

## Più scelta, più salute

### La libertà di scegliere medicinali sperimentali

di Bartley J. Madden

#### *Prefazione*

*di Vernon Smith, premio Nobel per l'economia nel 2002*

È un vero piacere accogliere la richiesta di Bart Madden per un'attenta rivalutazione del processo di approvazione dei medicinali da parte della Food and Drug Administration (FDA).

La questione non è, e non dovrebbe essere, che gli standard di qualità e di prova non svolgano alcun ruolo, ma che tali processi non interferiscano arbitrariamente con quelle che vanno legittimamente considerate decisioni fra medici e pazienti basate su circostanze individuali.

Quando si prende in considerazione il danno che può essere causato da alcuni processi di sperimentazione e approvazione dei medicinali, si possono commettere due tipi di errore. Il primo consiste nell'approvare un medicinale che può presentare rischi dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza, mentre il secondo errore consiste nella mancata approvazione in maniera tempestiva di un medicinale che può prevenire le morti *che già si stanno verificando*. Trovare un equilibrio tra questi due errori è politicamente difficile per la FDA. Perché? Perché qualsiasi medicinale che provochi lesioni o decessi dopo aver superato il vaglio della FDA causerà una vasta pubblicità negativa per l'ente federale in questione e la richiesta di restringere le già fin troppo sottili maglie delle procedure della FDA, mettendo quest'ultima sotto pressione affinché "faccia qualcosa" per impedire che si verifichino di nuovo questi episodi negativi.

In alternativa, se l'introduzione in commercio di quei farmaci che avrebbero potuto dimostrarsi efficaci nella cura di determinate malattie viene ritardata di uno o due anni (o anche più a lungo), semplicemente assisteremo alla morte o anche alla grave menomazione di tutti quei pazienti ai quali sarà negata la possibilità di essere sottoposti alle cure più adeguate. Si tratta di singole tragedie private che passano sotto silenzio e non "fanno notizia", ma che sommate le una alle altre equivalgono ad un enorme numero di decessi e sofferenze non necessarie. Questo difficile equilibrio è connesso alle incertezze delle cure mediche e all'avanzamento delle conoscenze. Non è dovuto alla malvagità delle persone. Ogni individuo coinvolto può fare il proprio lavoro scrupolosamente e rispettando le regole, ma queste ultime non riescono a correggere un crescente sbilanciamento fra i danni causati da questi due tipi di errori.

Bart Madden illustra accuratamente i motivi di fondo che dovrebbero indurci ad eliminare il monopolio della FDA sull'accesso ai medicinali. Un caposaldo

*Bartley J. Madden ha operato per anni nel settore finanziario. Attualmente è un ricercatore indipendente e svolge studi in campo economico, istituzionale e della conoscenza. Il suo sito web è <http://www.LearningWhatWorks.com>.*

*Vernon L. Smith ha ricevuto il Premio Nobel per l'Economia nel 2002. È attualmente Professor of Economics and Law alla George Mason University, ricercatore dell'Interdisciplinary Center for Economic Science, e Fellow del Mercatus Center (Arlington, VA). Ha conseguito il Ph.D. in Economia ad Harvard.*

Questo lavoro di Bart Madden è stato originariamente pubblicato dall'Heartland Institute di Chicago, che ringraziamo per il suo supporto a questa edizione italiana

è il principio di buon senso, secondo il quale i pazienti e i loro medici dovrebbero poter controllare le cure che li riguardano, avendo pertanto la possibilità di utilizzare quei medicinali non ancora approvati dalla FDA.

Sulla scorta di solidi principi economici, Madden sostiene che il quadro normativo “a taglia unica” della FDA è inadeguato, in quanto non lascia spazio alle preferenze individuali nella valutazione del rischio posto da una cura rispetto ai potenziali benefici per la salute. Inoltre, non esiste alcun meccanismo di *feedback* per valutare il rapporto costi-benefici dei test clinici della FDA, straordinariamente lunghi e costosi. Per di più, le conseguenze negative per la società – dovute all’impossibilità di modificare questo processo normativo – aumenteranno di pari passo con il crescere dell’innovazione medica. Di qui l’importanza di modernizzare e riformare le procedure della FDA.

La soluzione proposta da Madden si fonda sui principi di mercato. Essa è contraddistinta da due elementi di base e risulta comprensibilmente attraente per quegli economisti che, come me, sono profondamente consapevoli dell’importanza critica dell’architettura istituzionale per qualsiasi sistema in grado di favorire risposte decentralizzate, vicine alla conoscenza locale a disposizione dei medici e dei loro pazienti ma non della FDA.

La prima componente di questa architettura è un sistema “a doppio binario”. Su uno dei binari, i medicinali di nuova concezione continuano il consueto iter di sperimentazione clinica della FDA. Su un binario separato, *indipendente* dalla FDA, i nuovi medicinali che hanno superato le prove di sicurezza della Fase I possono essere acquistati da consumatori *informati* (ossia dai pazienti su consiglio dei loro medici) sulla base di un accordo legale stipulato con i soggetti che stanno sviluppando i medicinali. I pazienti e i loro medici potrebbero così scegliere i medicinali approvati dalla FDA oppure i nuovi medicinali ancora sottoposti a test clinici.

Il secondo componente è un Database di valutazione dei *trade-off* (in inglese, *Trade-off Evaluation Database* o TED) che permette a medici e pazienti di accedere comodamente alle informazioni necessarie per essere adeguatamente informati sui rischi di effetti collaterali avversi e sui possibili miglioramenti della salute. Il TED comprende anche il settore privato, per permettere di scegliere più consapevolmente fra le alternative all’interno del sistema.

Questi componenti istituzionali, miranti a istituire il controllo sulle cure mediche da parte di medici e pazienti, sono innovativi e fondati su solide basi. Con il modello concettuale proposto da Madden, si potrebbero promulgare leggi miranti a promuovere sia una maggiore possibilità di scelta da parte del consumatore, sia la disciplina della scelta, con un beneficio di lungo periodo per la società.

A tale scopo, Bart Madden si avvale di una conoscenza completa delle questioni che devono essere affrontate, ed è mosso dalla profonda ansia di migliorare le regole che governano i processi della FDA. L’obiettivo è la definizione del binario della FDA che permetta a medici e pazienti, i quali dispongono delle conoscenze pertinenti al loro caso e hanno bisogno della libertà di scegliere, di utilizzare tali conoscenze senza nuocere al prossimo. Questo documento può risultare utile a chiunque abbia interesse per questi problemi. Non sposa le posizioni di questa o quella parte politica e dovrebbe essere letto con questo spirito.

Vernon L. Smith

## Più scelta, più salute

Nella memoria degli appassionati di golf rimarranno per sempre impressi non i 65 colpi di Tom Watson nel primo round dell'U.S. Open del 2003, ma piuttosto il coraggio del suo *caddie*, Bruce Edwards.

Edwards, che è stato il *caddie* di Watson per trent'anni, aveva il morbo di Lou Gehrig, una malattia che non perdona. L'affetto mostrato nei confronti di Bruce Edwards durante tutto il torneo fu profondamente toccante. Edwards morì l'anno successivo.

Ancora oggi, non esiste alcun medicinale approvato dalla FDA che offra una qualsiasi speranza di guarigione alle persone che soffrono di SLA (sclerosi laterale amiotrofica, conosciuta comunemente come morbo di Lou Gehrig). Ma cosa dovremmo fare se esistesse un medicinale sperimentale per la SLA che si trovasse ancora nelle fasi iniziali dei test clinici della FDA e promettesse un progresso rivoluzionario nella cura della malattia? Edwards non avrebbe dovuto essere libero di acquistarlo, se tutte le informazioni disponibili sul rapporto rischi-benefici fossero state note a lui e ai suoi medici?

## Il processo di approvazione

Ormai ci siamo abituati al monopolio della FDA sull'accesso al mercato per i medicinali. Ma prima del 1962, i nuovi medicinali dovevano superare soltanto i test sulla sicurezza per essere introdotti legalmente sul mercato. La valutazione dell'efficacia era lasciata ai consumatori e ai medici.

Oggi, per poter essere introdotti sul mercato con l'approvazione della FDA, i medicinali devono superare con successo prima i test di Fase I (sicurezza), quindi i test di sicurezza di Fase II, nonché una sperimentazione della loro efficacia su un piccolo campione di pazienti, seguita dalle prove cliniche di Fase III con un numero molto maggiore di pazienti.

In media, per condurre le tre fasi di test clinici occorrono sette anni. In seguito è necessario presentare la domanda di approvazione di un nuovo medicinale (New Drug Application o NDA) contenente i dati pertinenti, che devono essere esaminati dalla FDA. In media, per questo processo di analisi occorre un altro anno e mezzo. Quindi, i pazienti che potrebbero trarre beneficio da un nuovo medicinale promettente non possono ottenerlo per almeno, in media, 8 anni e mezzo dopo che sia entrato nella sperimentazione clinica della FDA.

I test clinici e la domanda di NDA non richiedono soltanto molto tempo, ma anche molto denaro. I soggetti che hanno in corso lo sviluppo di un medicinale subiscono un notevole esborso di denaro contante, un lungo ritardo nella possibilità di ottenere redditi ... e non hanno assolutamente alcuna garanzia che il medicinale sarà approvato. Questa combinazione, necessariamente, aumenta i prezzi dei medicinali per i consumatori.

## I trade-off

Con le sue attuali procedure di test clinici, la FDA deve affrontare una situazione straordinariamente difficile per quanto riguarda i cosiddetti *trade-off*, ossia quei compromessi che è necessario trovare tra considerazioni contrastanti. Poiché nessun medicinale è completamente sicuro, la FDA potrebbe approvare erroneamente un medicinale i cui effetti collaterali nocivi risultano in seguito notevolmente superiori ai benefici terapeutici. Oppure, la FDA potrebbe ritardare o negare l'approvazione per un medicinale che successivamente mostri una chiara efficacia e forse la capacità di salvare una vita.

Qualora la FDA sbagliasse per eccesso di precauzione, potrebbero morire migliaia di pazienti che si sarebbero potuti invece salvare. Ma capita raramente che questi decessi vengano documentati e non appaiono mai nei telegiornali. Pertanto non fa meraviglia che, in pratica, la FDA sia molto più interessata a evitare errori vistosi e vittime con un nome e un cognome piuttosto che alla sorte di persone per lo più anonime, le quali soccombono alle loro malattie perché non hanno potuto ricorrere ai medicinali ancora soggetti all'iter di approvazione della FDA.

Per i funzionari della FDA, l'approvazione di un medicinale pericoloso comporta una pubblica umiliazione da parte dei mezzi di informazione, dei pazienti colpiti e degli esponenti politici. Tutto ciò supera di gran lunga qualsiasi beneficio che si potrebbe ottenere da una più rapida approvazione di un nuovo medicinale efficace.

Qual è stato l'effetto complessivo della cura maniacale con cui la FDA cerca di ridurre al minimo le accuse al suo operato? Daniel Klein e Alexander Tabarrok hanno raccolto una grande quantità di studi sulla FDA nel sito [www.fdareview.org](http://www.fdareview.org). Ecco le loro conclusioni in merito all'efficacia della FDA:

Riteniamo che i controlli della FDA sui farmaci e sulle apparecchiature mediche abbiano costi notevoli e spesso trascurati, che quasi certamente eccedono i benefici. Siamo convinti che la regolamentazione dell'industria farmaceutica da parte della FDA abbia bloccato e ritardato la messa a punto di nuovi medicinali e nuove apparecchiature mediche, e abbia aumentato i costi, con un risultato netto di una maggiore mortalità e un maggiore aggravarsi delle malattie. Una grande quantità di studi accademici hanno esaminato la FDA e, mostrando un inusitato consenso, hanno raggiunto la stessa conclusione.<sup>1</sup>

### *Il dibattito politico*

Un dibattito serio sul ruolo di regolatore della FDA dovrebbe iniziare considerando il principio di buon senso secondo il quale il potere di prendere decisioni in campo sanitario appartiene innanzitutto, e giustamente, ai pazienti e ai loro medici. Recentemente la Corte d'appello federale di Washington D.C. ha confermato questo principio, ribadendo il *diritto* dei pazienti terminali ad ottenere medicinali non ancora approvati dalla FDA.<sup>2</sup>

A causa del lungo iter di approvazione dei medicinali da parte della FDA, un secondo tema degno d'attenzione dovrebbe essere il danno provocato dai lunghi ritardi prima che le innovazioni farmaceutiche siano messe a disposizione della popolazione. Le procedure di approvazione "a taglia unica" della FDA sono semplicemente inadatte a tenere il passo veloce delle innovazioni mediche del ventunesimo secolo.

Infine ci si dovrebbe concentrare sulla soluzione del dilemma che stanno affrontando le case farmaceutiche, le quali intendono far luce sul nesso tra le malattie (spesso rare) e i profili genetici dei pazienti. Il dilemma è che *maggiore* è il beneficio che si ottiene dalla personalizzazione di un medicinale, *minore* è il target di popolazione per tali medicinali. Di conseguenza, *minori* saranno le prospettive di reddito e *meno probabile* sarà un ritorno adeguato sull'investimento. Ciò è dovuto, per la maggior parte, al costo elevato che comporta l'insieme completo dei test clinici previsti dalla FDA.

Date queste priorità, quale potrebbe essere la struttura e il livello ottimale del potere normativo della FDA? La risposta non la conoscono né il Congresso né la stessa FDA, perché il livello ottimale dipende da decisioni nelle quali esiste un *trade-off* (rischio

contro benefici) che soltanto gli individui o i loro medici sono in grado di valutare. L'attuale metodo normativo della FDA ignora o sopprime queste decisioni.

### L'ACCESS Act

La Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs (Alleanza "Abigail" per un migliore accesso ai farmaci sperimentali) ha avuto un ruolo fondamentale nel portare all'attenzione del Senato degli Stati Uniti la Legge S.1956 (il cosiddetto *ACCESS Act*). Questa proposta di legge stabilisce che i pazienti gravemente malati hanno diritto di ottenere farmaci promettenti, prima che questi abbiano completato la gamma completa dei test clinici della FDA. L'*Access Act* non modifica in maniera fondamentale il processo di approvazione della FDA, perché non è questo il suo scopo. L'obiettivo fondamentale dell'*Access Act* è ammirevole, ma il raggiungimento di questo obiettivo *dipende* almeno in parte *dalla cooperazione della FDA nella formulazione e nell'amministrazione delle regole di implementazione*.

Districarsi nel labirinto delle regole della FDA non è facile. Come ha notato Henry Miller, medico ed ex commissario della FDA:

Non a tutti è chiaro che una normativa, anche quando non viene modificata, non è statica. All'inizio, quando è stata da poco promulgata, in genere viene applicata in modo ristretto, limitandosi ai requisiti specifici di legge e quindi i suoi effetti sono spesso modesti. Tuttavia, con il passare del tempo, ogni generazione successiva di amministratori tende a ridefinire la portata della giurisdizione e ad aggiungere nuovi requisiti. Capita raramente che si restringa l'ambito di applicazione della norma; non capita quasi mai che i requisiti spariscono. La regolamentazione inizia ad assumere una vita propria. E poiché i regolatori interpretano le normative in maniera sempre più vasta e completa, essi diventano, in realtà, un vero e proprio gruppo di pressione, e hanno un interesse costituito ad espandere le responsabilità, i bilanci e i poteri dell'autorità normativa. In assenza di un'efficace e scrupolosa supervisione da parte del Congresso, il sistema normativo tende a diventare sempre più pesante e inefficiente. Un chiaro esempio di questo fenomeno è proprio l'evoluzione dei meccanismi autorizzativi per i medicinali prima che possano arrivare sul mercato.

Il sistema attuale di supervisione della ricerca farmaceutica non include alcun meccanismo che permetta di far rispondere pubblicamente [le autorità – NdT] del proprio operato ... l'approvazione dei medicinali prima che possano arrivare sul mercato limita gravemente la libertà di scelta dei singoli individui. L'autonomia personale è sottomessa ai controlli statali. Ai cittadini viene impedito di ottenere i prodotti che desiderano acquistare ed essi non possono fare nulla se non attendere l'approvazione da parte delle autorità.<sup>3</sup>

Sarebbe quindi interessante capire in che modo la FDA potrebbe formulare le regole per attuare una legislazione destinata a ridurre il suo potere normativo. Tuttavia, l'approvazione dell'*Access Act* sarebbe comunque un autentico passo avanti per aiutare alcuni pazienti con malattie che possono essere mortali e per smantellare il controllo assoluto della FDA sull'accesso ai medicinali non approvati.

### *Le preferenze individuali*

Se voi o un membro della vostra famiglia doveste affrontare una grave malattia, non vorreste essere liberi di ricorrere ad un medicinale sperimentale? Sareste disposti ad assumervi la responsabilità, compreso il rischio di effetti collaterali avversi, della decisione di utilizzare medicinali non ancora approvati dalla FDA? E come vi comportereste se la malattia non comportasse un pericolo di vita ma, come ad esempio nel caso della degenerazione maculare, una grave artrite o un'altra condizione debilitante? Le risposte variano, a seconda della valutazione individuale del rischio e della portata degli effetti avversi rispetto al potenziale miglioramento della salute.

Il problema è che, nell'ambito dell'attuale cornice normativa, la vostra valutazione del *trade-off* non conta nulla. La FDA non permette l'utilizzo di medicinali non ancora approvati (tranne che nei test clinici e in determinate circostanze estremamente limitate).

Permettere agli individui di esprimere le loro preferenze nei confronti del rischio colpirebbe il monopolio delle FDA sulla possibilità di accesso ai medicinali. La FDA sostiene che il controllo totale che esercita attualmente va a beneficio della società, vale a dire dei pazienti *futuri*, grazie all'applicazione di rigorose valutazioni statistiche all'enorme quantità di dati desunti dai test clinici. Secondo la FDA, la libertà del medico/paziente di utilizzare i medicinali non ancora approvati interferirebbe con lo svolgimento di questi test. Inoltre, la FDA opera sulla base dell'assunto implicito che i pazienti e i loro medici non siano in grado di prendere decisioni sui medicinali sperimentali. Per la FDA il punto essenziale è che agli individui non può essere permesso di esprimere le loro preferenze a proposito del rischio.

Ma i fattori in gioco non si limitano alla semplice suddivisione dei consumatori tra chi è propenso ad assumersi un rischio e chi invece è pregiudizialmente avverso. Il punto critico è stato colto da Hayek e riassunto da Vernon Smith come segue:

Nessuno ha colto quel processo di scambio [di mercato] meglio di Friedrich von Hayek, quando ha affermato ... «nessun individuo può comunicare agli altri tutto ciò che conosce, giacché gran parte delle informazioni utili gli si paleseranno solo nel corso della pianificazione delle proprie azioni. Poiché egli non farà semplicemente uso della conoscenza data, egli capirà cos'altro deve scoprire al fine di mettere in pratica le azioni più opportune [per raggiungere lo scopo prefissato]». Questa è la ragione per cui gli strumenti di rilevazione dell'opinione pubblica possono fornirvi soltanto un'indicazione molto limitata di ciò che costituisce la "conoscenza" delle persone: le persone non hanno una chiara valutazione delle proprie conoscenze finché non devono affrontare circostanze specifiche e quindi finché non iniziano a proporre soluzioni.<sup>4</sup>

Chi non ha provato sulla propria pelle il pesante costo personale che comporta l'attuale processo di approvazione dei medicinali della FDA difficilmente pretenderà di disporre della libertà di scelta. Anzi, se dovessero basarsi esclusivamente sui resoconti dei mezzi di informazione in merito al ritiro dal mercato di medicinali approvati dalla FDA (come ad esempio il Vioxx), la maggior parte degli intervistati in un ipotetico sondaggio sarebbe molto probabilmente favorevole a maggiori prove da parte della FDA.

Ma mettiamo questi individui in una diversa situazione. Se come Bruce Edwards fossero colpiti (loro stessi o qualche membro della loro famiglia) dalla SLA, essi dovrebbero affrontare la prospettiva di un deterioramento del funzionamento muscolare e di morte certa nel giro di tre-cinque anni. In tale situazione, l'atteggiamento di queste



persone muterebbe radicalmente, così come cambierebbe l'esigenza di avere maggiori informazioni sulla SLA in generale e, più in particolare, sulle prospettive offerte dalle cure per la SLA non ancora approvate dalla FDA. Le loro risposte a un sondaggio sulle pratiche attuali della FDA e su un'espansione del suo potere quasi certamente sarebbero differenti.

Trovandoci in un periodo di transizione, è probabile che si possa aspettare un'accelerazione delle innovazioni mediche nel futuro.

Ora consideriamo un quadro in cui i consumatori dispongano di informazioni aggiornate e facilmente comprensibili via Internet sullo stato attuale della sicurezza e dell'efficacia dei medicinali sperimentali. È ragionevole attendersi di trovare svariati medicinali sottoposti a test clinici di Fase I la cui efficacia renderebbe obsoleti i farmaci esistenti approvati dalla FDA.

In una situazione del genere dovremmo attenderci che i consumatori vorrebbero un maggiore controllo di medici e pazienti sull'eventuale decisione di utilizzare i medicinali sperimentali piuttosto che affidarsi al monopolio della FDA sull'accesso al mercato dei medicinali.

Come può essere considerato il livello attuale di regolamentazione della FDA sui nuovi medicinali rispetto al livello ottimale? Nessuno può dire di conoscere la risposta. Pensiamo a come potrebbe funzionare un sistema *concepito* per scoprire il livello ottimale.

### *Una regolamentazione ottimale*

Un aspetto degno di essere discusso dal Congresso è l'idea, qui presentata, che la priorità debbano essere i pazienti *attuali*, e non i pazienti futuri. Questa idea si fonda sul principio che la società tragga beneficio (nell'immediato come sul lungo periodo) dalla libertà di scelta e dalla concorrenza. L'abbattimento del monopolio della FDA, per mezzo di una legislazione che liberi la concorrenza, costringerebbe la FDA ad escogitare nuovi modi di analizzare un più vasto spettro di informazioni.

Per avvicinare il Congresso al fondamentale principio del controllo esercitato dal medico e dal paziente sulle decisioni sanitarie, è utile comprendere come il sistema attuale potrebbe essere migliorato al fine di raggiungere il livello ottimale di regolamentazione. Quando i politici cercano di ridurre le normative pubbliche al fine di ottenere i benefici del mercato, vi sono sempre alcuni sostenitori del mercato pronti a rifiutare la necessità di un'attenta pianificazione, nella convinzione che il mercato, guidato dalla mano invisibile di Adam Smith, procederà automaticamente a tutti gli aggiustamenti necessari. Non è così. È necessario prestare molta attenzione – una mano ben visibile, se vogliamo – alle strutture istituzionali per essere sicuri che esse permettano di avere maggiori possibilità di scelta e una più ampia concorrenza. I fatali difetti della deregolamentazione del mercato dell'elettricità in California dimostrano quanto sia importante la cornice istituzionale nell'attuazione di un programma di liberalizzazione.

L'obiettivo, quindi, è quello di utilizzare la concorrenza per spingere i pazienti e i loro medici, le imprese farmaceutiche e la FDA, a valutare continuamente ciò che meglio risponde alle loro necessità e a sviluppare i modi migliori di procedere. In pratica, ciò richiede due cambiamenti.

Innanzitutto l'attuale sistema a binario unico di approvazione dei nuovi medicinali, per cui tutti i nuovi medicinali devono essere approvati dalla FDA prima di essere messi a disposizione dei pazienti, deve essere ampliato con la creazione di un altro iter,

dando vita ad un sistema a doppio binario per i medicinali sperimentali.<sup>5</sup> Il doppio binario offre ai pazienti la libertà di scegliere i medicinali approvati dalla FDA *oppure* i medicinali sperimentali. In cambio della possibilità di ottenere benefici per la salute utilizzando medicinali non altrimenti disponibili, i consumatori devono essere disposti ad assumersi la responsabilità per i maggiori rischi potenziali che l'utilizzo di medicinali non approvati comporta.

In secondo luogo, è necessario un nuovo e robusto sistema per informare adeguatamente i pazienti e i loro medici sui *trade-off* tra rischi e benefici derivanti dalla scelta di medicinali sperimentali. Indicherò questo sistema con l'espressione Database di valutazione dei *trade-off* (in inglese *Trade-off Evaluation Database* o TED) e nelle pagine seguenti descriverò a grandi linee il suo possibile funzionamento. La fornitura ai consumatori e ai medici di dati oggettivi sui medicinali sperimentali è la chiave per realizzare un sistema a doppio binario sicuro e funzionale, nonché per favorire la concorrenza.

### *Il doppio binario*

Ogni nuovo medicinale continuerebbe a seguire, sul primo binario del nostro sistema, le consuete procedure di sperimentazione clinica della FDA. Su un binario nuovo, separato e indipendente dalla FDA (ma solo dopo avere superato la Fase I, con le sue valutazioni sulla tossicità e sicurezza), le imprese farmaceutiche avrebbero la possibilità di stipulare legalmente con i consumatori (singoli pazienti assistiti dai loro medici) un contratto per vendere loro un medicinale non approvato dalla FDA.

Un fattore essenziale per il buon funzionamento del nostro sistema a doppio binario è che i consumatori siano completamente informati sui possibili rischi derivanti dall'utilizzo di medicinali non ancora approvati dalla FDA. Questa è la funzione assegnata al Database di valutazione del *trade-off* (o TED). Il TED dovrebbe contenere i risultati dei test clinici e non clinici (comprendendo gli eventuali effetti collaterali) dei farmaci non ancora approvati dalla FDA. Le informazioni presenti sul TED, continuamente aggiornate e disponibili in rete, sarebbero consultabili dai pazienti e dai loro medici per decidere se provare un medicinale sperimentale che abbia superato i test di sicurezza di Fase I della FDA.

Il sito Web del TED riceverebbe dai medici tutti i dati relativi alle cure prescritte ai pazienti e queste informazioni diventerebbero disponibili al pubblico e ai soggetti che hanno in corso lo sviluppo di un farmaco. In questo modo, si instaurerebbe un processo in grado di accelerare lo sviluppo delle soluzioni mediche in modo sempre più efficace. Si può immaginare che i medici sarebbero entusiasti dell'opportunità offerta dal TED di utilizzare in maniera creativa le conoscenze specifiche accumulate nella pratica della professione. La disponibilità di dettagli specifici in merito alle condizioni dei pazienti e ai risultati delle cure mediche aiuterebbe sia i soggetti che hanno in corso lo sviluppo di un medicinale, sia gli altri medici.

L'attuazione di un sistema a doppio binario permetterebbe di capire quali benefici traggano i pazienti che hanno scelto di ricorrere ai medicinali sperimentali. Gli altri pazienti apprenderebbero presto i risultati e prenderebbero scelte più informate, sia nei confronti dei medicinali sperimentali che di quelli approvati. Come risultato, il ricorso complessivo a farmaci approvati o meno dalla FDA sarebbe determinato dall'insieme di decisioni individuali.

Analogamente, il tradizionale binario di sperimentazione clinica della FDA consentirebbe a quei pazienti che preferiscono correre il minimo rischio possibile, derivante dai possibili effetti collaterali di un nuovo medicinale sperimentale, di attendere l'appro-



vazione da parte della FDA. Chi è a un passo dalla morte potrebbe servirsi del TED per stabilire quale sia il medicinale sperimentale più promettente e molto probabilmente deciderebbe di utilizzarlo. Chiunque si trovi nella zona grigia fra questi due estremi potrebbe accedere al TED per essere aiutato nel prendere la sua decisione sul *trade-off* tra rischio e potenziale miglioramento di salute.

Al fine di mantenere il suo monopolio normativo, probabilmente la FDA si opporrebbe a questa possibilità di controllo da parte di medici e pazienti, a dispetto del fatto che i risultati di questa sorta di sperimentazione su vasta scala sarebbero utilissimi per migliorare le sue procedure di approvazione e di sperimentazione dei farmaci.

Uno degli ostacoli più consistenti per chi volesse mettere a disposizione dei pazienti un nuovo farmaco prima dell'approvazione della FDA è rappresentato dal timore di dover sostenere cause legali intentate dagli utilizzatori del farmaco che abbiano sofferto degli effetti collaterali negativi. Se la minaccia posta dalle vertenze giudiziarie non venisse debitamente affrontata, il sistema del doppio binario verrebbe minato alla base. Al fine di prevenire il problema, sarà necessario definire per legge quante informazioni relative ad un farmaco sperimentale possano essere ritenute adeguate affinché i pazienti e i loro medici possano dare un consenso informato all'uso di tali medicinali, concedendo così alle aziende farmaceutiche che seguono queste procedure una piena immunità da ogni causa per responsabilità per fatto illecito.

Per evitare un processo, i soggetti che stanno sviluppando un medicinale dovrebbero segnalare prontamente e in maniera esaustiva ogni risultato delle cure farmaceutiche non ancora approvate, compresi tutti gli effetti collaterali avversi. Anche se molto probabilmente la realizzazione e la gestione del TED sarebbero subappaltati a un'azienda del settore privato, le autorità dovrebbero continuare ad avere un ruolo di supervisione per garantire che i pazienti abbiano a disposizione un'informazione sufficiente. È fondamentale che, esattamente come i revisori dei conti che sono indipendenti dalle imprese che verificano, il TED funzioni in maniera indipendente dalla FDA.

### *I benefici del doppio binario*

Nel sistema attualmente seguito dalla FDA, le informazioni raccolte dai test clinici, estremamente specifici e protratti, sono basate quasi esclusivamente sulla loro attinenza con i punti di riferimento statistici della FDA. Questo certamente non è un sistema di feedback ampio e aperto, in grado di favorire la conoscenza, l'evoluzione e la rapida allocazione/riallocazione delle risorse di aziende e laboratori farmaceutici.

Viceversa, un sistema a doppio binario coinvolgerebbe gruppi di pazienti alquanto eterogenei. In queste condizioni, i medici rappresenterebbero una fonte di conoscenze e avrebbero la possibilità di utilizzare la propria esperienza e le proprie competenze per concentrarsi esclusivamente sull'assistenza ai loro pazienti, avvantaggiando al tempo stesso anche gli altri pazienti e la società grazie alla condivisione delle informazioni desunte da ciascun singolo caso.

Ogni famiglia americana potrebbe consultare *online* il TED per avere aggiornamenti continui e in tempo reale sulla sicurezza ed efficacia di tutti i medicinali sperimentali. In un sistema a doppio binario i pazienti e i loro medici potrebbero decidere se utilizzare subito un farmaco sperimentale, attendere per avere più informazioni oppure fare affidamento soltanto sulle cure mediche approvate dalla FDA.

Un sistema a doppio binario offrirebbe l'opportunità di sviluppare medicinali a quelle piccole imprese che dispongono di enormi competenze scientifiche, ma che sono prive dei mezzi finanziari e/o della capacità di trattare con la burocrazia della FDA. Se

i nuovi farmaci si dimostrassero particolarmente efficaci con i primi utilizzatori, queste imprese sarebbero in grado di realizzare consistenti ricavi e far aumentare il valore delle proprie azioni. Anche se qualcuno potrebbe obiettare, chi ha realizzato un farmaco innovativo dovrebbe essere libero di fissare i prezzi esattamente come avviene per i medicinali approvati. I benefici derivanti dall'ottenere un certo numero di risultati positivi sui primi utilizzatori probabilmente sarebbero un fattore importante nelle decisioni iniziali di determinazione del prezzo e questo dovrebbe indurre gli innovatori a mantenere bassi i prezzi.

Inoltre, la capacità di escogitare cure mediche innovative diventerebbe più importante della capacità di trattare con la burocrazia della FDA – una capacità che le grandi aziende farmaceutiche possiedono in una misura di gran lunga maggiore rispetto alle piccole imprese.

Per quanto riguarda i prezzi dei farmaci, nel lungo periodo è fondamentale osservare che se l'uso di un farmaco immediatamente dopo le prove di sicurezza di Fase I desse risultati positivi, sarebbe giocoforza esaminare alla radice l'opportunità della sperimentazione clinica di Fase II e III (che esige enormi quantità di tempo e di denaro). Questo riesame potrebbe portare a uno snellimento dei test clinici, a una considerevole riduzione dei costi per le aziende e i laboratori farmaceutici e a un notevole abbassamento dei prezzi dei medicinali per i consumatori.

Per arrivare ad una situazione in cui il controllo sull'uso dei farmaci sia attribuito a medici e pazienti, la legislazione deve essere concepita in modo da consentire un flusso di informazioni che permetta la libertà di scelta delle cure mediche. È inoltre importante favorire l'apprendimento e i continui miglioramenti.

### *Un ambiente che permette di imparare*

Un ambiente che permetta di apprendere dall'esperienza e apportare continui miglioramenti richiede un sistema informativo che:

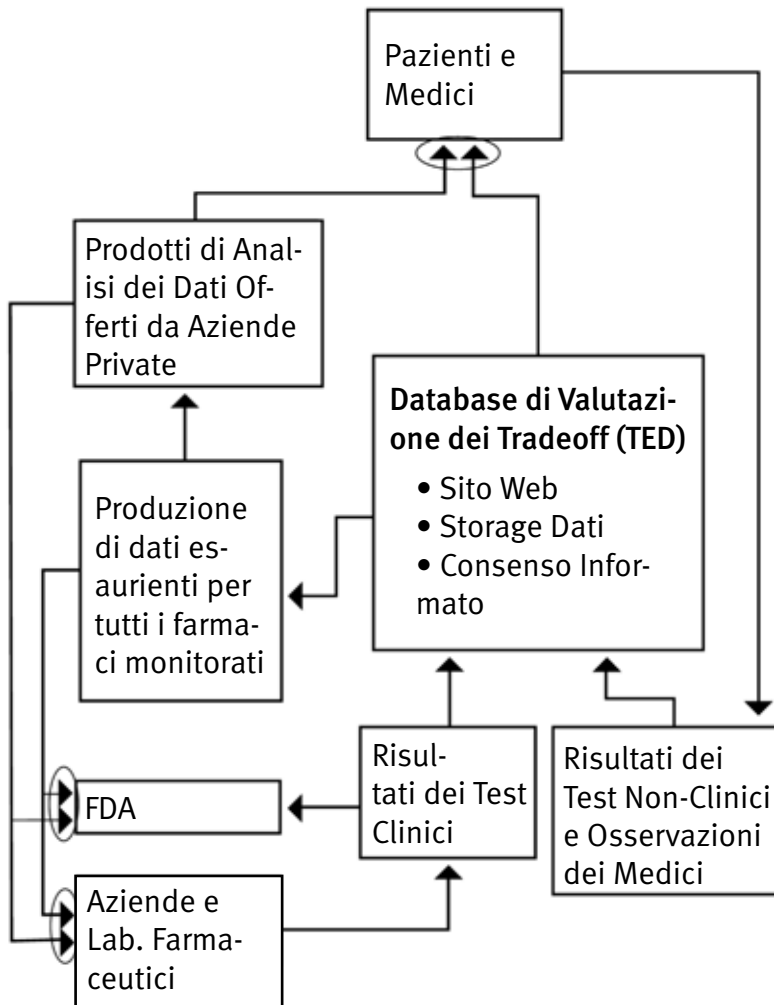
- (1) aiuti i pazienti e i loro medici offrendo sintesi aggiornate dei risultati dei test clinici in corso;
- (2) predisponga l'elaborazione dei risultati più recenti sull'uso di farmaci sperimentali da parte dei pazienti (ossia dei dati desunti dalla sperimentazione non clinica), compresi gli effetti collaterali avversi;
- (3) certifichi che i pazienti, insieme ai propri medici curanti, siano informati e in grado di assumersi la responsabilità di utilizzare medicinali ancora sottoposti ai test clinici, in modo che le aziende e i laboratori farmaceutici in buona fede siano tutelati da cause legali;
- (4) favorisca una maggiore scelta e una più ampia concorrenza non soltanto per i pazienti e i loro medici, ma anche per i soggetti che stanno sviluppando nuovi medicinali e per la FDA.

### *Funzionamento del Database di valutazione dei trade-off*

Il diagramma alla pagina seguente mostra le componenti funzionali del TED e le loro interazioni.<sup>6</sup>

Come indicato nella parte inferiore del diagramma, tutti i risultati relativi all'impiego di un farmaco sperimentale sarebbero immessi nel TED. Tali dati comprendono sia i "risultati dei test clinici" derivanti dalla consueta sperimentazione clinica della FDA, sia un secondo binario per i "risultati dei test non clinici" desunti dall'impiego di farmaci

## Il Sistema a Doppio Binario



non ancora approvati dalla FDA.

Muovendosi verso l'alto del diagramma, troviamo che il TED può produrre due tipi di *output*. Un tipo di informazioni offre ai pazienti e ai loro medici dati aggiornati sulla sicurezza ed efficacia dei medicinali. Questo permette ai pazienti di dare il loro consenso informato all'utilizzo di medicinali non ancora approvati dalla FDA. Il TED deve specificare i requisiti relativi ai dati, organizzare le procedure di

inserimento dati più idonee e far sì che le informazioni accessibili al pubblico siano standardizzate e pertinenti. La paura delle compagnie farmaceutiche di incorrere in cause giudiziarie potrebbe essere eliminata da una legislazione federale, o forse statale, che garantisca l'immunità dalla responsabilità civile per fatto illecito, a patto che le aziende farmaceutiche siano pienamente in conformità con i requisiti del TED.

L'altro tipo di *output* consiste in informazioni esaurienti riguardo ai medicinali monitorati, messe a disposizione delle aziende e dei laboratori che stanno sviluppando nuovi farmaci, della FDA e delle imprese del settore privato che offrono prodotti di analisi dei dati. In tal modo la concorrenza può far sentire i propri effetti in tre punti nodali del sistema, identificati dai cerchi presenti nello schema.

Il cerchio nella parte superiore del diagramma indica che i pazienti (i consumatori) avrebbero a disposizione più fonti informative in concorrenza tra loro da utilizzare nella valutazione del farmaco da assumere. I pazienti avrebbero la possibilità di acquistare dal settore privato le più diverse analisi delle informazioni. Come accade su ogni altro mercato, i consumatori trarrebbero beneficio dall'aumento della possibilità di scelta e concorrenza.

I due cerchi nella parte inferiore indicano l'esistenza di due opzioni: utilizzare le analisi interne dei dati o acquistare analisi esterne. Si osservi che il cerchio relativo alla FDA identifica sia l'immissione di dati grezzi, sia i dati forniti dalle imprese del settore privato. Il top management della FDA e i membri del Congresso che verificano l'uso delle risorse da parte della FDA sarebbero in grado di confrontare l'efficienza di quest'ultima nell'elaborazione e nell'analisi dei dati dei test clinici rispetto alle alternative del settore privato.

Il cerchio che indica i soggetti che stanno sviluppando farmaci innovativi mostra che essi, come la FDA, avrebbero la possibilità di scegliere di utilizzare le analisi interne dei dati dei test clinici e non clinici o di acquistare le analisi esterne.

È il caso di osservare che, in un sistema siffatto, un'autentica miniera di dati continuamente aggiornati diventerebbe di pubblico dominio. Ad esempio, questo sarebbe straordinariamente importante al fine di capire per quale motivo per specifici pazienti alcuni farmaci funzionano e altri no. I ricercatori potrebbero desumere importanti informazioni e sarebbero sempre più in grado di determinare fin dalle prime fasi dello sviluppo se una particolare linea di ricerca risulta promettente.<sup>7</sup> Questo aspetto affronta direttamente le preoccupazioni in merito al rallentamento che si è verificato di recente nell'approvazione di nuovi farmaci, particolarmente allarmante nel caso di medicinali che non sono semplici "copie" di farmaci già esistenti, ma che offrono nuovi livelli di cura.

Questo scritto ha illustrato a grandi linee il modello basato sul doppio binario e sul Database di valutazione dei *trade-off*. Certamente è necessario venire alle prese con svariate questioni relative all'attuazione del sistema. Ad esempio, sarebbe preferibile che le autorità realizzassero il TED a partire dal basso, ricorrendo al settore privato e a una serie di offerte in concorrenza? In che modo si potrebbe adattare al sistema a doppio binario l'attuale infrastruttura per la raccolta e la comunicazione dei risultati dei test clinici e l'utilizzo di farmaci "fuori etichetta"? Questioni del genere, tuttavia, possono essere esaminate dopo l'approvazione dell'architettura illustrata nel nostro diagramma.

### *Come creare una medicina personalizzata*

Il sistema a doppio binario permette alle imprese farmaceutiche di raggiungere una soluzione economicamente valida al problema posto dalla medicina personalizzata e che abbiamo tratteggiato precedentemente. Se da una parte le caratteristiche della medicina personalizzata promettono straordinari progressi nella salute per gli individui, al tempo stesso indeboliscono la preferenza della FDA per una sperimentazione clinica effettuata su campioni numerosi e per lunghi periodi di tempo.

La società trarrebbe indubbi benefici se le imprese farmaceutiche potessero realizzare un modello di *business* sanitario personalizzato, in grado di legare i profitti a un'innovazione a quattro livelli mirante a:

- (1) sviluppare farmaci geneticamente "mirati" che dimostrino di avere una straordinaria efficacia nei primi test;
- (2) dopo il superamento delle valutazioni sulla sicurezza della Fase I, produrre redditi nel breve periodo grazie alla vendita dei medicinali in questione ai consumatori che scelgono di non aspettare l'approvazione finale della FDA;
- (3) su un binario, produrre un'ampia documentazione relativa agli ottimi risultati del medicinale sui pazienti che rispondono al profilo genetico previsto e hanno preso una decisione informata di utilizzare il medicinale sperimentale;

(4) su un altro binario, sostenere un onere drasticamente ridotto per la sperimentazione di Fase II e III richiesta dalla FDA.

Il sistema a doppio binario agevolerebbe l'instaurazione di questo modello di business e accelererebbe i progressi in campo farmaceutico derivanti dal continuo aumento delle nostre conoscenze in campo genetico.

### Conclusioni

Non sarebbe lecito attenderci che i nostri rappresentanti politici cerchino di realizzare un sistema migliore dell'attuale, ossia un sistema nel quale pazienti e medici controllino le cure e in cui la priorità viene data ai pazienti di oggi, e non a quelli di un ipotetico futuro? Un sistema a doppio binario permetterebbe di raggiungere questo fine. Nello specifico, un sistema a doppio binario porterebbe a:

- ➔ maggiore libertà di scelta per i pazienti;
- ➔ risposte più veloci sulla sicurezza e sull'efficacia dei nuovi medicinali;
- ➔ una maggiore quantità di nuovi farmaci messi a disposizione dei medici e dei loro pazienti;
- ➔ accesso ai commenti e alle idee "non regolamentate" da parte dei medici, che possono portare a nuove conoscenze con un beneficio pratico e immediato;
- ➔ un cambiamento fondamentale nell'industria farmaceutica, che condurrebbe a dare molta più importanza alla capacità di sviluppare farmaci innovativi, piuttosto che alla capacità di muoversi nella burocrazia della FDA;
- ➔ la possibilità di snellire enormemente i test clinici della FDA, con la conseguenza di una considerevole diminuzione dei costi per aziende e laboratori farmaceutici, prezzi molto inferiori per i consumatori e una vita più sana e lunga per tutti.

Tra gli argomenti a sostegno del sistema a doppio binario, il più convincente (e quello maggiormente in grado di ottenere il sostegno di tutte le parti politiche e di ogni altro possibile avversario) è che gli individui e le loro famiglie dovrebbero essere liberi di salvare una vita o migliorarne la qualità, anche se così facendo si espongono ad un certo rischio. L'attuale regime normativo è profondamente ostile a questa semplice e convincente idea ed esige una riforma autentica.

## NOTE

1. Daniel Klein e Alexander Tabarrok, “Is the FDA Safe and Effective”, [www.fdareview.org](http://www.fdareview.org), inserito il 6 marzo 2007.
2. *Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs v. von Eschenbach*, 445 F.3d 470, 484-86. Corte Distrettuale di Washington DC, 2006.
3. Henry I. Miller, *To America’s Health: A Proposal to Reform the Food and Drug Administration*, Stanford, CA, Hoover Institution Press, 2000, p. 16-17.
4. Vernon L Smith, «Hayek and experimental economics», *Review of Austrian Economics*, 2005, 18(2), pp.139-140.
5. Per un’approfondita analisi del concetto di doppio binario si veda Bartley J. Madden, «A Clinical Trial for the Food and Drug Administration’s Clinical Trial Process», *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 20, numero 6 2005, pp. 569-578, disponibile al sito internet dell’autore, [www.LearningWhatWorks.com](http://www.LearningWhatWorks.com).
6. L’accesso via Internet alle informazioni sui medicinali e sui test clinici include le seguenti fonti [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov), [www.centerwatch.com](http://www.centerwatch.com), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch), [www.ifpma.org/clinicaltrials](http://www.ifpma.org/clinicaltrials), [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com) e [www.trialscentral.org](http://www.trialscentral.org).
7. Government Accountability Office (GAO), novembre 2006, Report GAO-07-49, “New Drug Development”, p. 35, suggerisce una collaborazione fra il governo, l’industria e l’accademia che potrebbe realizzare un sistema per raccogliere e analizzare i dati relativi al fallimento dei farmaci nel corso della sperimentazione clinica. Per esempio, un team della FDA e i rappresentanti delle case farmaceutiche potrebbero rivedere i database della FDA e dell’azienda farmaceutica per ottenere gli esempi dei fallimenti dei medicinali e quindi svolgere un’analisi sistematica delle loro cause. Questa attività dovrà garantire la tutela delle informazioni esclusive delle aziende farmaceutiche relative a particolari farmaci. Un sistema siffatto potrebbe fornire nuove informazioni per impedire che più aziende compiano lo stesso errore o errori simili, e potrebbe accrescere l’efficienza dei test clinici.



## MAGGIORI INFORMAZIONI

1. [www.LearningWhatWorks.com](http://www.LearningWhatWorks.com), il sito personale di Bartley J. Madden. Madden ha dato origine al CFROI una struttura di valutazione del ciclo vitale ampiamente utilizzata dai gestori di portafoglio ed è autore di *CFROI Valuation—A Total System Approach to Valuing the Firm*. Più recentemente, si è concentrato sulle questioni di politica pubblica che coinvolgono i sistemi di mercato.
2. Bartley J. Madden, «A Clinical Trial for the FDA's Clinical Trial Process», *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, novembre 2005, disponibile in rete a: [www.LearningWhatWorks.com](http://www.LearningWhatWorks.com) e <http://www.heartland.org/Article.cfm?artId=18838>.
3. - «Breaking the FDA Monopoly», *Regulation*, Cato Institute, giugno 2004, disponibile in rete all'indirizzo <http://www.heartland.org/Article.cfm?artId=15758>.
4. Henry I. Miller, «Patients' Right to Choose», Brief Analysis, pubblicato nell'ottobre 2006 dal National Center Policy Analysis e disponibile in rete a <http://www.heartland.org/Article.cfm?artId=20105>.
5. PolicyBot™, l'archivio, gratuito e disponibile in rete, dell'Heartland Institute con i lavori di altri *think tanks* liberisti, contiene migliaia di documenti sulle riforme delle politiche dell'assistenza sanitaria. È disponibile in rete al sito [www.heartland.org](http://www.heartland.org).
6. *Health Care News*, una pubblicazione mensile gratuita dell'Heartland Institute. È possibile abbonarsi direttamente sul sito [www.heartland.org](http://www.heartland.org) o spedire nome e indirizzo a The Heartland Institute, 19 South LaSalle Street #903, Chicago, IL 60603.
7. *Ten Principles of Health Care Policy*, The Heartland Institute, 2007.

### *CHI SIAMO*

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.

### *COSA VOGLIAMO*

La nostra filosofia è conosciuta sotto molte etichette: "liberale", "liberista", "individualista", "libertaria". I nomi non contano. Ciò che importa è che a orientare la nostra azione è la fedeltà a quello che Lord Acton ha definito "il fine politico supremo": la libertà individuale. In un'epoca nella quale i nemici della libertà sembrano acquistare nuovo vigore, l'IBL vuole promuovere le ragioni della libertà attraverso studi e ricerche puntuali e rigorosi, ma al contempo scevri da ogni tecnicismo.