

KEY FINDINGS

- Nel 2005 la Foods and Drugs Administration americana ha approvato la commercializzazione di appena 20 nuovi farmaci, rispetto ai 36 del 2004.
- Attualmente, ben il 50 per cento dei prodotti farmaceutici sottoposti a test clinici di Fase 3 su grande scala risultano non abbastanza sicuri o efficaci da poter essere messi in commercio.
- La FDA e le altre autorità regolatorie dovrebbero aiutare le aziende farmaceutiche a "fallire prima", affinché meno risorse vengano sprecate nello sviluppo di farmaci che poi si rivelano non adeguati.
- Molti Stati europei hanno stabilito come priorità quella di attirare nuovi programmi di ricerca e sviluppo in campo bio-farmaceutico: il modo per riuscirci è agire sull'efficienza dei test da parte delle agenzie del farmaco.

Peter J. Pitts è Direttore del Center for Medicine in the Public Interest e precedentemente ha rivestito l'incarico di Associate Commissioner della FDA

Il cammino critico dei nuovi farmaci

Regolazione: la scelta degli Usa, le opportunità per l'Europa

di Peter Pitts

Dopo anni di vibranti proteste perché vi sarebbero troppi nuovi farmaci innovativi immessi sul mercato, ci troviamo davanti ad un fatto sconcertante: sebbene le industrie farmaceutiche abbiano investito nel 2005 somme senza precedenti nello sviluppo di nuovi prodotti, i dati presentati dalla Foods and Drugs Administration (FDA) rivelano che l'anno scorso la FDA ha approvato la commercializzazione di appena 20 nuovi farmaci, rispetto ai 36 del 2004.

Nel corso degli ultimi dieci anni, era accaduto una sola volta che il numero di farmaci approvati dalla FDA fosse inferiore a quello dell'anno precedente. E, piaccia o meno, gli altri Paesi del mondo finiscono sempre con il seguire le orme dell'ente americano.

Secondo Scott Gottlieb, Vicedirettore della FDA per le questioni medico-scientifiche, «ci preoccupa la possibilità che il processo di sviluppo non sappia tenere il passo con le attività di ricerca e di scoperta [di nuovi farmaci]». Queste parole, che giungono proprio quando la EMEA (l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali) sta per decidere quali cauti passi intraprendere in merito alle cosiddette proteine "follow-on" (o "nuovi target", ossia nuove combinazioni, formulazioni o dosaggi di principi attivi noti, da sottoporre a studi clinici), dovrebbero avere una particolare eco nei corridoi delle agenzie normative dell'Unione Europea.

Tutto ciò fa sorgere spontaneamente una domanda: dove sono gli strumenti di sviluppo farmacologico per il Ventunesimo secolo in grado di accelerare il tragitto dal banco di laboratorio all'ar-

madietto dei medicinali dei pazienti? E, cosa ancora più importante, perché non si grida allo scandalo? Perché a Washington e a Bruxelles non ci si chiede "chi ha smarrito il cammino critico?" Dove sono gli articoli indignati sulla "divergenza tra i cammini critici?"¹

Quando venne chiesto a Thomas Edison il segreto del suo successo, egli rispose: «È perché i miei fallimenti sono molto più veloci di quelli degli altri». Pensate ai milioni di dollari che potrebbero essere risparmiati dalle aziende farmaceutiche e dalle autorità se nel processo di approvazione di nuovi farmaci si potessero utilizzare in modo prevedibile dei marcatori biologici discussi e vagliati pubblicamente.

Unendo le rispettive forze, le autorità, l'industria e il mondo della ricerca accademica potrebbero applicare alla produzione dei farmaci le tecniche più moderne e le conoscenze scientifiche d'avanguardia. Insieme potremmo migliorare la standardizzazione e l'auto-

1: Il riferimento è alla cosiddetta "Critical Path Initiative" della FDA, che ha lo scopo di modernizzare le procedure di sviluppo dei prodotti farmaceutici—ossia, il "cammino critico" al fine di rendere più prevedibile ed economico lo sviluppo stesso (NdT)

mazione della ricerca clinica. Insieme potremmo sviluppare protocolli di test clinici più innovativi e metodi analitici di valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci in grado di ridurre i costi. Attualmente, ben il 50 per cento dei prodotti farmaceutici sottoposti a test clinici di Fase 3 su grande scala risultano non abbastanza sicuri o efficaci da poter essere messi in commercio: questo non è certamente un modello sostenibile per il Ventunesimo secolo.

Prendiamo in considerazione le possibili conseguenze, se la FDA aiutasse le aziende farmaceutiche a "fallire prima". I ricercatori della Tufts University stimano che le aziende farmaceutiche investano annualmente almeno 802 milioni di dollari nello sviluppo di nuovi prodotti. Sulla base di questa stima, decisamente prudente, possiamo concludere che:

- Migliorare anche solo del 10 per cento la capacità di prevedere se un farmaco non è in grado di superare i test clinici permetterebbe un risparmio di 100 milioni di dollari nei costi di sviluppo.
- Trasferire il 5 per cento dei fallimenti dei test clinici dalla Fase 3 alla Fase 1 comporterebbe una riduzione dei costi vivi pari a circa 15-20 milioni di dollari.
- Trasferire un quarto dei fallimenti dalla Fase 2 alla Fase 1 permetterebbe di ridurre i costi di circa 12-21 milioni di dollari.

Le attività e le ricerche svolte nell'ambito dell'iniziativa di Critical Path della FDA devono fungere da complemento, e non da alternativa, a quanto stanno già facendo l'industria farmaceutica e le altre autorità normative negli Stati Uniti e nel resto del mondo.

La FDA deve assumere un ruolo organizzativo, proprio perché questo ente è il crocevia internazionale delle attività di ricerca traslativa.

La FDA si trova nella posizione di poter assumere un ruolo importante in queste attività, in quanto dispone di un patrimonio di conoscenze, desunte da settori e ambiti operativi diversi, degli ostacoli incontrati da aziende e prodotti e che fanno sì che i prodotti non riescano a superare le fasi finali dei test clinici.

La FDA, inoltre, dispone delle competenze tecniche in grado di mettere insieme tutti i soggetti interessati alla questione, di stabilire le priorità da assegnare alle attività di ricerca e di associarsi con altri soggetti al fine di svolgere le ricerche più opportune. Ovviamente, le soluzioni dovranno venire dalle fonti in possesso delle competenze maggiori. Per questo potrebbe risultare necessario associarsi con organizzazioni accademiche, con l'industria privata o con altre organizzazioni globali di ricerca traslativa.

L'iniziativa Critical Path della FDA permetterà alle aziende emergenti più innovative di affrontare in modo migliore e più efficiente gli ardui ostacoli che devono superare, mettendole in condizione di competere più efficacemente e su un piede di parità con

gli operatori più grandi e più ricchi del settore. Ciò comporterà un radicale cambiamento della valutazione del rapporto costi-benefici, sia per le aziende emergenti, sia per l'intero settore della sanità pubblica.

Lo strumento più importante è certamente quello rappresentato dalla collaborazione: i responsabili della regolamentazione devono vedere tutti i soggetti interessati alla stregua di partner del sistema sanitario pubblico.

Certamente la FDA potrebbe fare di più per accelerare il progresso nelle cure dei tumori, ma non si può dire che sia rimasta con le mani in mano. Per convincersene è sufficiente prendere in considerazione le attuali iniziative di questo ente miranti a rendere disponibili le terapie più innovative prima e a prezzi inferiori, pur mantenendo un elevato livello di tutela del consumatore.

La FDA ha fatto passi da gigante anche in altri settori:

- Ha ridotto i tempi di sviluppo dei farmaci evitando la ripetizione dei cicli di revisione e verifica delle prove cliniche.
- Ha migliorato le procedure di revisione improntando le verifiche dei prodotti medico-farmaceutici a criteri di qualità.
- Ha favorito l'innovazione nel campo dei prodotti medici chiarendo le incertezze nelle normati-

L'iniziativa Critical Path deve rappresentare un complemento, e non un'alternativa alle attività dell'industria farmaceutica

ve e accrescendo il grado di prevedibilità nello sviluppo dei prodotti.

La FDA si è mostrata disponibile e ha comunicato costantemente con i promotori fin dalle prime fasi del processo di verifica e revisione dei prodotti, come ad esempio:

- Riunioni al termine della Fase 2,
- Riunione preparatoria alla NDA (New Drug Application: domanda di approvazione di un nuovo farmaco),
- Riunione successiva alla domanda di NDA pilotata dalla Divisione Oncologia.

La FDA ha richiesto e approvato esaurienti programmi di sviluppo prima della designazione di "Fast Track" (Corsia Preferenziale), contribuendo a far sì che le prove cliniche siano adeguatamente strutturate:

- Servendosi delle nuove linee-guida di Special Protocol Assessment (Valutazione di Protocollo Speciale), i soggetti che hanno in corso lo sviluppo di un prodotto possono operare ancora più strettamente a contatto con la FDA allo scopo di realizzare studi di Fase 3 prima ancora dell'implementazione, in mood da ottenere tutte le informazioni necessarie
- L'appello da parte della FDA a servirsi della cosiddetta Continuous Marketing Application migliora fin dalle prime fasi dello sviluppo l'accesso dei promotori di nuovi prodotti farmaceutici a indicazioni e commenti relativi a quei farmaci destinati alla cura di malattie gravi o potenzialmente mortali e prevede che sponsor e FDA si accordino per uno scambio continuo e frequente di informazioni scientifiche.

Oltre al frequente scambio di comunicazioni fin dalle prime fasi, il criterio di gestione della qualità applicato dalla FDA alla revisione dei prodotti medici ha agevolato il processo di revisione delle normative in campo medico. Ciò è avvenuto grazie a:

- L'attuazione del Common Technical Document (CTD) e del CTD elettronico (eCTD), che fa ricorso a tecnologia d'avanguardia e si integra con la politica internazionale di sanità pubblica al

fine di offrire un maggior livello di qualità, di omogeneità e di comunicazioni con gli sponsor. Un altro elemento di fondamentale importanza di questo programma consiste nello sviluppo di nuovi farmaci grazie alla realizzazione di linee-guida più chiare per l'approvazione dei prodotti che interessano i settori prioritari (ad esempio, obesità, diabete e oncologia).

- Le linee-guida relative agli Special Protocol Assessment sono state realizzate al fine di aiutare i soggetti che stanno sviluppando un nuovo prodotto a stilare un piano di test clinici di Fase 3 in grado di garantire la raccolta dei dati necessari. Inoltre la FDA opera a stretto contatto con i promotori al fine di verificare e approvare

approfonditi programmi di sviluppo in previsione della designazione di Fast Track e della possibile richiesta di Approvazione Accelerata. Tutto ciò comprende gli studi di conferma di Fase III, ossia uno degli elementi più

volte menzionati come criterio per concedere un'approvazione accelerata.

Nel complesso, queste e altre iniziative mirano ad aiutare la FDA a svolgere la propria missione, ossia a favorire e tutelare la salute dei pazienti riducendo il tempo necessario affinché nuovi prodotti medici (come, ad esempio, il Nexavar) siano immessi sul mercato, permettendo così ai pazienti di avere a disposizione il prima possibile cure efficaci e sicure. Sarebbe quindi opportuno ampliare i termini del memorandum d'intesa concluso dalla FDA con la EMEA in modo da includere ulteriori questioni relative al Critical Path.

Si deve fare di più

Qualcuno ha affermato che una famiglia è un "parlamento di abitudini". Ebbene, la FDA è una famiglia composta da 10.000 individui e, per quanto le loro abitudini possano apparire astruse se osservate dall'esterno, vi è una logica interna che indirizza il suo cammino. Questa logica è rappresentata dalla sua missione: tutelare la salute dei cittadini. Tuttavia, proprio quando la FDA sta per festeggiare il suo centesimo anno di attività, questa missione potrebbe di-

La missione della FDA potrebbe diventare quella di tutelare e al tempo stesso migliorare la salute dei cittadini

ventare quella di tutelare e *migliorare* la salute dei cittadini. A tale scopo, l'ente che regola un buon 25 per cento dell'economia americana avrà bisogno di nuovi strumenti, di nuove competenze e di maggiori fondi.

Come avviene in qualsiasi famiglia numerosa, al suo interno vi sono tensioni e litigi, ma quando la famiglia viene attaccata i suoi membri fanno quadrato, proprio come sta avvenendo di questi tempi. Purtroppo è impossibile accettare consigli (anche quando sono buoni) da parte di chi viene considerato "un nemico". L'attuale "difficile situazione" creata da una serie di avvenimenti, che vanno dalle polemiche relative al "Plan B" (ossia, la "pillola del giorno dopo") al caso Vioxx, a David Graham (il ricercatore della FDA che ha accusato l'ente di negligenza proprio in relazione al Vioxx) e alle polemiche sulla pubblicità diretta al consumatore (DTC), insieme al ricambio eccessivamente frequente della dirigenza della stessa FDA, ha fatto sì che l'ente, anziché cercare metodi e procedure maggiormente idonei alle esigenze del Ventunesimo secolo, cerchi affannosamente rimedi immediati agli attacchi estemporanei di politici e giornalisti, ricorrendo a goffe misure che, in molti casi, si basano su una concezione restrittiva del principio di precauzione, ossia l'esatto contrario dei principi che dovrebbero ispirare delle attività fondate sul rigore scientifico. Certamente si tratta di un cambiamento, ma è una svolta pericolosa e, se vogliamo che non diventi permanente, sarà necessario sostituire l'attuale indirizzo con qualcos'altro, con un cambiamento più positivo, più rivolto al futuro e con solide basi scientifiche, un cambiamento che permetta alla FDA di percorrere il "cammino critico" in modo più rapido e diretto, riuscendo così a tutelare e a migliorare al tempo stesso la salute pubblica.

Se vogliamo *controllare* il cambiamento, se vogliamo far sì che l'ordine del giorno non sia stabilito da chi vuole favorire i propri fini, dobbiamo *guidare* il cambiamento. Anziché dichiararci *contro* questo o quello, dobbiamo cogliere l'occasione di schierarci *a favore* di qualcosa.

Se vogliamo controllare il cambiamento, se vogliamo far sì che l'ordine del giorno non sia stabilito da chi vuole favorire i propri fini, dobbiamo guidare il cambiamento

È evidente che, in assenza delle più fondamentali competenze e capacità scientifiche, sarà difficile individuare i possibili problemi nello sviluppo di farmaci che interessano prodotti e discipline diverse, per poi stabilire se vi sia la possibilità di indirizzare lo sviluppo lungo il "cammino critico". Altrettanto arduo sarà il compito di determinare le priorità, di individuare, sostenere e collaborare con i partner più promettenti, di valutare realisticamente il potenziale dei diversi metodi possibili per far sì che la FDA svolga i suoi compiti (come eliminare ostacoli e barriere, sviluppare nuovi paradigmi, e via dicendo), così come diventerà difficile effettuare revisioni e valutazioni dei rischi fondate su concreti dati scientifici, nonché fornire le linee-guida più idonee, specialmente nel caso di nuove tecnologie d'avanguardia e mantenere la credibilità e la statura della FDA nell'ambiente scientifico e degli operatori della sanità. Un indirizzo solido e sostenibile deve comprendere l'idoneo sostegno offerto da accordi di cooperazione, partnership, infrastrutture mirate in settori specifici, nonché programmi formativi congiunti. Rigore e competenza saranno necessari anche per individuare le esigenze, assegnare i fondi di ricerca ed effettuare le valutazioni.

Mano a mano che le capacità della FDA nel campo dell'informatica e dei marcatori biologici si accresceranno, anche le sue competenze scientifiche ne usciranno rafforzate, grazie al continuo impegno nel compito di sviluppare in collaborazione criteri e metodi di valutazione dei farmaci. Le attività interne ed esterne alla FDA dovranno fondersi in una, dovranno soddisfare e contribuire a sviluppare standard scientifici e dovranno essere parte di un solo programma mirante a sostenere linee-guida, obiettivi e via dicendo. Dobbiamo appropriarci dello slogan degli attuali oppositori della FDA, sempre pronti a proclamare che questo ente dev'essere guidato da considerazioni scientifiche e non politiche, e utilizzarlo a nostro vantaggio creando una tabella di marcia per lo sviluppo scientifico che funga da pietra di paragone per come si debba condurre la valutazione dei prodotti farmaceutici.

Per quanto concerne il quadro complessivo del "cammino critico", dovremo prendere in considerazione anche il modo in cui la FDA individua le esigenze e le opportunità relative a salute pubblica e medicina. Giacché la FDA sta per rendere pubblico l'elenco preliminare delle questioni da sottoporre a "cammino critico", tale fatto ci permetterà di disporre di un utile punto di partenza.

Se vogliamo *controllare* il cambiamento, dobbiamo *guidarlo* proponendo validi *principi* che ispirino il cambiamento stesso, per discuterli con passione ed entusiasmo. Questo compito è ancora più urgente per gli Stati Membri dell'Unione Europea, rispetto all'EMA ed alle diverse autorità nazionali. Lo è perché molti Stati Membri hanno stabilito come priorità quella di attirare nuovi programmi di ricerca e sviluppo

in campo bio-farmaceutico. Se lo vogliono, questa è l'occasione di impegnare la corsia di sorpasso dell'autostrada del cammino critico.

Non molto tempo fa, ho avuto l'onore di incontrare il Premio Nobel Joshua Lederberg, con cui ho parlato proprio del futuro della FDA e dell'iniziativa di Critical Path di questo ente. Abbiamo discusso dello stato della ricerca applicata e della "stoffa" della FDA, dell'assegnazione delle priorità relativamente a sviluppo scientifico, marcatori biologici e a numerose altre questioni relative al futuro. Lederberg ha parlato a lungo, e io ho preso tutti gli appunti che ho potuto. Alla fine, lo scienziato ha sintetizzato la questione in una sola frase: «ma la vera domanda rimane: è possibile l'innovazione?»

Dobbiamo sperarlo, dobbiamo crederci.

Di Peter Pitts, IBL ha già pubblicato:

Informazione diretta al paziente. Il caso americano, il dibattito europeo, IBL Occasional Paper n.14, 27 aprile 2005 (http://brunoleoni.servingfreedom.net/OP/14_Pitts.pdf)

Verità parallele. Il grande "rimpasto farmaceutico", IBL Focus n.10, 22 settembre 2005 (http://brunoleoni.servingfreedom.net/Focus/IBL_Focus_10_Pitts.pdf)



L'ISTITUTO BRUNO LEONI

L'Istituto Bruno Leoni (IBL), intitolato al grande giurista e filosofo torinese, nasce con l'ambizione di stimolare il dibattito pubblico, in Italia, promuovendo in modo puntuale e rigoroso un punto di vista autenticamente liberale. L'IBL intende studiare, promuovere e diffondere gli ideali del mercato, della proprietà privata, e della libertà di scambio. Attraverso la pubblicazione di libri (sia di taglio accademico, sia divulgativi), l'organizzazione di convegni, la diffusione di articoli sulla stampa nazionale e internazionale, l'elaborazione di brevi studi e briefing papers, l'IBL mira ad orientare il processo decisionale, ad informare al meglio la pubblica opinione, a crescere una nuova generazione di intellettuali e studiosi sensibili alle ragioni della libertà.