chiare: la produzione di revisioni sistematiche sulle RAF deve prendere in considerazione varie tipologie di evidenze per costruire un quadro completo degli effetti avversi associati a un trattamento farmacologico.

David Henry et coll. hanno condotto una revisione sistematica su una RAF molto dibattuta negli ultimi anni⁵: il rischio cardiovascolare associato all'utilizzo di farmaci anti-infiammatori steroidei (FANS). Le precedenti revisioni sistematiche avevano utilizzato prevalentemente evidenze da RCTs, dove il numero di eventi cardiovasco-

lari è generalmente molto basso e si sono concentrate prevalentemente su un numero limitato di FANS. Grazie all'inclusione di studi osservazionali, la revisione sistematica di Henry et coll. offre una panoramica completa del rischio cardiovascolare associato a numerosi FANS, a differenti dosaggi e setting assistenziali. I risultati sono strettamente correlati a quelli provenienti dalle revisioni sistematiche di soli RCTs, ma dimostrano che non esiste un dosaggio minimo "sicuro" in grado di azzerare il rischio cardiovascolare associato ad alcuni FANS, quali il rofecoxib e il diclofenac.

Gli studi sopra citati^{4,5} dimostrano dunque la rilevanza dei dati provenienti da studi osservazionali di elevata qualità per stimare il rischio di RAF. Infatti, se la sorveglianza post-marketing rimane uno strumento fondamentale per generare nuove ipotesi sulle possibili reazioni avverse da farmaci in commercio, queste ipotesi devono essere successivamente valutate, utilizzando disegni di studio in grado di rilevare la dimensione della popolazione esposta. Solo studi di coorte o di record-linkage permettono di calcolare il rischio associato all'esposizione, molto difficile – se non impossibile – da calcolare con la sola sorveglianza passiva.

L'European Medicines Agency ha lanciato l'iniziativa ENCEPP (*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*)^{6,7}, con il duplice obiettivo di promuovere la conduzione di questo tipo di studi e di stabilire gli standard per valutare la sicurezza post-marketing dei farmaci. Considerata l'eterogeneità dei disegni di studio e le molteplici fonti di bias in farmacoepidemiologia, si tratta indubbiamente di una sfida

Citazione. Cartabellotta A. La sicurezza dei farmaci: una rilevante priorità trascurata dalla ricerca. Evidence 2014;6(2): e1000070.

Pubblicato 28 febbraio 2014

Copyright. © 2014 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. AC è il Presidente della Fondazione GIMBE, organizzazione no-profit che svolge attività di formazione e ricerca su alcune tematiche trattate nell'articolo.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* e-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

molto avvincente. L'ENCEPP ha già definito alcuni standard: studi condotti esclusivamente dall'industria non saranno eleggibili per l'approvazione; gli studi devono essere registrati pubblicamente prima della raccolta dei dati; protocolli e *dataset* devono essere rilasciati, con alcune restrizioni relative alla riservatezza dei dati, contestualmente alla conclusione dello studio.

Il codice ENCEPP prevede, tuttavia, alcune indicazioni molto generiche: innanzitutto, i *dataset* possono essere riportati come valori medi senza riportare i dati grezzi, rendendo impossibili analisi successive e l'inclusione nelle revisioni sistematiche. In secondo luogo, ENCEPP può approvare studi finanziati dall'industria farmaceutica, con il coinvolgimento di partner dell'industria nel disegno e nell'analisi, a condizione che il ricercatore principale dello studio appartenga a un centro ENCEPP approvato. Infine, elemento di grande preoccupazione, il codice permette all'industria sponsor di mantenere la proprietà dei dati, facilitando l'infiltrazione di conflitti d'interesse durante il disegno dello studio o l'analisi dei dati⁸.

Ovviamente, è molto difficile standardizzare la conduzione e il reporting degli studi sulla sicurezza dei farmaci post-approvazione, così come per i trial randomizzati, per i quali è stato condiviso sia il *dataset* da includere nella registrazione⁹, sia gli standard specifici per il reporting quali il CONSORT Statement¹⁰. L'ENCEPP si astiene da norme sul disegno dello studio e preferisce, invece, rilevare i problemi metodologici e le molteplici fonti di bias che influenzano l'analisi e l'interpretazione dei dati. Tuttavia, queste problematiche non devono rappresentare un limite per ricercatori, agenzie regolatorie e pazienti dall'esigere uno standard di sicurezza più elevato per i farmaci approvati. Infatti, standard più elevati richiederanno sia una maggiore trasparenza – sulle motivazioni che hanno giustificato la pianificazione degli studi e i dati raccolti – sia una maggiore disponibilità di sponsor pubblici a sostenere nuovi studi per valutare la sicurezza dei farmaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ* 2004;329:15-19.
2. Strom B. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions. *JAMA* 2004;292:2643-2646.
3. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med* 2008;358:1354-1361.
4. Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. *PLoS Med* 2011;8(5):e1001026.
5. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8(9):e1001098.
6. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Disponibile a: www.encepp.eu. Ultimo accesso: 28 febbraio 2014.
7. Schneeweiss S, Avorn J. Postmarketing studies of drug safety. *BMJ* 2011;342:d342.
8. Blake KV, Devries CS, Arlett P, Kurz X, Fitt H; for the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Increasing scientific standards, independence and transparency in post-authorisation studies: the role of the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Jul;21(7):690-696.
9. Laine C, Horton R, DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration - Looking back and moving ahead. *N Engl J Med* 2001;356:2734-2736.
10. Kenneth F Schulz, Douglas G Altman, David Moher, per il CONSORT Group. CONSORT Statement 2010: linee guida aggiornate per il reporting di trial randomizzati a gruppi paralleli. *Evidence* 2012;4(7): e1000024. Disponibile a: www.evidence.it/lettura_pdf.php?id_articolo=375. Ultimo accesso: 28 febbraio 2014.