

Gli ostacoli da superare nella ricerca clinica sui farmaci e le ragioni a sostegno della ricerca indipendente

di Giuseppe Traversa

1. Premessa

Negli ultimi decenni, in tutti i paesi sviluppati, la vita media si è allungata in maniera straordinaria. Nel 1960 la speranza di vita alla nascita in Italia era di 67 anni per gli uomini e di 72 per le donne (Ocse 1990). Oggi, a distanza di circa 50 anni si sono guadagnati in media 12 anni, e si sono raggiunti i 79 anni per gli uomini e 84 per le donne (Istat 2009). E' da rimarcare che la riduzione della mortalità ha riguardato tutte le classi di età: dai neonati ai grandi anziani. Ancora, l'aumento della vita media, anche nella popolazione anziana ha riguardato innanzitutto anni vissuti in condizioni di autosufficienza e non di dipendenza.

Sono diverse le condizioni che hanno reso possibile questo processo. Fra queste, la ricerca clinica sui farmaci ha contribuito in maniera determinante al progresso delle conoscenze e al miglioramento dei trattamenti disponibili. Se si considera la principale causa di morte, le malattie cardiovascolari, si stima che una quota compresa fra il 30 e il 50% della riduzione di mortalità che si è osservata a livello internazionale sia da attribuire ai trattamenti medici. Di questi circa la metà potrebbe essere da attribuire alla disponibilità di terapie farmacologiche (Ford 2007; Unal 2004).

Nonostante questo apporto, intorno alla ricerca farmacologica si è sviluppato un grande dibattito con punti di vista anche notevolmente differenziati. Numerosi autori addebitano alle aziende farmaceutiche un orientamento della ricerca clinica troppo rispondente alle esigenze di profitto e poco interessato a rispondere ai reali bisogni dei pazienti (Angell 2008; Garattini 2009; Chalmers 2009). Da questa critica non sono esentate le agenzie regolatorie. Ad esempio, dopo il ritiro dal commercio nel 2004 di un anti-infiammatorio non steroideo da poco immesso in commercio, il rofecoxib (Viox[®]), alla Food and Drug Administration (FDA) è stato imputato di non tutelare a sufficienza la salute dei cittadini (Ray 2006). I farmaci sarebbero immessi in commercio troppo presto, sulla base di studi clinici troppo brevi e che coinvolgono un numero troppo limitato e selezionato di pazienti. La conseguenza è che al momento dell'immissione in commercio si dispone di informazioni spesso limitate sulla sicurezza e sugli effetti a lungo termine.

Dal punto di vista delle aziende farmaceutiche viene descritta una produttività decrescente degli investimenti in ricerca e sviluppo delle aziende farmaceutiche (Booth 2004). Il numero di nuovi farmaci approvato dall'FDA aveva raggiunto nel 2002, con 17 nuove molecole, il livello minimo del decennio precedente (Kola 2004). A questo si associa una difficoltà di predire con sufficiente affidabilità se e per quali farmaci il ritorno commerciale sarà sufficiente a coprire gli investimenti effettuati in ricerca. Una possibile via di uscita sarebbe da ricercare in un maggiore sostegno della ricerca, profit e non, e in modalità più rapide di approvazione dei farmaci, in base ad analisi di efficacia su indicatori surrogati e a modalità di sorveglianza post marketing.

Nella parte che segue, dopo avere descritto i principali problemi che si trova ad affrontare la ricerca clinica sui farmaci, e avere discusso i punti di vista in conflitto nel processo di approvazione dei farmaci, verranno analizzati i possibili interventi di stimolo della ricerca clinica, con particolare attenzione al ruolo della ricerca indipendente.

2. Le critiche al sistema attuale di ricerca clinica

L'incremento del numero di sperimentazioni cliniche si accompagna a una insoddisfazione sulla qualità degli studi condotti. Le principali critiche riguardano la mancata inclusione nelle sperimentazioni dei pazienti più complicati (ad es., grandi anziani e/o con polipatologie); il frequente ricorso a esiti surrogati al posto di esiti di rilievo in termini di morbosità-mortalità e di qualità della vita, e la conduzione di studi di durata relativamente breve non in grado di cogliere esiti a distanza; l'eccessivo utilizzo di confronti che non sono in grado di stabilire il valore terapeutico aggiuntivo delle nuove terapie rispetto a ciò che è già disponibile. A queste critiche, che sono più inerenti a caratteristiche interne agli studi, se ne aggiungono altre di carattere più generale, quali la difficoltà di tenere conto delle priorità di ricerca espresse da pazienti e clinici, e la pubblicazione solo di una parte dei risultati degli studi condotti (Chalmers 2009; Tallon 2000).

Il tipo di selezione dei pazienti che vengono inclusi nelle sperimentazioni ha un impatto importante sull'applicabilità delle conoscenze ottenute da uno studio all'interno della pratica medica. Con l'obiettivo di verificare la natura dei criteri di esclusione applicati nelle sperimentazioni, è stato rivisto un campione di 283 RCT pubblicati su riviste mediche generaliste nel periodo 1994-2006 (Van Spall 2007). Nell'84% degli articoli era presente almeno un criterio di esclusione non adeguatamente giustificato. In particolare, non erano sufficientemente giustificate le ragioni dell'esclusione di soggetti di età inferiore a 16 anni (nel 60% dei casi), di età superiore a 65 anni (nel 38%), con comorbidità mediche non specificate (nel 31%) e in terapia farmacologica concomitante (nel 54%). Un dato positivo è rappresentato dal fatto che nel tempo si osserva un miglioramento: sul complesso dei criteri di esclusione la proporzione di criteri poco giustificati è passata da 37% nel periodo 1994-1998 al 26% nel periodo 1999-2005.

Le ragioni che spingono all'adozione di criteri di selezione relativamente rigidi sono chiare: si aumenta la fattibilità e la validità interna delle sperimentazioni. Tuttavia, esclusioni ingiustificate possono ridurre la trasferibilità dei risultati. Quello che a prima vista può apparire come una tutela di persone più "fragili", si traduce in minori informazioni proprio dove ce ne sarebbe maggiore bisogno. Non solo oltre il 60% delle dosi di farmaci consumate si concentra nella popolazione di ultrasessantacinquenni, ma questi pazienti sono frequentemente affetti da polipatologie e quindi in terapia con diversi farmaci (Gruppo di lavoro OsMed 2009).

Un secondo gruppo di limiti dell'attuale ricerca clinica è rappresentato dalla scelta frequente di esiti surrogati in sostituzione o in aggiunta agli esiti più rilevanti. Il vantaggio è rappresentato dal fatto che gli esiti surrogati sono più frequenti e quindi rendono più rapida la conduzione di uno studio. Lo svantaggio è che l'inclusione di esiti di minore gravità conduce a una sovrastima dell'efficacia dei trattamenti. In una revisione sistematica condotta in ambito cardiovascolare è stata indagata la relazione fra gravità dell'esito utilizzato e stima di efficacia (Ferreira-Gonzalez 2007). La stima della riduzione del rischio è stata mediamente dell'8% quando l'esito considerato era il decesso, mentre saliva al 33% per esiti di minore gravità per i pazienti (ad es., un'angina o un'aritmia che non richiedono ospedalizzazione, oppure il ricovero per una procedura di rivascolarizzazione coronarica) (Ferreira-Gonzalez 2007). In casi estremi si può anche arrivare a dimostrazioni di efficacia sulla base di esiti surrogati che vengono successivamente contraddette quando si passa a esiti clinicamente rilevanti.

Un terzo gruppo riguarda le stesse domande che diventano oggetto di uno studio clinico. Può avvenire che per mancanza di un sufficiente interesse commerciale, o a causa di conflitti di interesse, alcuni temi di interesse per pazienti e medici siano trascurati. Si pensi all'utilità dei confronti fra farmaci finalizzati a definire l'efficacia relativa, oppure dei confronti che includono, insieme ai farmaci, strategie non farmacologiche. E' evidente l'interesse di coloro che devono orientarsi fra le numerose opzioni terapeutiche disponibili – siano essi pazienti o medici – ma nel contempo è chiaro l'elevato rischio commerciale che può derivare da risultati negativi. Chalmers e

Glasziou citano in un recente articolo un caso emblematico. Le priorità di ricerca per pazienti con osteoartrite del ginocchio e per i medici che devono curarli sono rappresentate da valutazioni rigorose del ruolo di fisioterapia e chirurgia, e da analisi delle strategie formative e di “coping” con la malattia. Solo il 9% dei pazienti desidera più ricerche sui farmaci, mentre oltre l’80% delle sperimentazioni cliniche condotte su questi pazienti sono invece finalizzate alla valutazione di farmaci (Chalmers 2009; Tallon 2000).

Il risultato finale dei limiti esposti è che l’incremento del numero di pubblicazioni scientifiche non sembra tradursi in linee guida cliniche maggiormente basate su evidenze scientifiche solide. In una revisione delle linee guida emanate dall’American College of Cardiology è stato valutato il livello di evidenza scientifica alla base delle raccomandazioni diffuse in oltre 20 anni di attività (Tricoci 2009). Su 16 linee guida attive nel 2008, e un totale di 2711 raccomandazioni per le quali era esplicitato il livello di evidenza, è emerso che solo per 314 il livello di evidenza è di classe A (derivante da più sperimentazioni cliniche o da meta-analisi di studi sperimentali). La maggior parte delle rimanenti (1246 raccomandazioni) erano di classe C, ovvero basate sull’opinione di esperti, o sull’evidenza derivante da serie di casi, o sulla pratica corrente. La conclusione degli autori è che l’incremento del numero di raccomandazioni basate su livelli bassi di evidenza testimonia che “il sistema attuale di ricerca è inadeguato a soddisfare i bisogni di informazione di medici e pazienti per determinare i benefici e i rischi di farmaci, dispositivi medici e procedure”.

3. Approvazione dei nuovi farmaci

Il conflitto fra rapidità di registrazione e approfondimento nella valutazione del profilo beneficio-rischio.

Una delle evoluzioni alle quali si sta assistendo per i nuovi farmaci è l’intento di abbreviare i tempi delle procedure preregistrative. L’idea di fondo sarebbe quella di non ritardare l’immissione di farmaci innovativi, tenuto conto che molte informazioni potrebbero essere acquisite dopo la commercializzazione, attraverso un piano di studi predefinito. In definitiva, le conoscenze di efficacia e di sicurezza non possono comunque essere esaurienti prima dell’immissione in commercio di un farmaco, ma si completano solo nel tempo, anche in base ai dati derivanti dall’uso nella popolazione.

E’ evidente il potenziale conflitto fra due obiettivi: quello di avere al più presto a disposizione farmaci efficaci e quello di assicurare ai pazienti, e ai medici, che le informazioni disponibili al momento dell’immissione in commercio sono sufficientemente solide per poter concludere che i benefici superano i rischi. Per coloro che propongono l’accorciamento dei tempi per la registrazione dei nuovi farmaci - innanzitutto le aziende farmaceutiche - l’obiettivo può essere perseguito riducendo gli ostacoli da superare per l’approvazione.

Le principali cause dei lunghi tempi di approvazione di un farmaco sono rappresentate dal numero dei pazienti da includere negli studi clinici e dalla durata del follow up. Il fatto è che la definizione di questi fattori dipende essenzialmente dall’accumularsi degli eventi che si intende curare e dall’efficacia del nuovo farmaco: più sono frequenti gli eventi, e/o maggiore è l’efficacia del trattamento, più è possibile ridurre la durata degli studi e il numero di pazienti coinvolti. L’escamotage più semplice per incrementare il numero di eventi attesi è quello di concentrare l’attenzione su indicatori surrogati di efficacia, così come oggi avviene all’interno degli studi di fase II (Eventuale Tabella su fase I, II, III, e IV). Tuttavia, l’uso sempre più massiccio di biomarker, ovvero di indicatori biologici che possono essere utilizzati per la diagnosi di una malattia, per predirne la prognosi, per individuare coloro che hanno maggiori probabilità a priori di rispondere o

meno a una terapia, o infine come indicatori surrogati di risposta clinica, va visto come un contributo aggiuntivo ma non alternativo a studi ben condotti e con esiti clinici rilevanti.

In alcuni casi – si pensi alla conta dei CD4 nella valutazione dell'efficacia dei farmaci anti-Aids – l'indicatore surrogato prescelto può rappresentare un predittore accurato dell'efficacia a lungo termine della terapia. Sfortunatamente, non in tutti i casi gli indicatori surrogati predicono adeguatamente gli esiti clinici e, ciò che è maggiormente preoccupante, non lo si sa in anticipo.

Addirittura, indicatori surrogati che sono risultati affidabili con alcuni farmaci, possono non esserlo con altri, in particolare quando vengano a modificarsi caratteristiche chimiche e di meccanismo d'azione. Come esempio, si consideri la controversia connessa a un farmaco antidiabetico, il rosiglitazone, che come tutti i nuovi farmaci di questa categoria è stato registrato sulla base dell'effetto di riduzione dell'HbA1c, un marker di controllo glicemico. Una meta-analisi degli esiti clinici degli studi sul rosiglitazone ha suggerito che questo farmaco potrebbe aumentare il rischio di infarti del miocardio e di decessi per cause cardiovascolari, e cioè proprio di alcuni degli esiti negativi che si cerca di evitare attraverso la terapia con antidiabetici (Nissen 2007).

Situazioni di questo tipo non devono sorprendere. Un farmaco che agisce con meccanismi di azione differenti rispetto a quelli che lo precedono all'interno di una categoria terapeutica, oltre all'effetto sul marker di interesse produce altri effetti che non sono colti dal marker stesso. Si spiegano anche in questo modo gli interventi che già oggi conducono al ritiro dei farmaci, o a restrizioni d'uso, dopo la commercializzazione.

In sintesi, un maggiore affidamento su indicatori surrogati di efficacia porterebbe a un'approvazione anticipata dei farmaci, in base sostanzialmente a risultati simili a quelli oggi disponibili al termine degli studi di fase II. L'approfondimento circa gli effetti sugli esiti clinici più rilevanti per i pazienti verrebbe rimandato a dopo la commercializzazione. Ciò equivarrebbe ad autorizzare nella pratica clinica anche i farmaci che attualmente appaiono abbastanza promettenti per iniziare una fase III, salvo poi essere scartati proprio sulla base dei risultati di questi studi (Eichler 2008). Non si tratta di numeri trascurabili: circa il 45% i farmaci che approdano alla fase III non raggiungono l'immissione in commercio (Kola 2004). E' chiaro che tutti questi farmaci dovrebbero comunque essere ritirati a causa di un profilo beneficio-rischio negativo.

Anche non volendo considerare i possibili danni per la salute, un simile numero di farmaci da ritirare comporterebbe una irrimediabile perdita di fiducia da parte dei cittadini nei confronti del sistema registrativo. Inoltre, non è affatto scontato che sia possibile ottenere, dopo l'immissione in commercio, un livello di informazioni simile a quello derivante dalle sperimentazioni cliniche preregistrative di fase III. La commercializzazione di un farmaco potrebbe rendere impossibile la conduzione degli studi necessari ad acquisire i nuovi dati richiesti dalle agenzie regolatorie. In presenza di un'approvazione precoce ci si può attendere una minore disponibilità da parte dei pazienti a fare parte di una sperimentazione nella quale magari la metà dei partecipanti potrebbe non ricevere il farmaco che viene considerato come standard di terapia (e che un paziente riceverebbe se non entrasse nella sperimentazione).

Sarebbe preferibile spostare l'attenzione da richieste di rendere il processo di approvazione sempre più rapido, o fondato su valutazioni di indicatori surrogati. E' stato autorevolmente sostenuto che "governi e consumatori desiderano premiare i farmaci realmente innovativi, e/o quelli che si differenziano realmente dagli altri e che sono mirati a curare un bisogno medico ancora insoddisfatto" (Kola 2004). In fondo, medici e pazienti sono abbastanza indifferenti di fronte a un farmaco che funziona in base a un nuovo meccanismo d'azione. Ciò che interessa davvero è se c'è un miglioramento clinico rispetto alle terapie esistenti.

Un'eccezione: il “conditional approval”.

Tutte le decisioni, comprese quelle relative all'approvazione per l'immissione in commercio di un farmaco, sono assunte in condizioni di incertezza. E' del tutto razionale modulare il livello di rischio che siamo disposti a correre nel sottoporci a una nuova terapia in relazione alla gravità della condizione clinica e ai benefici potenziali di un nuovo intervento.

Già oggi sono previsti meccanismi per consentire l'accesso precoce a terapie farmacologiche nel caso in cui il farmaco consenta di dare una risposta a un bisogno di cura in precedenza non soddisfatto. Si tratta di situazioni che sono identificate come “conditional approval” da parte dell'Emea e come “accelerated approval” da parte dell'FDA. In entrambi i casi, il maggiore livello di incertezza che si deve accettare, la consapevolezza di informazioni incomplete del profilo beneficio-rischio, sono compensate dalla gravità della condizione clinica da trattare e dall'assenza di alternative terapeutiche. Situazioni di questo tipo sono relativamente più frequenti nel caso delle malattie rare, dove proprio a causa delle rarità della condizione in studio può essere complicato produrre risultati solidi in tempi brevi. Rimane comunque la necessità per l'azienda produttrice del farmaco di rendere disponibile in tempi ragionevoli i risultati di studi clinici che consentano di rispondere in maniera più completa ai quesiti rimasti aperti al momento dell'autorizzazione.

Una situazione in parte sovrapponibile per quanto riguarda le incertezze al momento della commercializzazione di un farmaco, sebbene relativa a registrazioni “piene”, è quella che porta alla prescrizione all'azienda farmaceutica di condurre approfondimenti aggiuntivi, i cosiddetti post-marketing commitment. Nonostante un profilo beneficio-rischio complessivamente positivo, potrebbero non essere chiari i vantaggi attesi in specifici sottogruppi di pazienti, ad esempio più anziani o che presentino alcune patologie concomitanti. Ancora, una condizione di incompletezza delle informazioni disponibili è da considerarsi attesa per quanto riguarda la sicurezza dei farmaci, soprattutto per le reazioni avverse più rare.

Un problema da considerare è quello della limitata aderenza delle aziende farmaceutiche alle richieste delle agenzie regolatorie. Ci si può trovare in situazioni nelle quali anche a distanza di parecchi anni dall'assegnazione dei commitment non sono disponibili risultati, e talvolta neppure l'avvio degli studi (Avorn 2007). Questa critica è stata in parte contestata dall'FDA, secondo la quale è necessario considerare un intervallo di tempo più ampio prima di poter affermare che non ci sia compliance con i commitment (FDA 2004). Va comunque sottolineato come non sia di per sé necessaria una mancanza di volontà da parte delle aziende. E' sufficiente, come accennato in precedenza a proposito di approvazioni in base ad esiti surrogati, che i potenziali pazienti non considerino più nel loro interesse fare parte di uno studio quando se ne possa fare a meno per ricevere comunque il farmaco.

In queste situazioni può diventare estremamente problematico assumere decisioni regolatorie. Sarebbe incomprensibile per i pazienti che un farmaco venga rimosso dal commercio in assenza di nuovi dati sfavorevoli. Nel contempo, l'assolvimento dei commitment ai quali era legata l'approvazione del farmaco dovrebbe rappresentare proprio una condizione per il mantenimento in commercio.

4. L'importanza di promuovere la ricerca clinica

Il sostegno alla ricerca profit

Così come per altri settori della produzione, il livello di investimenti potrebbe essere, a causa dei limitati interessi commerciali, insufficiente per rispondere adeguatamente ai bisogni dei cittadini. Le circostanze più frequenti fanno riferimento al tipo di trattamenti e/o alla popolazione di pazienti in studio. Per quanto riguarda gli interventi terapeutici, si pensi alla ricerca sui farmaci con

brevetto scaduto, sugli esiti di interesse clinico o che richiedono un follow up a lungo termine, e agli studi comparativi (inclusi i confronti con gli interventi non farmacologici). Per quanto riguarda le popolazioni, si pensi al caso dei soggetti la cui inclusione in un RCT sia considerata a maggior rischio (ad es., neonati, donne in gravidanza, grandi anziani affetti da patologie concomitanti), e ai pazienti affetti da patologie a bassa prevalenza, inclusi i sottogruppi di pazienti non responder alle terapie efficaci.

Un caso limite di discrepanza fra bisogni dei pazienti e tipo di ricerca condotta è rappresentato dalla ricerca nel settore delle malattie rare. Si tratta di malattie o condizioni che all'interno dell'UE presentano una prevalenza inferiore a 5 casi per 10.000 abitanti. I pazienti affetti da malattie rare, oltre a presentare una condizione di norma meno studiata a causa della bassa prevalenza, condividono anche tutte le altre limitazioni esposte a proposito degli interventi terapeutici, con la conseguente prospettiva di limitati ritorni commerciali per le aziende farmaceutiche.

In queste situazioni, nelle quali l'investimento privato è insufficiente a rispondere ai bisogni, è giustificato un intervento pubblico. La forma di gran lunga più praticata si basa sullo stimolo alle aziende private: legislazione ad hoc, incentivi fiscali e finanziamenti pubblici diretti, rappresentano le modalità attraverso le quali è perseguita la promozione della ricerca nel settore delle malattie rare.

Con lo scopo di stimolare gli investimenti in ricerca in questo settore sono stati adottati interventi pubblici, dapprima negli USA, a partire dal 1983, e successivamente nella UE, a partire dal 2000. Negli Usa la legislazione ad hoc ha previsto incentivi fiscali e finanziamenti pubblici diretti allo sviluppo di progetti, oltre ad agevolazioni quali la consulenza scientifica nella predisposizione dei protocolli di ricerca, la riduzione delle tariffe per la registrazione dei farmaci, e una maggiore tutela brevettuale.

I risultati raggiunti negli Usa mostrano un incremento del numero di farmaci per il trattamento delle malattie rare (farmaci orfani) decisamente superiore rispetto al periodo precedente l'adozione della legislazione ad hoc (Haffner, 2006). Fra il 1983 e il 2007 sono state "designati" (cioè considerati di potenziale interesse) 1793 sostanze, delle quali 322 sono state commercializzate (Seoane-Vazquez 2008).

La legislazione europea prevede un modello di interventi sostanzialmente sovrapponibile a quello messo a punto negli USA. In particolare, è assicurata: assistenza gratuita nella definizione dei protocolli nella fase di sviluppo dei farmaci orfani; 10 anni di esclusività di mercato (si contrasta così l'ingresso di me-too drug); tariffe ridotte nella fase di autorizzazione all'immissione in commercio. Fino al 2008 hanno ricevuto la designazione di farmaco orfano 569 sostanze e di queste 50 sono state approvate dall'Emea (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/56357508en.pdf>).

L'importanza di promuovere la ricerca clinica indipendente.

La legislazione adottata nel caso delle malattie rare suggerisce che è possibile promuovere investimenti privati in grado di produrre risultati positivi. Questi indispensabili interventi di sostegno non sono in grado, tuttavia, di rispondere a tutte le domande inevase e per le quali potrebbero essere avviati già oggi studi appropriati. Spesso si ritiene che le ragioni vadano cercate nella presenza di conflitti di interesse, con le conseguenti distorsioni nel disegno degli studi, e/o nell'analisi dei dati, e/o nelle strategie di pubblicazione. Spesso, tuttavia, manca semplicemente un interesse sufficiente: pur in presenza di incentivi pubblici è assente un adeguato investimento privato.

Si pensi ad alcune malattie ultrarare, come il caso dell'ADA-SCID (una rarissima forma di immunodeficienza congenita), per la quale nonostante la pubblicazione di risultati molto promettenti di studi di fase I-II (Aiuti 2009), non è chiaro se vi sia un interesse a procedere con la cosiddetta ingegnerizzazione del farmaco. Ancora, è attesa una mancanza di interesse commerciale se si intende valutare il contributo aggiuntivo di un farmaco all'interno di una strategia terapeutica complessiva, soprattutto se nella strategia terapeutica è incluso il confronto con strategie non farmacologiche.

La necessità di disporre di informazioni comparative in grado di identificare che cosa funziona per i pazienti, e in quali circostanze, ha motivato la decisione del Presidente Obama di investire 1,1 milioni di dollari nella Comparative Effectiveness Research (CER). Il rationale è chiaro: in mancanza di confronti fra le diverse opzioni di intervento disponibili, le decisioni di medici e pazienti non saranno adeguatamente informate. La conseguenza è una grande variabilità dei comportamenti, scelte di trattamento non ottimali per la salute e spreco di risorse.

Su indicazione del Congresso Usa l'Institute of Medicine (IOM) è stato incaricato di suggerire una lista di priorità (Institute of Medicine 2009). Il risultato è stata la proposizione di 100 temi di ricerca per un vasto range di malattie e popolazioni di pazienti, modelli di assistenza, metodi di ricerca. La parola comune alle 100 proposte è "Compare ...", cioè appunto confrontare diverse opzioni per capire quale sia la migliore. Nel caso dei temi riferibili anche a trattamenti farmacologici le proposte dell'IOM non si limitano ai farmaci e i confronti includono anche strategie terapeutiche non farmacologiche.

Anche solo scorrendo rapidamente i 100 temi di ricerca ci si rende conto del limitato o assente interesse commerciale delle proposte. In questo senso è importante evitare qualunque improduttiva contrapposizione fra la ricerca indipendente e quella finalizzata a un ritorno commerciale. Non dovrebbe esserci contrasto sugli ambiti di ricerca (tranne i veri casi di conflitto di interesse) e neppure sulla conduzione degli studi. Tutti gli studi, infatti, dovrebbero porsi obiettivi rilevanti e mirare a aggiungere nuove conoscenze rispetto a quelle disponibili e, inoltre, dovrebbero essere condotti in modo da tutelare la salute dei soggetti coinvolti e da garantire la qualità dei dati raccolti e delle analisi statistiche/epidemiologiche effettuate.

Di più, ci sono almeno due ricadute positive della ricerca indipendente sulla ricerca profit. La prima è rappresentata dalla diffusione di competenze – dalla stesura del protocollo agli aspetti organizzativi, all'analisi dei dati – e dalla promozione di un contesto nel quale aumenta la disponibilità di interlocutori qualificati anche per gli studi profit. La seconda è rappresentata dalla creazione e/o dal consolidamento delle reti di ricerca. Questo vale in particolare nel campo delle malattie rare, dove talvolta tutti i centri italiani impegnati nel trattamento di alcune condizioni sono parte della rete, ma riguarda anche patologie più frequenti che sono quasi sempre indagate in studi multicentrici.

Il programma dell'Aifa per il sostegno della ricerca clinica sui farmaci

Un esempio di promozione della ricerca indipendente che può essere considerato innovativo anche nel panorama internazionale è quello adottato dall'Aifa. Attraverso un fondo alimentato con un contributo delle aziende farmaceutiche pari al 5% delle spese di promozione nei confronti dei medici, l'Aifa ha completato, a partire dal 2005, quattro bandi rivolti a ricercatori operanti in strutture pubbliche o non profit. Con il sostegno dell'attività di una commissione scientifica, la Commissione Ricerca e Sviluppo (CRS), e di un ufficio scientifico interno, sono stati individuati i temi di ricerca da inserire nel bando, sono state definite procedure rigorose di valutazione dei progetti e sono state messe in atto regole per verificare che il finanziamento fosse seguito dal corretto avanzamento degli studi.

Nell'individuazione dei temi di ricerca messi a bando l'attenzione si è concentrata su argomenti per i quali sono necessari nuovi studi, e dai cui risultati sono attesi effetti sulla pratica clinica e sull'attività regolatoria dell'AIFA. La scelta è stata quella di seguire un comportamento pragmatico, individuando quelle aree e quei temi nei quali il finanziamento pubblico deve sopperire ad una mancanza di interesse e priorità delle aziende farmaceutiche.

Il meccanismo di selezione dei progetti è stato svolto sulla base dei criteri adottati dalle principali istituzioni che finanziano la ricerca a livello internazionale ed è stato articolato in due fasi distinte. La prima, svolta dalla CRS sulla base di lettere di intenti; la seconda da study session indipendenti composte da esperti stranieri e italiani (differenti dai componenti della CRS). Dopo l'approvazione per il finanziamento sono state messe in atto iniziative tese a favorire il lavoro dei ricercatori e a verificare le modalità di conduzione degli studi.

Nei primi tre bandi l'AIFA ha finanziato, con circa 78 milioni di euro, 151 progetti distribuiti in tre aree di ricerca che riguardano i farmaci orfani per le malattie rare (area 1), il confronto tra farmaci e strategie terapeutiche (area 2), e la farmacovigilanza e appropriatezza (area 3). Il numero maggiore di studi in corso si osserva nell'area 1, (64 studi finanziati, 42%). All'interno dei bandi AIFA è presente un'attenzione particolare alle popolazioni fragili (bambini, donne in gravidanza, anziani). Nel complesso, 115 studi dei 151 studi finanziati (76%) ne prevedono l'inclusione; in particolare, 34 (22.5%) sono dedicati alla popolazione pediatrica (da 0 a 18 anni).

Anche se i primi risultati dei progetti finanziati nel bando 2005 sono attesi solo nei prossimi mesi, il contributo in termini di studi multicentrici, la molteplicità delle tematiche affrontate con i progetti finanziati, il coinvolgimento della totalità delle regioni italiane con il crescente coinvolgimento anche di regioni solitamente meno coinvolte nella ricerca pubblica, sembrano in grado di fornire un contributo alla ricerca clinica in aree solitamente poco esaminate. L'esperienza sin qui accumulata è positiva e mostra che questi programmi possono essere realizzati con rigore e trasparenza.

Alcuni requisiti per promuovere la ricerca profit e indipendente: infrastrutture e standard minimi di qualità; trasparenza e merito; continuità degli interventi.

Insieme ai finanziamenti e a una legislazione a sostegno alla ricerca clinica, profit e indipendente, sono necessari alcuni requisiti per massimizzare i risultati attesi. I principali sono rappresentati dal potenziamento delle infrastrutture a sostegno della ricerca, da un sistema di gestione dei fondi trasparente nel quale la valutazione di merito faccia premio sulla burocrazia, e dalla garanzia di continuità negli interventi intrapresi.

Per quanto riguarda le infrastrutture, è importante ricordare che i risultati della ricerca clinica sono solo in minima parte da attribuire alle intuizioni di un ricercatore o di un clinico. Per affrontare in modo adeguato uno studio clinico serve un'organizzazione in grado di garantire standard minimi per l'insieme delle attività che vanno dalla stesura di un protocollo di ricerca, al coordinamento dei centri clinici partecipanti in uno studio multicentrico, all'interazione con i comitati etici al rispetto delle Good Clinical Practice (GCP) nella conduzione degli studi, alla garanzia che i dati raccolti siano validi e analizzati in modo competente, fino alla pubblicazione completa dei risultati ottenuti (Zon 2008; McJoynt 2009).

La garanzia del rispetto di standard minimi può essere perseguita a livello di istituzione e/o di associazioni scientifiche, attraverso la creazione di unità interdisciplinari di ricerca clinica. Lo scopo è quello di aiutare i singoli clinici e ricercatori nel fare fronte agli aspetti organizzativi indispensabili alla conduzione di uno studio, senza dover replicare un'unità di ricerca clinica per ciascuno studio. Solo per citare due esempi nei quali un'associazione scientifica si è dotata di una struttura di sostegno alla ricerca in grado di garantire standard di qualità internazionali, si consideri

il caso dell'Associazione dei medici cardiologi (Anmco) e del Gruppo italiano per lo studio delle malattie ematologiche (Gimema).

Nell'affermare l'importanza di una struttura organizzativa quale requisito per la conduzione di un'attività di ricerca clinica si deve anche tenere conto che una parte dell'attività attualmente necessaria per la conduzione degli studi viene considerata un'inutile aggravio burocratico. Sono diverse le voci critiche che hanno denunciato la trasformazione di una giusta esigenza – la necessità di tutelare la sicurezza dei pazienti che partecipano alle sperimentazioni e la qualità dei dati raccolti – in una serie di adempimenti burocratici che sono di ostacolo alla ricerca clinica, e soprattutto di quella indipendente a causa del conseguente aumento dei costi (Grimes 2006; Stewart 2008).

L'importanza di una struttura di qualità a sostegno della ricerca clinica non è solo un'esigenza per i ricercatori che conducono gli studi. Anche a livello nazionale servono una (o più) strutture dotate di forte competenza tecnica in grado di gestire i programmi di sostegno alla ricerca clinica e di svolgere un'opera consulenza al servizio dei ricercatori. Sarebbe anche questo un modo per spostare l'enfasi da modalità di gestione relativamente poco trasparenti e fortemente ispirate dal rispetto di regole burocratiche, ad altre nelle quali l'attenzione prevalente è sul rispetto delle valutazioni di merito e sulla garanzia di trasparenza.

Violazione dei criteri di merito e assenza di trasparenza sono due grandi carenze tipicamente invocate a proposito dei mali della ricerca in Italia, ma non sono le uniche. Anche ritardi irragionevoli nella gestione dei finanziamenti, insieme alla mancanza di continuità degli interventi, possono contribuire a svuotare sistemi di valutazione ispirati a merito e trasparenza. Ritardi e mancanza di continuità non rappresentano solo un esempio di inefficienza, ma contribuiscono anche a creare la sensazione che le istituzioni non prendano veramente sul serio l'argomento di cui si occupano. Al contrario, che si tratti del finanziamento di progetti di aziende o di ricercatori pubblici, il rispetto dei tempi e la continuità degli interventi forniscono un segnale di credibilità per tutto il sistema, e accrescono la condivisione degli obiettivi da parte di tutti gli interessati, inclusa l'accettazione di un meccanismo rigoroso di valutazione.

5. Conclusioni

Nonostante i notevoli progressi ottenuti grazie alla ricerca clinica sui farmaci, rimangono grandi bisogni di ricerca che non sono attualmente soddisfatti. Questa discrepanza può essere in parte colmata attraverso programmi pubblici di sostegno alla ricerca clinica, tramite legislazioni ad hoc, sistemi di incentivi e finanziamenti di progetti. L'esperienza di diversi paesi dimostra che i programmi pubblici, si pensi al caso degli interventi a favore dei farmaci orfani per le malattie rare, sono in grado di stimolare la ricerca condotta dalle aziende farmaceutiche. Rimangono tuttavia aree nelle quali, nonostante la presenza di incentivi, continua a essere insufficiente l'interesse commerciale. In questi casi il bisogno di ricerca clinica può essere coperto da programmi di ricerca indipendente, come testimonia l'esperienza condotta dall'Aifa a partire dal 2005. Ricerca profit e indipendente non devono essere considerate in contrasto: tutti gli studi, infatti, dovrebbero mirare a aggiungere nuove conoscenze rispetto a quelle disponibili, ed essere condotti in modo da tutelare la salute dei soggetti coinvolti e da garantire l'affidabilità dei risultati. Rimane la necessità che l'intero sistema di promozione della ricerca clinica sia ispirato a coniugare la trasparenza e il merito, e che via sia una continuità di interventi e un orizzonte temporale tali da rendere credibili gli obiettivi perseguiti.

6. Bibliografia

- Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 2009;360:447-58.
- Angell M. Industry-sponsored clinical research: a broken system. *Jama* 2008;300:1069-71.
- Avorn J. Paying for drug approvals - Who's using whom? *N Engl J Med* 2007;356:1697-700.
- Booth B, Zimmel R. Prospects for productivity. *Nature Rev Drug Discov* 2004;3:451-6.
- Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-9.
- Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nature Rev Drug Discov* 2008;7:818-26.
- Emea. <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/56357508en.pdf>> Emea web site (ultimo accesso luglio 2009).
- FDA. Report on the performance of drug and biologics firms in conducting postmarketing commitment studies. Docket No. 2003N-0170. FDA 2004 web site, <<http://www.fda.gov/cber/pstmrkt/pstmrkperf0304.htm>>.
- Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Heels-Ansdell D et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. doi:10.1136/bmj.39136.682083.AE
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388-98.
- Garattini S, Chalmers I. Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ* 2009;338:804-6.
- Grimes DA, Hubacher D, Nanda K, Schulz KF, Moher D, Altman DG. The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. *Lancet* 2005;366:172-4.
- Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2008. Roma: Il Pensiero scientifico editore, 2009.
- Haffner M. Adopting orphan drugs - Two dozen years of treating rare diseases. *N Engl J Med* 2006;354:445-7.
- Institute of Medicine. Initial national priorities for comparative effectiveness research. Washington, DC: Institute of Medicine, 2009.
- Istat. <http://demo.istat.it/altridati/indicatori/2008/Tab_5.pdf> (ultimo accesso luglio 2009).
- Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Rev Drug Discov* 2004;3:711-5.
- McJoynt TA, Hirzallah MA, Satele DV, Pitzen JH, Alberts SR, Rajkumar SV. Building a protocol expressway: the case of Mayo clinic cancer center. *J Clin Oncol* 2009;27:3855-
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457–71.
- OECD. Health care system in transition: the search for efficiency. OECD Social policy studies No. 7. Paris 2000.
- Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation — Beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med* 2006;354:194-201.
- Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Szeinbach SL, Visaria J. Incentives for orphan drug research and development in the United States. *OJRD* 2008; doi 10.1186/1750-1172-3-33.
- Stewart P, Stears A, Tomlinson JW, Brown MJ. Regulation – The real threat to clinical research. *BMJ* 2008;337:1085-7.



Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355,2037–40.

Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *Jama* 2009;301:831-41.

Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales, 1981-2000. *Circulation* 2004;109:1101-7.

Van Spall HGC, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Systematic sampling review published in high-impact general medical journals: a eligibility criteria of randomized controlled trials. *Jama* 2007;297:1233-40.

Zon R, Meropol NJ, Catalano RB, Schilsky RL. American society of clinical oncology statement on minimum standards and exemplary attributes of clinical trial sites. *J Clin Oncol* 26:2562-2567.