

Una nuova vita per la talidomide

La talidomide è tristemente nota per le disastrose conseguenze dei suoi effetti teratogenici che sono però da imputare, soprattutto, agli insufficienti e inadeguati controlli che all'epoca venivano svolti sui medicinali. A quasi 50 anni da quelle gravi vicende, tuttavia, la reputazione di questo farmaco è destinata a cambiare radicalmente, anche nell'opinione dei non addetti ai lavori. Tra i ricercatori e i clinici, invece, già da molto tempo le positive proprietà di questo medicinale hanno suscitato un grande interesse.

In particolare, ne sono stati individuati gli effetti antinfiammatori e immunomodulatori e la capacità di inibire l'angiogenesi e la produzione del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), di ridurre la fagocitosi neutrofila, di incrementare la produzione di interleuchina-10, di alterare l'espressione delle molecole di adesione o di aumentare l'immunità cellulo-mediata agendo sui linfociti-T. Tutte le complesse azioni della talidomide continuano ad essere studiate ed hanno già portato ad utilizzare il medicinale, o a sperimentarne l'effetto, in oltre 40 differenti patologie.

Le maggiori aspettative originano oggi dal suo impiego come antitumorale ma esse si sono già concretizzate nella dimostrazione di efficacia e nel favorevole rapporto rischio/beneficio ottenuti nella terapia del mieloma multiplo. In uno studio condotto su 447 pazienti, il farmaco ha dimostrato di poter aumentare la sopravvivenza nei pazienti ultrasessantacinquenni, o di età inferiore non trattabili con chemioterapia a dosi elevate, quando somministrato in aggiunta a melfalan e prednisone. La sopravvivenza media nei soggetti trattati anche con talidomide è stata di 51,6 mesi contro i 33,2 mesi del gruppo che riceveva solo melfalan e prednisone.

Questi risultati consentono di ampliare le opportunità terapeutiche nel mieloma multiplo e sono alla base della nuova commercializzazione del farmaco.

Il ritorno in commercio

Il 16 aprile 2008 la Commissione Europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, valida in tutta l'Unione Europea, per Thalidomide Celgene con indicazione al trattamento del mieloma multiplo. Thalidomide Celgene, un medicinale contenente il prin-

cipio attivo talidomide, può essere utilizzato, in associazione a melfalan e prednisone, nei pazienti mai trattati in precedenza per questa malattia e di età superiore ai 65 anni, e nei pazienti di età inferiore qualora questi non possano essere trattati con chemioterapia ad alte dosi. Poiché il numero di pazienti affetti dal mieloma multiplo è basso, la malattia è considerata "rara" e Thalidomide Celgene è stato designato come "medicinale orfano".

Thalidomide Celgene, disponibile in Italia da maggio 2009, ha una potente azione "teratogena" e va prescritto e dispensato attenendosi ad un programma specifico volto ad evitare l'esposizione del feto al medicinale. Le severe condizioni previste al fine di evitare l'instaurazione di una gravidanza e l'esposizione del feto alla talidomide devono essere osservate da tutti i pazienti, uomini e donne, e talidomide non va mai usato nei seguenti gruppi di pazienti:

- donne gravide;
- donne potenzialmente fertili, a meno che non adottino tutte le misure necessarie per escludere l'esistenza di una gravidanza all'inizio della terapia e per evitare l'instaurazione di una gravidanza durante la terapia o subito dopo la sua conclusione;
- pazienti che non sono in grado di seguire o di adottare i metodi contraccettivi richiesti.

Il Piano di Gestione del Rischio

A causa dei potenti effetti teratogenici di talidomide e dei suoi importanti rischi clinici nell'uomo, è stato concordato, tra EMEA, AIFA e casa produttrice, un Piano di Gestione del Rischio associato alla terapia con talidomide. Questo Piano include: un Programma di Prevenzione della Gravidanza, che ha lo scopo di minimizzare il rischio di esposizione fetale alla talidomide; il monitoraggio di altri rischi clinici importanti associati alla terapia con talidomide, come ad esempio la neuropatia periferica e il tromboembolismo; la distribuzione di materiali educativi.

Questi ultimi comprendono una serie di opuscoli informativi per gli operatori sanitari e per i pazienti, che indicano in modo particolareggiato le misure da adottare per un uso sicuro del medicinale e insistono sull'importanza

di essere consapevoli dei rischi associati a talidomide e di come va controllato l'uso del medicinale.

L'adesione del medico prescrittore al Programma di Prevenzione della Gravidanza viene assicurata da un sistema informatico appositamente realizzato all'interno del "Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio" dell'AIFA. La compilazione delle schede di raccolta dati disponibili sul sito del Registro permette la corretta gestione di tutti gli aspetti legati al paziente e al trattamento, garantendo l'appropriatezza d'uso di Talidomide Celgene attraverso il controllo dei requisiti necessari per la dispensazione del farmaco. Il sistema è dinamico e fornisce le informazioni necessarie per la corretta

compilazione dei campi e le avvertenze da seguire a seconda delle caratteristiche del paziente (uomo, donna non potenzialmente fertile, donna potenzialmente fertile). Una volta compilata la scheda anagrafica del paziente e la scheda di diagnosi, che comporta la valutazione di eleggibilità al trattamento, si potrà accedere al modulo di richiesta farmaco. La prescrizione non potrà comunque essere effettuata se la data del test di gravidanza è antecedente di oltre 3 giorni rispetto a quella della prescrizione stessa.

È opportuno sottolineare, comunque, che il trattamento deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di medici esperti nella gestione di agenti immuno-

La cultura della sicurezza d'uso dei medicinali nasce dalla drammatica esperienza della talidomide

Come altri farmaci, la talidomide ha alle spalle una storia tragica: valga per tutti l'esempio delle mostarde azotate che, nate come atroce strumento bellico, hanno poi dato origine alla chemioterapia antitumorale. Lo stesso termine "farmaco" (dal greco φάρμακον: veleno) ci ricorda che ben pochi, se mai esistono, sono i medicinali privi di effetti indesiderati. Ma il pericolo non è intrinseco alle sostanze e i danni per la salute derivano in realtà dagli errori compiuti dagli uomini. La capacità di apprendere da essi contraddistingue la crescita degli individui e delle società e in questo la storia della talidomide ha fornito un contributo unico e determinante. Dobbiamo gratitudine perenne a quanti ne hanno pagato il prezzo.

Il "padre" del farmaco, Heinrich Mueckter, non aveva buoni precedenti: durante la seconda guerra mondiale aveva lavorato come medico militare presso l'Istituto di ricerca per il tifo e le malattie virali a Cracovia, allora diretto dalle forze armate hitleriane. Al processo di Norimberga, l'istituto era stato accusato di aver compiuto esperimenti sui deportati di Buchenwald, e di aver causato con certezza la morte di almeno nove prigionieri. In questi processi furono condannati solo i medici dei quali si poteva dimostrare una diretta azione nei confronti dei prigionieri, per cui il dott. Mueckter, come molti dei suoi colleghi, fu assolto e divenne il direttore della Chemie Grünenthal, una piccola azienda farmaceutica che stava sviluppando una nuova molecola, la talidomide, come antinfluenzale, dal nome di Grippex.

Successivamente fu trovato un "target" migliore per il farmaco, quando si vide che induceva il sonno: gli fu

cambiato il nome in Contergan, nell'autunno del 1957, e fu indicato soprattutto come sonnifero: veniva venduto senza ricetta medica, perché, a differenza dei barbiturici, allora farmaci di riferimento per l'insonnia, non poteva essere usato a scopo suicida.

Il successo e i primi dubbi negli USA

La talidomide ebbe una incredibile fortuna: le vendite in Germania andarono a gonfie vele e il farmaco fu registrato in 47 paesi di cui 11 europei, tra cui l'Italia. Inoltre il farmaco fu registrato in 7 paesi africani, 17 asiatici, 11 tra Nord e Sud America.

Le vendite in Germania, dove il farmaco era venduto anche per essere usato nei neonati e nei bambini come sciroppo al sapore di lampone, passarono da 33 kg di sostanza nel 1957, a 728 kg nel 1958, a 3800 nel 1959 fino a 14.500 nel 1960.

Ci furono anche dei paesi che rifiutarono di registrare il farmaco, tra cui gli Stati Uniti e la Germania Est.

Negli Stati Uniti una giovane farmacista, Frances Oldham Kelsey, in servizio presso la Food and Drug Administration da circa un mese, fu incaricata, nel settembre 1960, della pratica di autorizzazione all'immissione in commercio negli USA. La dottoressa non era convinta degli studi su animali che erano stati presentati, che riteneva descritti superficialmente, con pochi casi seguiti per troppo poco tempo. Probabilmente era anche stata influenzata sfavorevolmente dalla pubblicazione, all'inizio del 1960, sul *British Medical Journal*, di un articolo della dott.ssa Florence che evidenziava la comparsa di neuropatie agli arti in quattro suoi pazienti trattati con talidomide.

Continua ►

▶ Continua

L'11 maggio 1961 la Kelsey informò l'azienda che il dossier non era adeguato e che se questa desiderava immettere sul mercato il prodotto doveva effettuare ulteriori studi. Il farmaco non fu quindi registrato e nel marzo 1962, quando gli effetti della talidomide erano evidenti in Europa, l'azienda ritirò la domanda di registrazione.

Per la sua azione la dottoressa Frances Oldham Kelsey fu insignita dal Presidente JF Kennedy dell'Award for Distinguished Civilian Service, la maggiore onorificenza che può essere assegnata ad un civile. Premiando la dottoressa, il presidente Kennedy disse: "La sua eccezionale capacità di giudizio, nel valutare la sicurezza dei nuovi farmaci, ha evitato agli Stati Uniti la tragedia delle deformità alla nascita. Con la sua capacità e la fiducia nelle sue decisioni professionali, ha dato uno straordinario contributo alla protezione della salute degli americani". Ciononostante negli Stati Uniti ci furono comunque alcuni casi, legati alla somministrazione di farmaco comprato all'estero, o all'uso di campioni da parte dei medici.

In Europa

Anche l'Azienda di Stato della Germania Est rifiutò la registrazione della talidomide, ma, secondo la sua prassi, non diede nessuna spiegazione del rifiuto.

Nei primi anni della commercializzazione la Grünenthal, che produceva la talidomide, ricevette circa 150 segnalazioni di neuropatia, che valutò come di cattiva qualità, tanto che solo un terzo dei casi fu ritenuto attendibile. Dal 1960 iniziarono i sospetti sul rischio di malformazioni: alcuni Centri di neonatologia erano seriamente preoccupati dall'aumento di casi di focomelia in Germania e pubblicarono i loro dati su riviste scientifiche. Non è chiaro se il primo che inviò la segnalazione del rischio di malformazioni fetali fu un medico australiano, il dott. William Griffith Mc Bride, che, a suo dire, scrisse una lettera a Lancet nel maggio 1961. Secondo il medico australiano la sua lettera fu però rifiutata, furono richieste ulteriori integrazioni, per cui venne pubblicata solo nel novembre 1961, quando il caso della talidomide era ormai di pubblico dominio. Va detto che la credibilità personale del dott. Mc Bride è stata successivamente messa in discussione: addirittura, a causa di gravi irregolarità nelle sue ricerche, è stato anche sospeso dall'esercizio della professione dal 1993 al 1998.

Comunque sia, alla fine del 1961 il dramma della talidomide ebbe una brusca accelerazione. Le prime segnalazioni pubblicate trovarono conferma in centinaia di casi, i giornali divulgarono la notizia, e nell'opinione

pubblica e tra i medici si diffuse un grande allarme. Inoltre cresceva la preoccupazione su come fosse stato possibile che un farmaco così pericoloso avesse potuto essere autorizzato e venduto senza ricetta né controlli nel momento della registrazione, né successivo monitoraggio della sicurezza. Complessivamente si stima che il numero di casi di focomelia nel mondo sia stato di circa 10.000, di cui 5000 ancora viventi, prima che il farmaco venisse ritirato dal mercato.

Gli anni '90 e la richiesta di risarcimento

Ma la storia della talidomide non finisce qui. Negli anni '90 fu dimostrata l'efficacia del farmaco nei pazienti con mieloma multiplo, e il farmaco venne usato "per uso compassionevole". Il farmaco è risultato efficace anche nella lebbra, ed è stato estesamente usato, soprattutto in Brasile, che lo produce a basso costo. L'uso in popolazioni molto povere, poco alfabetizzate, con pazienti spesso giovani (a differenza dei pazienti con mieloma), senza programmi di prevenzione del rischio teratogeno, ha portato ad un'altra epidemia di focomelia in Brasile, causata da ignoranza del rischio, da vendita illegale del farmaco, passaggio del farmaco da pazienti a cui era stato prescritto ad altri cui non lo era, ecc.

Un cenno va riservato alle migliaia di bambini che nacquero focomelici, tra il 1957 e il 1961. Alcuni vennero sottratti alle famiglie dagli ospedali e inviati in orfanotrofi, altri furono rifiutati dalle famiglie, altri ancora furono adottati da nuovi genitori. Da 50 anni le associazioni delle vittime della focomelia si battono per un giusto risarcimento da parte dell'azienda farmaceutica.

In Italia si calcola che ci siano state alcune centinaia di casi, ma non esiste un registro nazionale.

La legge finanziaria 2008 ha riconosciuto il diritto all'indennizzo dei soggetti affetti da sindrome da talidomide nati negli anni dal 1959 al 1965.

Sull'onda dell'emozione del disastro della talidomide e con l'obiettivo di rendere il monitoraggio della sicurezza dei farmaci più incisivo, negli anni successivi i vari Stati europei misero in piedi strutture di farmacovigilanza, con la creazione di schede nazionali di segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, e di registri: nascono le agenzie regolatorie sui medicinali. •

modulanti o chemioterapici e con piena conoscenza dei rischi della terapia con talidomide e delle esigenze di monitoraggio.

Anche per il farmacista è previsto un ruolo rilevante all'interno del Piano di Prevenzione della Gravidanza: egli, all'atto della dispensazione, verifica che la data del test di gravidanza sia ancora valida; in caso contrario, dovrà informare il medico della necessità di effettuare un nuovo test di gravidanza e di procedere con una nuova prescrizione.

Una lezione dal passato

Ci sono pochi farmaci che evocano immediatamente il ricordo di un disastro come la talidomide. Negli anni '50, la commercializzazione di questo farmaco, prima come antinfluenzale e poi come sonnifero, particolar-

mente indicato in gravidanza, determinò un terribile disastro: oltre 5000 bambini nacquero con una malformazione sconosciuta, la focomelia, detta così perché gli arti dei bambini, deformati, sembravano le pinne delle foche.

Pochi però conoscono la storia completa di questo farmaco (vedere box a pag. 114), che oggi ritorna sul mercato con nuove e dimostrate indicazioni, accompagnato da un programma di prevenzione dei rischi estremamente severo.

La storia della talidomide insegna molte cose. Insegna quanto sia importante che ci sia un investimento della sanità pubblica sulla sicurezza dei farmaci, insegna a chi lavora nella valutazione dell'efficacia e sicurezza dei farmaci che la propria indipendenza e il proprio spirito critico possono essere di enorme utilità per la salute delle persone, insegna che sui farmaci non basta l'autoregolamentazione del mercato. **bif**

A proposito di...

Publicità

Il 17 ottobre 2007 l'AIFA segnalava all'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato e alla società Danone, titolare del prodotto alimentare di libera vendita "**Danacol**", la scorrettezza del messaggio promozionale che compariva sul sito www.danacol.it. L'ampia campagna pubblicitaria promossa dalla società Danone trasmetteva un messaggio ingannevole che induceva il consumatore a ritenere che bevendo il prodotto in questione fosse possibile ridurre efficacemente l'eccesso di

colesterolo. Con provvedimento emesso in data **29 aprile 2009**, l'Autorità comminava alla Danone una sanzione pecuniaria di 250.000 €. La principale motivazione che ha portato alla contravvenzione è stata la pretesa – da parte della società titolare di Danacol – di risolvere un problema complesso come l'ipercolesterolemia, che rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare, con la semplice assunzione di un prodotto alimentare "dall'efficacia limitata e parziale". •