

**Orientarsi in salute e sanità
per fare scelte consapevoli**

LA DISPENSA



PROGETTO PARTECIPASALUTE



Realizzato con il sostegno di

COMPAGNIA
di San Paolo

Settembre 2008
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE “MARIO NEGRI”, MILANO

Nessuna parte di questo manuale può essere riprodotta o trasmessa sotto ogni forma e con qualsiasi mezzo – elettronico, meccanico, inclusa la fotocopiatura, la registrazione e ogni altra forma o sistema d’archiviazione e recupero – senza l’autorizzazione a utilizzare i contenuti dell’opera originali.

Le richieste d’autorizzazione alla riproduzione o alla citazione del materiale contenuto in questo manuale devono essere inviate a:
Dr.ssa Paola Mosconi
Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”
Via La Masa 19, 20156 Milano – e-mail: mosconi@marionegri.it

Come nasce questa dispensa

Il corso per rappresentanti di associazioni di cittadini e pazienti organizzato ogni anno da *Partecipasalute* può contare ora su una dispensa che ne presenta i principali contenuti: dalla sperimentazione clinica all'informazione in medicina e sanità; dall'incertezza ai conflitti di interesse, ai comitati etici; da come funzionano le agenzie regolatorie dei farmaci al mondo dell'associazionismo in ambito sanitario.

La dispensa è cresciuta di anno in anno insieme ai diversi protagonisti dei corsi: scritta per buona parte dai docenti stessi, in una prima versione è stata "sperimentata" all'interno del corso del 2007 e quindi modificata in base alle indicazioni e le esigenze emerse tra quei fruitori.

Ogni capitolo, inoltre, è stato rivisto da almeno un rappresentante di associazione o componente laico di comitato etico.

I contenuti della dispensa offrono un quadro generale dei vari temi che verranno approfonditi durante il corso attraverso incontri con esperti, discussioni e lavori di gruppo.

AUTORI

- Giovanni Apolone, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Luca Carra, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Sergio Cima, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Cinzia Colombo, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Alessandro Liberati, Centro Cochrane Italiano; Università degli studi di Modena e Reggio Emilia
- Gaia Marsico, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (Chieti)
- Paola Mosconi, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Monica Oldani, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano
- Vanna Pistotti, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Eugenio Santoro, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Roberto Satolli, Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano

REVISORI

- Ines Benedetti, AILS Associazione italiana lotta alla sclerodermia, Milano
- Ilaria Carretta, Comitato etico Ospedale San Raffaele, Milano
- Maria Gloria De Bernardo, Comitato etico Azienda ospedaliera, Verona
- Maria Di Ottavio, Associazione Attivecomeprima, Milano
- Alberto Fontana, Unione italiana lotta alla distrofia muscolare (UILDM), Padova
- Carmela Mandas, FDG Federazione diabete giovanile, Cagliari
- Annalisa Marzot, Comitato etico ASL 9, Grosseto
- Marisa Monari, Associazione ADOCM Crisalide, Rimini
- Silvia Nidasio, MOVI Movimento di volontariato italiano, Fed. Lombardia, Milano
- Rosita Orlandi, Comitato etico indipendente Policlinico di Bari
- Pierluigi Pennati, ASNPV Associazione Nazionale Psoriasi e Vitiligene Onlus, Milano
- Dafne Rossi, Associazione Serena, Siena
- Roberto Trefiletti, Federconsumatori Lombardia, Milano
- Luisa Villa, Altroconsumo, Milano
- Adele Zuccolini, Comitato etico Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Le politiche che regolano il mercato dei farmaci: il ruolo delle agenzie regolatorie

Giovanni Apolone, Paola Mosconi
Revisori: Luisa Villa, Roberto Trefiletti

Da molecole promettenti a buoni farmaci

I progressi della medicina

Negli ultimi anni la medicina ha registrato importanti progressi nella comprensione dei fattori, molecolari e non, legati allo sviluppo delle principali malattie. Nonostante i miglioramenti ottenuti nella cura e nel controllo della progressione delle malattie grazie ai nuovi farmaci, c'è ancora molto da fare in termini di risultati a lungo termine per la maggior parte delle più comuni malattie di tipo cronico. Se si prende come esempio la patologia tumorale maligna – a tutt'oggi tra le prime cause di morte, di sofferenza e di consumo di risorse nei paesi occidentali – si osserva che c'è stato un enorme incremento delle conoscenze che derivano dalla cosiddetta scienza di base, però i miglioramenti osservati negli ultimi 10 anni in termini di percentuale di pazienti guaribili e di sopravvivenza riguardano poche forme tumorali e sono in parte attribuibili alla prevenzione primaria (riduzione dei rischi) e secondaria (diagnosi anticipata), alla tempestività delle cure chirurgiche più che alla successiva terapia con farmaci. Inoltre, il ruolo dei farmaci è certamente importante nelle fasi di terapia adiuvante quando i pazienti ricevono determinate terapie per ridurre il rischio di ricadute dopo l'asportazione del tumore, mentre resta marginale in occasione di progressione e metastasi (cioè, cellule tumorali che colpiscono altri tessuti). Tuttavia, nonostante il contrasto esistente tra promesse e risultati, le aspettative dei pazienti e dei medici sulla ricerca e sui nuovi farmaci sono certamente ben riposte e nei prossimi anni si assisterà a un incremento nella disponibilità di nuovi farmaci basati su meccanismi di azione innovativi, o più mirati a specifici obiettivi molecolari o clinici.

Molti interessi gravitano intorno ai farmaci

Nulla si può dare per scontato soprattutto in un contesto sempre più dominato da un mercato globale e quindi governato da interessi prevalentemente economici. Al fine di aumentare la probabilità che promettenti molecole diventino buoni farmaci, non basta attendere che i risultati dalla ricerca si trasformino in cambiamenti di salute, ma è necessario creare e sostenere una interazione coordinata tra tecnologia, biologia, ricerca clinica, pratica clinica e politica sanitaria, in quanto il processo basato sul passaggio passivo e automatico dalla teoria alla ricerca clinica ed eventualmente alla pratica corrente non può essere dato per scontato. I momenti critici di questo modello sono molti, ma essenzialmente la criticità maggiore risiede nella qualità scientifica dei dati e nell'etica della ricerca.

Le basi razionali delle sperimentazioni

Dalla semplice osservazione alla sperimentazione

C'è naturalmente accordo sul fatto che nuovi interventi medico sanitari – compresi i nuovi farmaci – debbano essere provati in maniera completa prima di essere offerti a tutta la popolazione, al fine di garantire il cittadino. E' meno intuitibile, e quindi talvolta meno accettabile, che per documentare la qualità di un farmaco in termini di sicurezza e efficacia sia necessario utilizzare complesse e lunghe procedure che talvolta durano anni e coinvolgono gruppi di pazienti, più o meno consapevoli di essere parte di una sperimentazione scientifica. Perché non basta basarsi sulle osservazioni, ma è invece necessario sperimentare? Nel passato, in effetti bastava applicare i nuovi farmaci su pochi topolini e su pochi casi per osservare grandi e inequivocabili effetti. Oggi invece, in un contesto dove prevalgono le malattie croniche e non curabili – dove cioè è molto difficile guarire e

l'obiettivo è ridurre i rischi, controllare il decorso della malattia e migliorare il benessere del paziente – è più difficile identificare i miglioramenti attribuibili con sicurezza al farmaco. In assenza di eclatanti effetti e di adeguati controlli, la semplice osservazione non è un approccio abbastanza valido e affidabile per documentare il valore di un nuovo trattamento medico. E' pertanto necessario accumulare una serie di prove descritte in termini di fasi di sperimentazione, sia pre clinica (essenzialmente su animali) sia clinica (in soggetti umani: fasi I, II, III e IV), che permettano di dare un giudizio scientifico, cioè motivabile e basato su esperienze ripetibili, sul valore di un farmaco.

Necessità di studi clinici controllati e randomizzati

Il perno di tutte queste prove è lo studio clinico che valuta l'efficacia e la sicurezza di un farmaco in modo controllato. Si tratta di uno studio in cui vi sono due gruppi di pazienti, uno dei quali è trattato con il nuovo farmaco in valutazione e l'altro no, e i pazienti sono assegnati ai due gruppi in modo randomizzato, come si dice in gergo medico, cioè assegnati dal caso e non su scelta del medico o del paziente. Inoltre, non basta dimostrare che un farmaco sia efficace, in termini assoluti o relativi, ma è necessario anche documentarne la sicurezza (presenza e quantità di effetti indesiderati), sia con valutazioni durante lo sviluppo (pre clinico e clinico) sia con una attenta vigilanza durante la commercializzazione. Accanto, quindi, alla necessità di documentare l'efficacia del farmaco, cioè il fatto che esso svolga l'azione terapeutica che ci si aspettava e globalmente fa bene, diventa sempre più importante avere dati sulla sua sicurezza in modo da poter decidere sia a livello di popolazione, sia a livello di singolo caso, se i benefici siano superiori ai problemi, cioè ai cosiddetti effetti collaterali indesiderati: è il rapporto rischio/beneficio. Il più delle volte gli studi clinici condotti durante lo sviluppo del farmaco non sono in grado di quantificare con certezza la sicurezza di un farmaco: basta pensare alla possibilità che un importante effetto collaterale sia presente con una probabilità di 1 caso su 1.000 o su 10.000 casi per capire che, se si sono studiati in tutto poche migliaia di casi, dal punto di vista statistico quell'importante effetto collaterale potrebbe non essersi manifestato, ma si svelerà inevitabilmente durante la commercializzazione quando il prodotto sarà utilizzato da centinaia di migliaia di soggetti. Inoltre anche la valutazione di ampie casistiche può non essere sufficiente se gli studi pre clinici, non sono stati condotti con attenzione. Il caso del talidomide è solo uno dei tanti storici esempi che sottolineano l'importanza della farmacovigilanza dopo la commercializzazione.

Il caso Talidomide

La Talidomide è un farmaco commercializzato in tutto il mondo, tranne che negli USA, dalla fine degli anni cinquanta, dapprima come anticonvulsivante e poi come sedativo. Veniva considerato particolarmente sicuro in quanto anche eventuali sovra dosaggi non risultavano mai essere letali, al contrario dei barbiturici, unici sedativi allora disponibili. Erano stati condotti studi su animali soprattutto per mettere in evidenza la tossicità acuta, ma era stata data scarsa attenzione alla possibile tossicità cronica. Dato il teorico profilo di sicurezza, fu molto spinto il suo utilizzo in gravidanza. Una lettera di 15 righe, scritta nel 1961 da un medico au-

straliano alla rivista *The Lancet*, che segnalava un eccesso di malformazioni in bambini nati da donne che avevano assunto farmaci a base di talidomide, scatenò l'attenzione sulla capacità del farmaco di provocare malformazioni congenite, anche incompatibili con la vita. In breve si stimò in migliaia il numero di casi coinvolti, si scoprì la natura del problema conducendo studi appropriati su cavie animali gravide e si tolse il farmaco dal mercato. Il caso della Talidomide insegnò che nessun farmaco dovrebbe essere fino a che il suo effetto sull'uomo non sia stato ben studiato, con modelli e test appropriati anche rispetto a specifiche condizioni (età, gravidanza).

La prima segnalazione degli effetti della talidomide, pubblicata sulla rivista *The Lancet*

Gentile Signore,
le malformazioni congenite sono presenti in circa l'1,5 per cento dei neonati. Negli ultimi mesi ho osservato che l'incidenza di malformazioni severe multiple in neonati partoriti da donne che avevano fatto uso di Talidomide durante la gravidanza, come antivomito o sedativo, è di almeno il 20 per cento. Queste anomalie sono presenti nelle strutture che si sviluppano nel mesenchima, cioè le ossa e la muscolatura in-

testinale. Lo sviluppo delle ossa sembra essere influenzato in modo rilevante, dando come esito polidattilia [*numero di dita superiore alla norma*], sindattilia [*fusione di due o più dita della mano/piede*] e alterazioni nello sviluppo delle ossa lunghe [*femore e radio anormalmente corti*]. Qualcuno dei lettori della rivista ha visto simili malformazioni in neonati partoriti da donne che avevano preso questo farmaco durante la gravidanza?

W.G. McBride

Registrazione nuovi farmaci: i sistemi europeo e americano

EMEA (European Medicines Agency)

L'Agenzia Europea per i Medicinali (<http://www.emea.europa.eu>) è un organo decentrato dell'Unione Europea con sede a Londra. Il suo compito principale è di tutelare e promuovere la sanità pubblica e la salute degli animali mediante la valutazione e il controllo dei medicinali per uso umano e veterinario. Attraverso una rete di oltre 4.000 esperti europei essa coordina le risorse scientifiche di più di 40 autorità nazionali competenti di 30 paesi della vasta area UE-SEE. Essa contribuisce alle attività internazionali dell'Unione Europea mediante i suoi lavori nell'ambito della farmacopea europea, dell'organizzazione mondiale della sanità, delle conferenze trilaterali (UE, Giappone e Stati Uniti) sull'armonizzazione e di altre organizzazioni e iniziative internazionali.

La valutazione scientifica dei nuovi farmaci si basa su tre principi: qualità, sicurezza ed efficacia. L'EMEA dipende nell'Unione Europea dal Direttorato generale dell'industria, dunque considera il farmaco più un bene di consumo che un bene per la salute. Il sistema europeo di autorizzazione dei medicinali prevede due distinte procedure: una centralizzata e l'altra decentralizzata (o di mutuo riconoscimento).

Procedura centralizzata

Le aziende farmaceutiche presentano all'EMEA un'unica richiesta di introduzione in commercio valida per tutti i paesi dell'Unione Europea. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human use) o il comitato per i medicinali veterinari (CVMP, Committee for Medicinal Products for Veterinary use) effettuano una valutazione unica e sono responsabili dell'intero iter. Il CHMP è inoltre responsabile delle attività post registrazione compresa l'estensione o la variazione delle indicazioni d'utilizzo. Se il comitato, dopo aver esaminato la pratica, giunge alla conclusione che la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale sono state sufficientemente dimostrate, esprime un parere favorevole, che è trasmesso alla Commissione. Essa allora concede l'autorizzazione all'immissione in commercio valida per tutto il territorio dell'Unione Europea. La procedura centralizzata è obbligatoria per tutti i prodotti biotecnologici e per i farmaci orfani, cioè i farmaci per malattie rare.

Procedura decentralizzata o di mutuo riconoscimento

Questa procedura non riguarda farmaci innovativi, ma prodotti per cui si ha un prevalente interesse commerciale. La procedura prevede che l'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da uno stato membro dell'Unione Europea (che agisce da paese di riferimento e viene denominato Stato membro di riferimento o Reference Member State-RMS) venga estesa a uno o più stati membri (denominati Stati membri interessati o Concerned Member States-CMS) indicati dal richiedente.

E' la corsia preferenziale per raggiungere nuovi mercati quando un farmaco sia già commerciabile all'interno di uno stato dell'Unione Europea. Condizione necessaria per l'applicazione della procedura di mutuo riconoscimento è che i documenti e il dossier di registrazione del medicinale siano gli stessi in tutti gli stati membri coinvolti nella procedura.

La procedura centralizzata resta quella maggiormente utilizzata. Il CHMP, inoltre, risolve le dispute nei casi in cui vi è un disaccordo fra gli stati membri relativamente all'autorizzazione di vendita di un prodotto medicinale particolare (arbitration procedure). Il CHMP si occupa anche dei casi di rinvio (Community referral procedure) che si avviano quando ci sono delle preoccupazioni concernenti farmaci e salute pubblica o dove sono in gioco altri interessi della Unione Europea.

Nel 2001 è stato costituito il Comitato per i medicinali orfani (COMP, Committee for Orphan Medicinal Products), la cui funzione consiste nell'esaminare domande di assegnazione di persone od aziende che intendono sviluppare i cosiddetti medicinali. Nel 2004 infine è stato costituito un nuovo comitato, HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products), per i farmaci di origine vegetale. A dieci anni dalla sua inaugurazione, l'organizzazione dell'EMEA e i suoi compiti

ti sono stati rivisti (insieme alle normative europee che regolano l'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci) allargando significativamente il mandato dell'Agenzia. Oltre a una serie di cambiamenti organizzativi, verrà conferita all'agenzia maggiore responsabilità, in particolare per accelerare l'accesso dei pazienti a nuovi farmaci e migliorare la fornitura di informazioni a tutti coloro che fanno uso di prodotti farmaceutici. Al momento ci sono due aspetti molto critici del lavoro dell'EMA: l'agenzia non richiede studi di tipo comparativo per valutare qual è il reale valore aggiunto di un nuovo principio attivo rispetto a uno già in commercio; e il lavoro è per gran parte riservato e quindi non c'è trasparenza sui dati disponibili e sulle procedure.

FDA (Food and Drug Administration)

La FDA (<http://www.fda.gov>) è l'ente americano che regola da più di un secolo l'approvazione di nuovi farmaci; è considerata una delle più vecchie istituzioni americane a difesa del consumatore. Il mandato della FDA recita:

“La FDA è responsabile della protezione della sanità pubblica assicurando la sicurezza, l'efficacia e la sicurezza degli farmaci umani, dei prodotti biologici, dei dispositivi medici, dell'approvvigionamento di generi alimentari, dei cosmetici e dei prodotti che emettono radiazioni. La FDA è inoltre responsabile per i progressi in sanità pubblica favorendo lo sviluppo di innovazioni che rendono le medicine e gli alimenti più efficaci, più sicuri e accessibili e aiutando il pubblico a ottenere informazioni corrette e scientificamente valide per usare al meglio medicine e alimenti con la finalità di migliorare la loro salute”.

La FDA si avvale di uno staff di più di 9.000 persone, organizzate in diversi dipartimenti, di cui almeno due si occupano dei farmaci, il CDER (Center for Drug Evaluation and Research) e il CBER (Center for Biologicals Evaluation and Research) a loro volta organizzati in sezioni specializzate, dotate di propri esperti che dipendono in maniera diretta dall'Agenzia. Il meccanismo attraverso il quale la FDA approva l'immissione in commercio di nuovi farmaci è stato rivisto completamente durante gli anni Novanta al fine di garantire sia una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio del farmaco, sia una rapida valutazione dello stesso in modo da garantire quanto più possibile una veloce e pronta disponibilità del prodotto al cittadino. Tali obiettivi sono ottenuti grazie all'azione combinata di 3 meccanismi:

- *fast track* (letteralmente percorso veloce) è una procedura che prevede un'interazione diretta, attraverso riunioni di lavoro, tra la FDA e il gruppo che sviluppa un nuovo farmaco, al fine di concordare durante il cammino (dalla pre clinica alle fasi cliniche I-IV) il miglior modo per studiare il farmaco in valutazione; è riservata a farmaci cosiddetti salva vita;
- *priority review* (revisione prioritaria) è una procedura che viene richiesta dopo che il nuovo farmaco è stato presentato per l'approvazione alla FDA, implica una accelerazione dei tempi di approvazione di un nuovo farmaco (da 10 a 6 mesi); anche in questo caso la richiesta viene fatta solo in casi particolari;
- *accelerated approval* (approvazione accelerata e anticipata) è una procedura che può essere richiesta per farmaci che hanno dimostrato di essere potenzialmente utili per condizioni cliniche che mettono a rischio la vita, il cui percorso di valutazione della reale efficacia non è ancora stato concluso, ma di cui – tuttavia – sono disponibili risultati così importanti e promettenti da suggerire una precoce introduzione nel mercato.

La FDA ha inoltre formali programmi di collaborazione sia con esperti esterni e indipendenti, di cui si avvale per ricevere consigli, sia con agenzie e istituti pubblici di ricerca, come l'NCI (National Cancer Institute) e l'NIH (National Institute of Health).

In questi anni FDA è stata oggetto di critica dopo che alcuni farmaci approvati o in fase di approvazione hanno prodotto gravi effetti per la popolazione (per esempio il caso del Vioxx), e la discussione che ha occupato sia la stampa medico scientifica sia la stampa laica è stata molto vivace; sul sito *Partecipasalute*, nella rubrica “Medicina e interesse” sono presenti numerosi articoli su questo tema.

Le principali differenze tra EMEA e FDA

E' chiaro dalle descrizioni sopra riportate che le due agenzie hanno modalità organizzative, di finanziamento e di lavoro differenti. Alcuni aspetti vanno sottolineati:

- i tempi di approvazione sono in generale più lunghi per EMEA rispetto a FDA, soprattutto per la disponibilità di *fast track* e *priority review*;
- la FDA ha maggiori competenze interne per valutare i singoli prodotti e quindi non deve dipendere dalla collaborazione di esperti provenienti dai singoli stati membri;
- la FDA si può avvalere di gruppi esterni di esperti, tecnici e laici, con cui confrontarsi in caso di dubbi sulle decisioni da prendere;
- EMEA si deve confrontare con un mercato formalmente simile in termini di dimensioni, ma estremamente variegato in termini di lingue, culture, economie e modelli assistenziali;
- infine, EMEA esiste solo da poco più di dieci anni, mentre la FDA da più di cento.

AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco

L'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.it>), agenzia regolatoria italiana, è un organismo di diritto pubblico che opera sulla base degli indirizzi e della vigilanza del Ministero della salute, in autonomia, trasparenza ed economicità, in raccordo con le regioni, l'Istituto superiore di sanità, gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, le associazioni dei pazienti, i medici e le società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo.

Le principali attività dell'AIFA sono le seguenti:

- registrazione e farmacovigilanza;
- prezzi rimborso e mercato;
- valutazione europea;
- rapporti con EMEA;
- sperimentazione e ricerca;
- produzione e controllo;
- affari amministrativi.

Le prime quattro sono strettamente correlate alla registrazione e uso dei farmaci. L'AIFA assicura inoltre l'unitarietà dell'assistenza farmaceutica sul territorio nazionale nonché l'accesso ai farmaci innovativi e ai farmaci per le malattie rare, attraverso un processo di registrazione conforme alle procedure previste dalla normativa vigente nell'Unione Europea.

I requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia di tutti i medicinali – ivi compresi emoderivati, vaccini, radiofarmaci, medicinali a base di erbe e medicinali omeopatici – sono assicurati (sia nel caso di nuove autorizzazioni all'immissione in commercio, sia nel caso di variazioni) attraverso le valutazioni chimico farmaceutiche, biologiche, farmaco tossicologiche e cliniche che l'AIFA effettua avvalendosi di esperti interni ed esterni, degli esperti dell'Istituto Superiore di Sanità e della Commissione Tecnico Scientifica. Tutte queste valutazioni vengono effettuate in conformità alle normative e protocolli europei e alle Linee Guida redatte dall'EMEA e dall'ICH (International Conference on Harmonization). Per garantire che i farmaci immessi sul mercato siano sicuri l'AIFA gestisce un servizio di farmacovigilanza che effettua il monitoraggio continuo delle segnalazioni di reazioni avverse al fine di identificare tempestivamente eventuali segnali di rischio legati all'uso dei farmaci e di assicurare un rapporto rischio/beneficio favorevole per la popolazione. Una volta che i farmaci sono stati approvati dall'EMEA, l'AIFA si occupa di classificare i farmaci nei rispettivi livelli diversi di rimborsabilità e, quando opportuno, discute anche del prezzo al pubblico.

I nuovi farmaci anti tumorali e il debito di informazione

I pazienti oncologici in particolare ripongono grandi speranze nelle novità, con il presupposto che il nuovo sia meglio. In realtà, benché ci siano stati molti annunci miracolistici, pochi sono stati i farmaci veramente innovativi nel settore oncologico, soprattutto se si chiede al farmaco un reale beneficio clinico, cioè un aumento della sopravvivenza dei pazienti rispetto alle terapie standard, oppure un beneficio in termini di qualità della vita.

L'EMEA e l'FDA hanno un ruolo molto importante in questo processo perché dettano le regole e i tempi della sperimentazione e perché sono le prime a valutare il valore

delle nuove medicine e sono responsabili della loro immissione in commercio.

Fino a circa 10 anni fa non esistevano molte differenze tra le due Agenzie, ora formalmente FDA appare più sensibile alle opinioni dei cittadini, mentre EMEA appare un po' più rigida e conservativa. In realtà, a un'analisi del comportamento delle due Agenzie nel giudicare i prodotti anti tumorali valutati e approvati negli ultimi anni, non emerge una grande differenza: entrambe le Agenzie hanno approvato i nuovi farmaci permettendo l'utilizzo di piccoli studi, non comparativi e non randomizzati, dove l'efficacia dei

farmaci è stata valutata non utilizzando la sopravvivenza ma semplici indicatori di attività del farmaco.

In particolare uno studio pubblicato nel 2005 da Apolone e collaboratori sul *British Journal of Cancer*¹ documenta che:

- sono stati approvati dall'EMA, nei 10 anni considerati, 14 farmaci anti tumorali per 27 differenti indicazioni, 14 nuove e 13 estensioni di indicazioni precedenti;
- molti farmaci non sono supportati da studi clinici controllati randomizzati e l'obiettivo più utilizzato dagli studi è la riduzione della massa tumorale in risposta al farmaco e non la sopravvivenza;
- più in particolare, su 48 studi presenti nei dossier dei farmaci approvati, solo 25 sono studi clinici randomizzati, e riguardano la metà delle relative indicazioni. Gli al-

tri sono studi clinici non randomizzati e studi clinici randomizzati non comparativi, cioè in assenza di altri farmaci di confronto;

- per quanto riguarda gli obiettivi utilizzati, solo per due indicazioni è stato considerato come obiettivo primario la sopravvivenza, negli altri casi è stata valutata la risposta del tumore al farmaco (cioè la riduzione della massa tumorale), o la sopravvivenza libera da malattia, cioè l'intervallo tra l'intervento terapeutico e la ricomparsa della malattia;
 - infine, dalla valutazione della sopravvivenza, è emerso che l'aumento medio attribuibile ai nuovi farmaci era molto piccolo (in media intorno a un mese e mezzo) e mai superiore a 3 mesi.
-

Enti regolatori e partecipazione dei cittadini

Il processo di approvazione di un nuovo farmaco necessita che molte e diverse competenze siano presenti: tutte le parti interessate devono trovare una giusta collocazione nel processo e tra queste anche, naturalmente, le rappresentanze di pazienti e cittadini. La FDA prima, e l'EMA più recentemente, stanno mettendo in pratica differenti modelli di coinvolgimento diretto di cittadini, di pazienti e di loro associazioni.

La FDA ha istituito, già da diversi anni, un sistema per integrare il punto di vista dei pazienti e delle sue rappresentanze nella valutazione clinica e scientifica del dossier sui nuovi farmaci. I rappresentanti dei cittadini e dei pazienti sono stati coinvolti per avere un collegamento tra commissioni medico scientifiche e utilizzatori tramite diversi programmi e approcci.² Nell'intento di fornire questo tipo di formazione, la FDA ha predisposto un documento per descrivere, attraverso una dozzina di domande, le modalità di coinvolgimento;³ inoltre, sono stati sviluppati programmi specifici per i rappresentanti dei pazienti con cancro.⁴ Il modello FDA potrebbe essere importato a livello europeo per dare maggiore possibilità ai rappresentanti dei pazienti di partecipare attivamente e per fare in modo che il processo di coinvolgimento incida concretamente sul percorso di approvazione del farmaco.

L'EMA da marzo 2005 ha pubblicato diversi documenti (disponibili in lingua inglese sul sito dell'Agenzia, www.emea.europa.eu) finalizzati, che mirano a dar vita a un gruppo di lavoro con rappresentanti di pazienti. Secondo questi documenti, per poter collaborare con l'EMA le associazioni devono avere alcune caratteristiche tra cui – oltre alla presenza di uno statuto registrato, all'interesse per i farmaci, alla rappresentatività a livello europeo – la trasparenza sulle fonti di finanziamento e sul loro utilizzo. Infatti, come è stato sottolineato ancora recentemente (<http://www.partecipasalute.it/associazioni/european-patients-forum.pdf>) la trasparenza e la mancanza di conflitti di interessi da parte delle stesse associazioni di cittadini e pazienti rimane un nodo ancora difficile da risolvere. La consultazione dei cittadini e delle organizzazioni avviene solo su richiesta di una delle parti coinvolte nel processo di approvazione (comitato scientifico, *working parties/scientific advisory groups* o *rapporteur*). L'EMA ha anche affermato la necessità di una riorganizzazione del suo sito in modo da renderlo più fruibile alla navigazione da parte di cittadini e pazienti. Si propone inoltre la diffusione capillare delle informazioni rilevanti sui farmaci, collaborare alle indagini di farmacovigilanza, assicurare trasparenza delle informazioni.

Bibliografia

1. Apolone G et al. Ten years of marketing approvals of anti-cancer drugs in Europe. Regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *BJC* 2005;93:504-9
2. FDA: Cfr. <http://www.fda.gov/oashi/patrep/patientrep.html#overview>.
3. *When a Patient Speaks... Patient Representatives to FDA Advisory Committees*, <http://www.fda.gov/oashi/patrep/patbroc.html>
4. FDA: <http://www.fda.gov/oashi/cancer/cpat.html>