

## Informazioni perse per strada: quello che i bugiardini non dicono (1)

" *Lost in Transmission* ", parafrasando il recente film di Sofia Coppola, sul NEJM del 29 ottobre scorso Lisa Schwartz e Steven Woloshin alludono a tutte le informazioni che FDA possiede sulla sicurezza dei farmaci approvati e che non arriveranno mai ai medici interessati.

Gli autori affermano come non occorrerebbe spendere un euro (o un dollaro) in più per avere maggiori informazioni sugli effetti collaterali dei principi attivi, basterebbe che FDA fornisse tutti i dati in suo possesso e soprattutto lo facesse in modo chiaro ed accessibile.

La modalità più comune per comunicare i dati su un farmaco è il foglietto illustrativo che compare nella confezione. Purtroppo le informazioni in esso contenute sono fornite dalla ditta che commercializza il prodotto ed FDA si limita ad approvarne il testo, anche se il Senato degli USA richiede che il foglietto venga redatto da "parte disinteressata".

Nell'iter registrativo gli studi di fase III, una volta conclusi, vengono inviati a FDA che a sua volta li trasmette ai suoi esperti. Questi ultimi, epidemiologi, clinici, statistici, farmacologi, li studiano attentamente impiegando anche un anno di tempo. I numerosi dati così raccolti vengono reinviati a FDA che li rende accessibili a tutti ( [www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/) ) ma solo virtualmente. In realtà i documenti sono ammassati in modo del tutto disorganizzato e confuso. Così vengono perse informazioni importanti sulla sicurezza, che non compariranno mai nel foglietto illustrativo.

Si portano tre esempi, tutti molto chiari e significativi.

### **1. Perdita di dati sulla sicurezza.**

Acido zolendronico (Zometa) un bisfosfonato approvato nel 2001 per le ipercalcemie neoplastiche. Gli studi ad hoc per l'approvazione furono due con posologia di 4 ed 8 mg. Quest'ultima non fu più efficace di quella di 4 mg ed anzi presentò maggiore tossicità renale, cosa che non appare nel foglietto illustrativo, ma è presente nella review di 98 pagine disponibile nel sito FDA; in questo documento compare anche il dato di maggiore mortalità rilevata con la posologia di 8 mg ( nessun cenno nel foglietto). Questi *warning* non vengono riportati neppure in una metanalisi degli studi di fase III, apparsa sul *Journal of Clinical Oncology*, dove anzi si raccomanda la posologia di 8 mg per i casi refrattari

### **2. Perdita di dati sull'efficacia.**

Lunesta (Eszopiclone) approvato nel 2004 per la cura dell'insonnia. Ampiamente pubblicizzato con spot che vedevano irriducibili insonni trasformarsi come per incanto in tanti beati dormiglioni, 800 milioni di \$ di fatturato nel 2008.

Ebbene i dati sull'efficacia non si trovano nel bugiardino ma compaiono solo a pag 306 di un documento FDA di ben 403 pagine. Per chi fosse riuscito a leggere sino a quel punto la sorpresa sarebbe stata grande: in un trial di fase III,

il più importante, il gruppo trattato si addormentava 15m' prima e dormiva 37m' di più del gruppo in placebo: tutto qui! Se questo dato fosse stato chiaramente espresso nel bugiardino chi avrebbe usato un farmaco così poco efficace? In effetti la *mission* di FDA non è quella di approvare farmaci efficaci e sicuri in assoluto, bensì farmaci la cui efficacia ( poca o tanta che sia) superi in modo accettabile gli effetti collaterali.

### **3. Perdita di dati relativi all'incertezza di giudizio.**

Rozerem (Ramelton) approvato nel 2005 per insonnia cronica. Aggressivamente pubblicizzato. Nessun dato di efficacia nel bugiardino. Negli studi di fase III i pazienti erano sottoposti a polisonnografia che rilevava che i trattati si addormentano 14 m' prima ( e i più giovani 7m' prima) dei soggetti in placebo. Ma al di là di questo dato nessuna differenza era evidente nella durata del sonno, nella qualità dello stesso né del tempo totale occorso per addormentarsi. I pazienti trattati riferivano risultati indistinguibili dal placebo. Il farmaco non modificava il numero di risvegli precoci. Gli esperti consultati esprimevano i loro dubbi sulla reale efficacia di questo farmaco, soprattutto in rapporto agli effetti collaterali rilevati, tra cui l'iperprolattinemia. Questi dubbi ed il fatto che l'approvazione del farmaco avvenne di stretta misura non appaiono certo nel bugiardino, dando così una impressione di falsa certezza.

I foglietti illustrativi di Lunesta e Rozerem furono poi rivisti da FDA nel 2008 e nel 2009, ma senza sostanziali modifiche.

Gli esperti cui FDA affida gli studi di fase III per i debiti commenti hanno condotto di recente un interessante esperimento. Hanno provato a riassumere in modo comprensibile ed essenziale i dati di efficacia dei farmaci approvati sottoponendoli poi a FDA con il suggerimento di introdurre questo tipo di approccio nella comunicazione con i medici. La Direzione FDA sta decidendo in questi giorni se adottare tale metodo.

I tre esempi sopra riferiti sono stati tradotti in altrettanti box esplicativi, di facile lettura ed immediata comprensione, riportati nell'articolo.

Giovanni Peronato  
Day Service Reumatologia  
Ospedale S. Bortolo  
Vicenza

(1) tradotto e adattato da :

Schwartz LM, Woloshin S. Lost in Transmission — FDA Drug Information That Never Reaches Clinicians. *N Engl J Med* 2009; 361: 1717-20  
accessibile online <http://content.nejm.org/cgi/content/full/361/18/1717>