

EMEA-FDA

due Agenzie a confronto

EMEA ed FDA condividono responsabilità comuni nella valutazione del profilo beneficio/rischio di nuovi principi attivi da autorizzare e nella rilevazione di criticità nel post-marketing. Questo dossier si propone di rilevare le differenze nelle azioni regolatorie, nella comunicazione al pubblico delle informazioni e nella trasparenza e completezza dei dati resi disponibili.

EMEA and FDA share a common responsibility in the assessment of drugs before approval and in the identification and management of postmarketing critical issues.

The dossier is intended to highlight differences in regulatory actions and in the transparency and completeness of data made available to health operators.

REDAZIONE DI DIALOGO SUI FARMACI

INTRODUZIONE

Le valutazioni del profilo di efficacia e di sicurezza di uno stesso principio attivo da parte delle due Agenzie regolatorie più importanti, l'europea EMEA (*European Medicines Evaluation Agency*) e la statunitense FDA (*Food and Drug Administration*), **non sempre sono concordi**.

Obiettivo di questo dossier è confrontare, alla luce di esempi recenti, quanto le decisioni regolatorie dell'EMEA e della FDA, in materia di farmaci, siano state discordanti, nonostante le evidenze oggetto di revisione fossero sostanzialmente le stesse.

DIFFERENZE STRUTTURALI O ALIBI MANCATI?

L'EMEA è un'agenzia più recente rispetto alla FDA. Infatti, mentre l'autorità di valutare le evidenze di efficacia e di sicurezza di un nuovo farmaco è stata conferita alla FDA già nel 1962¹, l'EMEA viene istituita nel 1995, con il mandato di coordinare le risorse scientifiche tra gli Stati membri dell'Unione Europea (UE)^{2,3}. L'EMEA dipende dal Dipartimento Generale del

l'Industria della Commissione Europea e viene finanziata dalla Commissione Europea e dalle tasse di registrazione che le ditte farmaceutiche sono tenute a versare per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)² (**tabella 1**).

Negli Stati Uniti, invece, la FDA dipende dal Dipartimento di Salute Pubblica ma, come l'EMEA, riceve dei finanziamenti industriali, precisamente dal 1992 grazie al *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA)⁴. Il PDUFA ha consentito di ridurre i tempi di registrazione dei nuovi principi attivi da 2-3 anni negli anni '80¹ a 16,6 mesi (tempo mediano totale) nel 2003⁵. In Europa, invece, il parere dell'EMEA sui nuovi dossier regolativi va rilasciato entro un limite di 210 giorni⁶.

ALCUNI ESEMPI

Di seguito sono stati confrontati a titolo di esempio alcuni atteggiamenti regolatori e, quando rese disponibili, le modalità di comunicazione del rischio delle due Agenzie in merito ai medesimi farmaci.

Nel caso di farmaci attualmente autorizzati sia in Europa che in USA (teli-

tromicina, epoetine, glitazoni), le due Agenzie sono apparse lontane in merito alle modalità e alla tempistica con le quali sono state attuate idonee misure per proteggere la salute dei pazienti, sia nell'ambito delle azioni regolatorie (esempio, restrizioni delle indicazioni terapeutiche, inserimento in RCP di raccomandazioni o di controindicazioni d'uso) sia considerando la trasparenza dei comunicati sulla sicurezza.

Per alcuni principi attivi (**rimonabant** ed **alcuni coxib**) le discrepanze sono ovvie: sono stati regolarmente autorizzati a livello europeo ma non in USA dove il loro profilo di sicurezza e di efficacia non ha convinto la FDA, nonostante i ripetuti tentativi da parte delle ditte proponenti.

FARMACI IN COMMERCIO SIA IN EUROPA CHE IN USA

1. Telitromicina

La richiesta di AIC di telitromicina, primo esponente della classe dei ketolidi per il trattamento delle infezioni del tratto respiratorio, è stata avanzata sia alla FDA che all'EMEA nel 2000^{10,11}.

In Europa il farmaco è stato approvato nel 2001 per 4 indicazioni terapeutiche: trattamento di polmonite acquisita in comunità di grado lieve-moderato, esacerbazione acuta di bronchite cronica, sinusite acuta e faringo-tonsillite (per quest'ultima indicazione erano inclusi anche i pazienti pediatrici >12 anni)¹².

Il profilo di sicurezza di telitromicina, soprattutto la sua potenziale correlazione con epatiti epatocellulari, non ha convinto la commissione di esperti della FDA che, sempre nel 2001, ne ha respinto la richiesta di commercializzazione e ha sollecitato l'invio di ulteriori dati^{10,13}. Sulla base di un nuovo studio condotto dalla ditta, il 3014, presentato alla FDA nel 2003, che dimostrava la sostanziale sovrapponibilità tra telitromicina e amoxicillina+acido clavulanico relativamente agli eventi avversi epatici, cardiaci e oculari, **telitromicina è stata approvata negli Stati Uniti solo nel 2004, ma per 3**

tabella 1

I NUMERI DELLE DUE AGENZIE

Agenzia	Anno di istituzione dipendenza	Budget totale/ (% finanziamento dalle ditte farmaceutiche)	N. dipendenti (anno 2007)	Classi terapeutiche valutate/ Tempi di autorizzazione
EMA	1995 Direttorato Generale dell'Industria della Commissione Europea	€ 163.113.000 (67%) ⁷	441 ⁷	Farmaci orfani, biotecnologici, per il trattamento dell'HIV, del cancro, del diabete, delle malattie neurovegetative, autoimmuni e virali ⁹ (procedura centralizzata) 210 giorni
FDA	1962 ^a Dipartimento per la tutela della Salute pubblica (Department of Health and Human Services)	\$ 1,57 miliardi ⁸ (40%) ⁴	7.856 ⁸	Tutti i farmaci 16,6 mesi (valori mediani, anno 2003) ⁵

a. Si fa riferimento al Kefauver-Harris Drug Amendments che ha conferito alla FDA il potere di richiedere la documentazione clinica ai fini autorizzativi¹.

delle 4 indicazioni in vigore in Europa (tranne la faringo-tonsillite)^{10,14}. Tuttavia, poco dopo l'approvazione del farmaco, la credibilità dello studio 3014 si è rivelata fittizia, evidenziando diverse criticità caratterizzate da inadempienze e mancanza di trasparenza ascrivibili ai principali attori coinvolti (ditta produttrice ed FDA) tanto da essere oggetto più volte dell'attenzione del Congresso degli Stati Uniti e da comportare l'incriminazione di alcuni sperimentatori¹⁵.

Comunicazioni del rischio: le differenze
Nonostante telitromicina fosse presente sul mercato europeo da più tempo rispetto agli Stati Uniti (3 anni) è proprio la FDA, a notificare nel febbraio del 2005, a soli 7 mesi dalla commercializzazione in USA, il primo report fatale di insufficienza epatica correlato al farmaco somministrato per il trattamento di un'infezione del tratto respiratorio di grado lieve¹⁰. Da allora sono stati notificati altri casi di danno epatico grave, di cui alcuni fatali¹⁰ (box 1). La prima comunicazione da parte dell'EMA relativa alle segnalazioni di casi di grave danno epatico (incluse epatite acuta e insufficienza epatica) è stata divulgata solo nel gennaio del 2006, ma era piuttosto vaga in merito al numero di decessi notificati in Europa¹⁶. Contestualmente, un'analisi delle segnalazioni post-marketing presenti

box 1

TELITROMICINA: ADR EPATICHE DOPO L'AIC^{10,17}

Gennaio 2006: altri 3 casi di insufficienza epatica acuta (1 ospedalizzazione, 1 decesso, 1 trapianto).

Giugno 2006: 23 casi di danno epatico acuto severo, 12 casi di insufficienza epatica grave tra cui 4 decessi.

Fine 2006: 53 casi di effetti epatotossici in totale.

nel database della FDA evidenziava che il tasso di segnalazione di insufficienza epatica acuta per telitromicina era da 3,5 a 11 volte più elevato di quello di altri antibiotici con indicazioni terapeutiche simili (167 casi/1 milione anni-persona rispetto al va-

lore atteso di 1 caso/1 milione anni-persona)¹³. È solo nel febbraio 2007 (un giorno prima di un'audizione del Congresso degli Stati Uniti su telitromicina)¹⁰ che la FDA ha modificato il RCP del farmaco, eliminando le due indicazioni terapeutiche per il trattamento della sinusite acuta e dell'esacerbazione della bronchite cronica (box 2). In Europa, un mese dopo, l'EMA ha modificato solo alcune condizioni d'uso senza eliminare alcuna indicazione terapeutica (*DsF 2/2007, pag. 81*).

2. Epoetine nei pazienti oncologici

L'attuale dibattito sulla sicurezza delle epoetine è stato alimentato dalle

box 2

AZIONI REGOLATORIE SU TELITROMICINA

Agenzia	Anno di autorizzazione	Modifiche delle condizioni d'uso (anno 2007)
EMA	2001 (4 indicazioni)	Mantenimento di tutte le indicazioni. Inserimento di raccomandazioni specifiche per la terapia di esacerbazione acuta di bronchite cronica, sinusite acuta* e faringotonsillite**
FDA	2004 (3 indicazioni)	Restrizione ad una sola indicazione: "Polmonite contratta in comunità di grado lieve o moderato".

* Trattamento di infezioni causate da ceppi con resistenza nota o sospetta ai beta-lattamici e/o ai macrolidi, compresi nello spettro antibatterico di telitromicina; ** provocata da *Streptococcus pyogenes*, come alternativa agli antibiotici betalattamici, quando questi non siano adeguati in stati/regioni con prevalenza significativa di *S. pyogenes* con resistenza ai macrolidi mediata da ermTR o mefA (pazienti ≥12 anni).

evidenze di **aumento del rischio di progressione tumorale e di riduzione della sopravvivenza** nei pazienti oncologici con livelli di Hb >12 g/dl. Il confronto tra le azioni regolatorie dell'EMA e della FDA (**box 3**) fa rilevare delle differenze sostanziali tra le due Agenzie. In Europa, infatti, le uniche due revisioni sulle epoetine consistono in comunicazioni frammentarie e molto poco documentate, al contrario di quanto avvenuto negli Stati Uniti dove il profilo di sicurezza delle epoetine è stato costantemente aggiornato alla luce di studi man mano resi pubblici. Una recente meta-analisi finanziata da fondi indipendenti ha confermato le raccomandazioni pubblicate in più riprese dalla FDA in questi anni¹⁸. Gli ultimi dati, su un totale di 13.393 pazienti oncologici inclusi in 53 studi clinici, hanno mostrato un aumento significativo della mortalità durante la fase attiva degli studi (HR 1,17; IC 95% 1,06-1,30, p=0,002)

così come significativa è stata la riduzione della sopravvivenza al follow-up (HR 1,06; 1,00-1,12, p=0,002)¹⁸.

3. Glitazoni: rosiglitazone

Nel corso del 2007, la classe dei glitazoni e in particolar modo **rosiglitazone**, è stata oggetto di diversi comunicati sulla sicurezza da parte dell'EMA e della FDA. I tempi di approvazione del farmaco sono stati quasi sovrapponibili in USA e in Europa (la FDA lo ha autorizzato nel 1999 e l'EMA nel 2000 mediante procedura centralizzata)¹⁹. Le evidenze di efficacia a supporto della sua commercializzazione consistevano in studi a breve termine su end point surrogati, nei quali era stato tuttavia determinato un aumento della ritenzione di fluidi e del peso corporeo: effetti che condive con l'altro esponente della classe terapeutica, pioglitazone²⁰.

Nel maggio del 2007, la pubblicazio-

ne della meta-analisi di Nissen e Wol-ski²¹, ha mostrato che rosiglitazone (n=15.560) rispetto ad altri antidiabetici e a placebo (n=12.283) incrementava, in maniera statisticamente significativa, il rischio di infarto del miocardio (OR 1,43; IC 95% 1,03-1,98, p=0,03); la mortalità cardiovascolare era invece al limite della significatività statistica (OR 1,64; IC 95% 0,98-2,74, p=0,06)²¹. Le azioni regolatorie (**box 4**) della FDA su rosiglitazone, in merito all'aumento del rischio di eventi ischemici, risalgono al novembre del 2007 quando è stato inserito un black box warning in cui veniva chiaramente esplicitato l'aumento del rischio di ischemia miocardica e se ne controindicava la cosomministrazione con insulina e nitrati (*DsF 5/2007, pag. 23-7* e *DsF 1/2008, pag. 25-6*).

In Europa, l'EMA ha svolto due revisioni per valutare il rapporto beneficio/rischio dei glitazoni, definito positivo in entrambe. Con la prima revi-

box 3

AZIONI REGOLATORIE SULLE EPOETINE^b

FDA	EMA
2005	
11 Gennaio. Aumento della mortalità e del rischio di eventi tromboembolici gravi con livelli di Hb >12 g/dl.	Nessuna azione regolatoria.
2007	
9 Marzo. Black box warning: aumento della mortalità e progressione della crescita tumorale in 2 tipi di cancro: testa collo avanzato, e seno avanzato.	Nessuna azione regolatoria.
8 Novembre. Aggiornamento black box warning: progressione crescita tumorale e riduzione della sopravvivenza in altri 2 tipi di cancro: polmonare non a piccole cellule e tumori linfoidi. <i>Non si esclude il rischio di progressione tumorale e di riduzione sopravvivenza anche a dosi tali da raggiungere livelli di Hb <12 g/dl. Non è stato dimostrato che l'impiego delle epoetine nei pazienti oncologici migliori i sintomi di anemia, la qualità di vita o la fatigue.</i>	23 Ottobre. Risultati I^a revisione: - rapporto beneficio/rischio favorevole; livelli di Hb da non superare (12 g/dl, range 10-12 g/dl). - Viene richiesto alle ditte produttrici di fornire "ulteriori conferme delle conclusioni, accettate provvisoriamente, che i pazienti anemici in chemioterapia non hanno mostrato evidenze di impatto sfavorevole sulla sopravvivenza".
2008	
3 Gennaio. Aggiornamento black box warning: progressione crescita tumorale e riduzione della sopravvivenza anche nel cancro avanzato cervice uterina. Viene confermato il rischio nelle pazienti con cancro al seno.	Nessuna azione regolatoria.
30 Luglio. Aggiornamento black box warning: progressione crescita tumorale e riduzione della sopravvivenza anche nei pazienti che ricevono terapia mielosoppressiva con intento curativo.	26 Giugno. Risultati II^a revisione: - il beneficio , nelle indicazioni approvate, continua ad essere superiore al rischio ma: " Nei pazienti con un'aspettativa di vita ragionevolmente lunga, i benefici non superano i rischi di progressione tumorale e di riduzione della sopravvivenza complessiva. In questi pazienti l'anemia deve essere corretta tramite trasfusioni di sangue".

b. DsF 1/2005 pag. 26; 6/2007 pag. 283-4; 1/2008 pag. 25; 4/2008 pag. 185.

box 4

AZIONI REGOLATORIE SU ROSIGLITAZONE

FDA	EMEA
2007	
<p>19 Novembre: Modifica RCP (black box warning):</p> <ul style="list-style-type: none"> • aumento del rischio di cardiopatia ischemica, soprattutto in associazione a insulina. • L'uso concomitante con nitrati è controindicato. <p><i>Le evidenze sono sufficienti per confermare una differenza nel rischio di attacchi cardiaci e di mortalità con rosiglitazone rispetto agli altri antidiabetici orali.</i></p>	<p>18 Ottobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conferma del rapporto beneficio/rischio positivo per entrambi i glitazoni. - Modifica RCP (avvertenza): <ul style="list-style-type: none"> • nei pazienti con cardiopatia ischemica, rosiglitazone andrebbe somministrato con cautela. • l'uso concomitante con insulina è previsto solo in casi eccezionali.
2008	
<p>Nessuna azione regolatoria, la controindicazione nella cardiopatia ischemica era già presente dal novembre 2007.</p>	<p>24 Gennaio: modifica RCP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nuova avvertenza: non raccomandato nella cardiopatia ischemica e/o arteriopatia periferica. - Nuova controindicazione: sindrome coronarica acuta (angina o alcuni tipi di infarto miocardico).

sione²², dell'ottobre 2007, nel RCP di rosiglitazone è stata inserita l'avvertenza di valutarne la somministrazione o meno nei soggetti con cardiopatia ischemica e di considerare l'associazione con insulina solo in casi eccezionali. Con la seconda revisione (gennaio 2008) l'EMEA²³ ha dichiarato che l'impiego del glitazone non è più raccomandato nella cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica ed è controindicato nella sindrome coronarica acuta.

Comunicazioni del rischio: le differenze
 Immediatamente dopo la pubblicazione della metanalisi di Nissen e Wolski²¹, la FDA e l'EMEA hanno adottato modalità differenti nella comunicazione delle criticità rilevate con rosiglitazone. La FDA ha immediatamente avviato una revisione e ha definito "poco chiaro" il rischio di eventi ischemici cardiovascolari correlati a rosiglitazone e "contraddittorie" le evidenze disponibili, sottolineando la mancanza di dati su pioglitazone. Contestualmente, l'EMEA ha definito "modesti" l'incremento del rischio di infarto miocardico e la mortalità cardiovascolare (*DsF 3/2007, pag. 135-36*). In USA, la vicenda di rosiglitazone ha aperto un acceso dibattito a tutt'oggi ancora alimentato da

*Public Citizen*²⁴ che, ad ottobre 2008, ha invitato la FDA a ritirare il glitazone non solo per i rischi già documentati (eventi ischemici, insufficienza cardiaca, edema maculare, fratture) ma anche alla luce di eventi epatotossici gravi (14 casi di insufficienza epatica acuta di cui 12 ad esito fatale) identificati nel sistema di farmacovigilanza statunitense fino al 2006²⁴.

RIMONABANT ED I NUOVI COXIB: MAI AUTORIZZATI IN USA, VECCHIE CONOSCENZE IN EUROPA

4. Rimonabant: Le azioni regolatorie

La revisione del dossier registrativo su rimonabant, sottoposto all'attenzione della FDA²⁵ nel 2005, aveva subito evidenziato delle criticità sul suo profilo di sicurezza, soprattutto riguardo la potenziale associazione tra il farmaco e l'aumento della frequenza di eventi avversi psichiatrici (inclusi ideazioni/comportamenti suicidari) e neurologici (incluse le crisi convulsive), tanto da richiedere alla ditta ulteriori dati, pervenuti all'Agenzia nell'ottobre 2006²⁵.

Nel frattempo (giugno 2006) l'EMEA

autorizzava l'immissione in commercio di rimonabant 20 mg, precisando che gli "eventi avversi di tipo psichiatrico avrebbero potuto avere delle importanti implicazioni, soprattutto sui pazienti affetti da depressione"²⁶. In Italia rimonabant è stato commercializzato nel maggio 2008. La valutazione da parte della FDA degli ulteriori dati richiesti alla ditta, ha rivelato un'incidenza doppia di reazioni avverse psichiatriche con rimonabant rispetto a placebo (26% vs 14%, RR 1,9; 1,5-2,3). La corrispondente frequenza di eventi depressivi (inclusa la depressione maggiore) era del 9% con il farmaco vs il 5% con placebo²⁵. La FDA ha tenuto in considerazione anche le segnalazioni post-marketing raccolte nel periodo giugno-dicembre 2006 in Europa dove le più numerose provenivano da Germania e Regno Unito, paesi con il maggior numero di pazienti esposti²⁵. Su un totale di 2362 ADR segnalate, la maggior parte riguardavano disturbi gastrointestinali (n=529; nausea, diarrea, vomito), psichiatrici (n=477; ansia, depressione, insonnia) e del sistema nervoso (n=297; vertigini, parestesia, tremore)²⁵. A maggio 2007, inoltre, erano stati notificati altri 15 casi di ideazioni/comportamenti suicidari osservati a livello internazionale nel post-marketing²⁵. **Esattamente un anno dopo l'autorizzazione di rimonabant in Europa, il 13 giugno 2007, la FDA ne respingeva la richiesta di commercializzazione con una votazione unanime del suo panel di esperti di 14:0.** Le motivazioni a supporto del parere negativo vertevano sull'elevata incidenza di eventi avversi psichiatrici gravi (depressione e ansia), sugli elevati tassi di drop-out e sulla necessità di dati più a lungo termine²⁷. L'EMEA, solo nel luglio 2008 ha finalmente ammesso il rischio di eventi depressivi anche nei soggetti non affetti da depressione (*DsF 4/2008, pag. 187*). La sospensione dal commercio è arrivata il 23 ottobre 2008, quando l'EMEA ha confermato l'aumento del rischio di eventi avversi psichiatrici (depressione, disturbi del sonno, aggressività, ansia), ma sui quali non ha fornito alcun dato quantitativo²⁸. La Commissione Europea ha notificato il ri-

box 5

SEGNALAZIONI NOTIFICATE ALL'AFSSAPS E ALL'EMEA³⁰

- **Francia (marzo 2007-maggio 2008):** 1.148 in totale di cui 250 gravi. Tra gli eventi psichiatrici (ansia, aggressività, psicosi, problemi cognitivi), 499 disturbi depressivi e 69 ideazioni/comportamenti suicidari; 5 sindromi di astinenza. Il 45% dei pazienti con comportamenti suicidari non presentava una storia di disturbi psichiatrici. Sono stati notificati 4 casi di suicidio.
- **Europa (giugno-dicembre 2007):** 652 segnalazioni di disturbi depressivi e di ideazioni/comportamenti suicidari di cui 298 gravi; l'87% dei pazienti non aveva una storia di disturbi psichiatrici. A questi eventi si aggiungevano 152 casi di psicosi e 87 di disturbi del movimento.

tiro definitivo dell'AIC di rimonabant il 16 gennaio 2009²⁹. A far luce sul numero di segnalazioni relative al farmaco è stata la *Revue Prescrire* che ha richiesto i dati di farmacovigilanza all'Agenzia regolatoria francese (Afsaps) e all'EMEA stessa (box 5)³⁰.

Etoricoxib, parecoxib e lumiracoxib

Tranne per celecoxib, presente sia a livello europeo che statunitense, è l'EMEA a registrare il primato di autorizzazione di altri principi attivi della classe dei coxib. **Etoricoxib**, in commercio in Italia dal 2004 alle dosi di 60, 90 e 120 mg, è stato autorizzato a livello europeo attraverso la procedura di mutuo riconoscimento (il Regno Unito è stato il *Reference State Member*) per il trattamento dell'osteoartrite, dell'artrite reumatoide, del dolore e dei segni di infiammazione associati all'artrite gottosa acuta e dal 2008, anche della spondilite anchilosante³¹. Oltre a condividere con gli altri coxib un aumentato rischio di reazioni trombotiche cardiovascolari e cutanee gravi (*DsF 1/2005, pag. 27 e DsF 4/2005, pag. 189*), etoricoxib è controindicato anche nei pazienti con ipertensione non controllata, a causa di tassi più elevati di eventi cardio-renalni³¹ (box 6) rispetto agli altri inibitori della COX-2 (*DsF 4/2008, pag.*

186-187). **In USA il farmaco non è mai stato autorizzato in quanto le evidenze di efficacia e sicurezza sono state ritenute inappropriate** dalla FDA per ben 3 volte (dicembre 2003, aprile 2004, aprile 2007)³². La terza volta, con una votazione di 20:1, la commissione di esperti della FDA ha respinto etoricoxib, basandosi sui risultati del *MEDAL Programme*, ampio programma clinico in cui etoricoxib è stato confrontato a diclofenac (*DsF 4/2007, pag. 176*). Le conclusioni della FDA in merito sono state: "rispetto alle altre terapie disponibili, il farmaco non ha dimostrato benefici sufficienti che potrebbero far superare le evidenze di rischio cardiovascolare rilevate con etoricoxib stesso e con gli altri coxib"³². Tra le criticità del *MEDAL Programme*, dal disegno discutibile sotto molti aspetti, particolarmente inappropriata è stata la scelta di diclofenac come comparator il cui rischio cardiovascolare è sovrapponibile a quello di altri coxib³³. Anche **parecoxib**, in formulazione iniettabile, indicato nel trattamento a breve termine del dolore post-operatorio, è **stato respinto dalla FDA alla luce del negativo rapporto beneficio/rischio**³⁴. In Europa, invece, il farmaco è in commercio dal 2004 e non va dimenticato che si tratta del profarmaco di valdecoxib, inizialmente autorizzato sia in Europa che in USA e poi ritirato a livello mondiale nell'aprile 2005 a causa di gravi eventi avversi cardiovascolari e cutanei (*DsF 2/2005, pag. 73*). La richiesta di commercializzazione di un terzo coxib, **lumiracoxib**, era già in revisione da parte della FDA³⁵ fin dal 2002, per la terapia dell'osteoartrite del ginocchio e dell'anca. **In USA il farmaco non è stato mai approvato e la FDA ne ha rifiutato la richiesta di commercializzazione in via definitiva nel settembre 2007**, a causa dei dati di efficacia insufficienti nell'osteoartrite dell'anca e dell'aumentata incidenza di eventi a livello epatico e cardiovascolare³⁵. In Europa, invece, è stato autorizzato nell'ottobre 2006 (mediante procedura di mutuo riconoscimento nel Regno Unito) alla dose di 100 mg ed è entrato in commercio in nove stati membri della UE³⁶, ma non in Ita-

lia. Il farmaco è stato ritirato in Australia nell'agosto 2007, in seguito a diversi report di insufficienza epatica³⁶. Contestualmente, il Regno Unito ha adottato delle misure di restrizione d'uso nei pazienti con epatopatie, misure ritenute poi insufficienti a causa dell'incremento delle segnalazioni di epatotossicità³⁶. Il farmaco è stato quindi ritirato nel Regno Unito nel novembre 2007 (ma anche in Germania, Belgio e Cipro)³⁷. Il pronunciamento da parte dell'EMEA è arrivato solo un mese dopo: lumiracoxib è stato ritirato a causa della sua epatotossicità ma i dati quantitativi sul numero di report non erano specificati³⁷. A livello mondiale, dal 2005 fino all'ottobre 2007 le segnalazioni di ADR epatiche sono state 159 di cui 91 di grado severo (tra cui 14 casi di insufficienza epatica 2 decessi e 3 trapianti)³⁶.

ALTRE DIFFERENZE

Alla lista di questi ultimi principi attivi se ne potrebbero aggiungere altri regolarmente in commercio in Europa e ritirati per motivi di sicurezza o mai autorizzati in USA. **Pergolide** (ritirata in USA nel marzo 2007 per l'aumento del rischio di fibrosi delle valvole cardiache ma ancora disponibile in Italia come seconda linea di terapia antiparkinson (*DsF 2/2007, pag. 82*), **nimesulide** (mai autorizzata in USA) e il **vaccino bivalente per l'HPV** (respinto nel 2007 e non ancora approvato in USA³⁸ ma presente sul mercato europeo dal settembre 2007).

box 6

EMEA REFERRALS, ARTICLE 31³¹

Il 26 giugno 2008 il CHMP ha concluso che i dati confermano il già noto profilo relativamente negativo di sicurezza nefrovascolare di etoricoxib (ipertensione, edema e insufficienza cardiaca congestizia), ma un rischio trombotico CV simile a quello di diclofenac e un certo vantaggio in termini di sicurezza per il tratto GI superiore rispetto a naprossene e diclofenac (ma senza un particolare vantaggio per il tratto GI inferiore).

CONCLUSIONI

Le azioni regolatorie della FDA appaiono maggiormente incisive e documentate rispetto a quanto attuato dall'EMA, nonostante la mancanza di trasparenza dimostrata in alcuni casi anche dall'Agenzia statunitense (esempio telitromicina). Le differenze tra le due Agenzie nelle rispettive decisioni e nella comunicazione delle informazioni sul rapporto beneficio/rischio dei farmaci sono evidenti, e ciò ha determinato l'esposizione dei pazienti europei a farmaci non approvati negli USA perché ritenuti poco sicuri. Alcuni di questi sono ancora in commercio in Europa (etoricoxib e parecoxib). Inoltre, mentre **in USA sono resi pubblici i pareri, anche quelli negativi, sulla autorizzazione dei nuovi farmaci**, garantendo una certa trasparenza, **in Europa ciò non avviene**: gli unici documenti disponibili (esempio discussione scientifica e RCP) sono infatti tutti concordati con le ditte produttrici³⁹.

BIBLIOGRAFIA*

- Schultz WB. Bolstering the FDA's drug-safety authority. *N Engl J Med* 2007; 357: 2217-9.
- Garattini S, Bertelè V. The role of EMA in regulating pharmaceutical products. In: *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*. Open University Press, 2004: 80-96.
- Council of the European Communities (1993) Council Regulation (EEC) No. 2309/93. *Official Journal of the European Communities*, L214, 24.08.1993: 1.
- Avorn J. Paying for drug approvals – Who's using whom? *N Engl J Med* 2007; 356: 1697-700.
- Slater EE. Today's FDA. *N Engl J Med* 2005; 352: 293-7.
- Regolamento CE n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio. *G. U. dell'Unione Europea* L. 136/1 del 30.04.2004.
- The European Medicines Agency in 2007. Summary of the thirteenth annual report of EMA. www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/emeaar/SummaryAnnualReport2007.pdf.
- Wood AJJ. Playing "Kick the FDA"-Risk-free to players but hazardous to public health. *N Engl J Med* 2008; 358: 1774-5.
- Garattini S, Bertelè V. How can we regulate medicines better? *BMJ* 2007; 335: 803-5.
- Ross DB. The FDA and the case of Ketek. *N Engl J Med* 2007; 356: 1601-4.
- EMA, Procedural steps taken before authorisation. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ketek/101401en7.pdf.
- Ketek®. European Public Assessment Report (EPAR) - EMA. www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/ketek/ketek.htm.
- Graham DJ. Telithromycin and acute liver failure. *N Engl J Med* 2006; 355: 2260-1.
- FDA, NDA 21-144. www.fda.gov/cder/foi/apletter/2004/21144ltr.pdf.
- La vicenda del Ketek. *Informazione sui Farmaci* 2007; 2.
- EMA Press Release, 27 January 2006. www.emea.eu.int.
- Clay KD et al. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med* 2006; 144: 415-20.
- Bohlius J et al. Recombinant human erythropoiesis - stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1532-42.
- Kazi D. Rosiglitazone and implications for pharmacovigilance. *BMJ* 2007; 334: 1233-4.
- Patsy BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007; 356: 2522-44.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-7.
- EMA, Press release 18 October 2007. www.europa.eu/pdfs/human/press/pr/48427707en.pdf.
- EMA, Press release 24 January 2008. www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/humandocs/PDFs/EPAR/avaglim/4223208en.pdf.
- Public Citizen Urges immediate ban of rosiglitazone (Avandia). *Worst Pills Best Pills* 2008; 14: 1-2.
- FDA Briefing Document, NDA 21-888 Zimulti (rimonabant), Advisory Committee - June 13, 2007. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4306ml-final.pdf.
- Acomplia®. European Public Assessment Report (EMA) - EMA. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/H-666-en6.
- FDA, Summary minutes of the Endocrinologic and Metabolic Advisory Committee meeting on June 13, 2007. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/minutes/2007-4306ml-final.pdf.
- EMA Press release, 23 October 2008. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/53777708en.pdf.
- EMA, Public Statement 30 January 2009. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/3945709en.pdf.
- Rimonabant: trop de dépressions et de suicides. *La Revue Prescrire* 2008; 302: 909.
- EMA, list of referrals-Article 31. www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/etoricoxib08/etoricoxib-Annex-I-III-it.pdf.
- Merck & Co's Arcoxia soundly rejected by US FDA panel. *Scrip* 2007; 3251: 23.
- Patsy BM, Weiss NS. NSAID trials and the choice of comparators-Questions of public health importance. *N Engl J Med* 2007; 356: 328-30.
- FDA, NDA 21-294. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1_28_CC-FDA-Tab-Q.pdf.
- US FDA rejects Novartis's Prexige. *Scrip* 2007; 3299: 19.
- Lumiracoxib, MHRA, 19 November 2007. www.mhra.gov.uk.
- EMA, Press release 13 December 2007. www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/lumiracoxib_107/PR_Lumiracoxib_57930107en.pdf.
- US delay expected for GSK's Cervarix. *Scrip*, 19 December 2007. www.scrip-news.com.
- Garattini S, Chalmers I. Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ* 2009; 338: 804-7.

* l'accesso ai documenti disponibili in Internet è del 24.04.2009.