

Le strategie post-marketing per i medicinali

A. Breckenridge Nature 2008; vol 83, n. 1: 24-25

Al direttore editoriale: il sistema regolatorio dei medicinali ha delle responsabilità nei confronti di diversi stakeholders: innanzitutto verso il grande pubblico, nei confronti del quale ha il compito di approvare solo quei farmaci che presentano un profilo rischio/beneficio appropriato; in secondo luogo verso gli operatori sanitari, assicurando la disponibilità di informazioni che permettano loro di prescrivere i farmaci in modo sicuro ed efficace nella pratica clinica; terzo, ma non ultimo, verso l'industria farmaceutica, per cui le norme dovrebbero funzionare come incoraggiamento allo sviluppo di farmaci innovativi.

E' ormai sempre più noto che nonostante l'efficacia del medicinale sia discretamente accertata al momento dell'immissione in commercio, la stessa cosa non può essere detta riguardo il suo profilo di sicurezza, che si basa sulle limitate informazioni che provengono dagli studi pre-clinici e clinici, spesso condotti su un numero esiguo di pazienti. Pertanto, il concetto di un approccio alla sicurezza del farmaco che tenga conto dell'intero ciclo di vita del prodotto sta acquistando sempre più credito, mentre le strategie di gestione del rischio, inizialmente formulate nella fase d'inizio di sviluppo del farmaco, vengono adesso ridefinite e messe in atto durante il successivo uso nella pratica clinica del prodotto.

Di chi è allora la responsabilità di progettare, eseguire e, cosa più importante, supportare finanziariamente le ricerche post-marketing dei farmaci nuovi e di quelli già esistenti: dell'industria, degli istituti di ricerca pubblici, o degli organi regolatori?

Non è irragionevole pensare che l'industria debba farsi carico della salvaguardia della sicurezza dei farmaci che essa stessa scopre e sviluppa. L'Europa (e molto probabilmente anche gli Stati Uniti) ha riconosciuto che i *risk management plan* (programmi di gestione del rischio) dovrebbero essere parte di un accordo raggiunto tra gli organi regolatori e l'industria farmaceutica ogni qualvolta viene approvata la commercializzazione di un farmaco. E' importante sottolineare, tuttavia, che in passato l'impegno dell'industria farmaceutica riguardo al completamento dei propri doveri post-marketing non è stata particolarmente rilevante dato che il 70% degli studi non sono stati neppure iniziati dopo 5 anni. Si spera che le recenti imposizioni legali relative ai *risk management plan*, accompagnate peraltro da sanzioni in caso di non adempimento, garantiranno un miglioramento in questo settore.

Gli istituti di ricerca finanziati con fondi pubblici (es. gli Istituti nazionali per la salute pubblica e per la ricerca), così come le fondazioni no-profit, hanno sempre condotto un ruolo importante nell'organizzazione, finanziamento e messa in atto di studi epidemiologici di ampie dimensioni come quelli sulla sicurezza e l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva (TOS), la terapia antitubercolotica, il trattamento contro per l'HIV, e la sicurezza dei vaccini pediatrici. Questi studi sono stati condotti soltanto quando sono sorti problemi di salute pubblica rilevanti e non sono parte del routinario processo di sorveglianza dei farmaci.

Nel Regno Unito, stanno assumendo un ruolo strategico i programmi di ricerca e sviluppo del *National Health Service* (NHS) di R&D e del UK Medical Research Council, entrambi finanziati con fondi pubblici, che una volta supportavano in maniera predominante ricerca di base ora, sotto il coordinamento dell'Office for Strategic Coordination of Health Research. Il suo compito è quello di formulare un'unica strategia di ricerca sanitaria in UK prestando particolare attenzione al trasferimento delle idee dalla ricerca clinica e di base verso nuovi prodotti e nuovi approcci per il trattamento delle malattie. Parte della strategia è facilitare la messa in atto di importanti studi sulle ricerche a lungo termine del rapporto beneficio rischio dei farmaci.

Nella funzione di un organo regolatorio dei farmaci è implicito l'incoraggiamento verso una ricerca sui farmaci affidabile e utile, ma ciò raramente è stato definito con chiarezza e di solito è molto problematico il finanziamento di questi studi da parte dell'organo regolatorio.

Una recente iniziativa promossa dall'**Agenzia Italiana del Farmaco** (AIFA) propone un altro approccio nei confronti della ricerca indipendente sull'uso dei farmaci. Uno degli specifici compiti assegnati per legge all'AIFA è quello della promozione di una ricerca indipendente sui farmaci in quelle aree di interesse del Servizio Sanitario Nazionale e in quelle dove il supporto commerciale è generalmente insufficiente. L'aspetto innovativo di questo programma è il tipo di finanziamento.

Le aziende farmaceutiche devono versare il 5% della spesa annua che hanno sostenuto per le attività di promozione dei farmaci agli operatori sanitari, in un fondo costruito ad hoc, che raggiunge circa 40 milioni ogni anno (60 milioni dollari). Da quando è stato realizzato, nel 2005, questo fondo è stato reso disponibile per programmi di ricerca.

Il meccanismo di questa operazione è che sia nel 2005 sia nel 2006, l'AIFA ha lanciato un bando pubblico per la ricerca sui farmaci rivolto ai ricercatori che lavorano presso

enti pubblici (es. università, istituti di ricerca pubblici) e organizzazioni no-profit (es. fondazioni scientifiche, associazioni di pazienti).

Ad una Commissione per la Ricerca e lo Sviluppo, presieduta dall'eminente ricercatore Silvio Garattini, è stato affidato il compito di identificare aree di ricerca che necessitano di supporto finanziario.

Per i primi 2 anni del programma, sono state selezionate le seguenti tre aree:

- Farmaci orfani per il trattamento delle malattie rare e farmaci per non-responders;
- Confronti tra farmaci e strategie terapeutiche;
- Strategie per migliorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci e studi di farmacoepidemiologia.

La risposta al bando di ricerca è stata incoraggiante. Un panel indipendente dall'AIFA composto da 20 esperti, la metà dei quali provenienti da paesi stranieri, ha valutato le proposte presentate. Nel 2005, il fondo disponibile ha permesso di finanziare 54 studi, mentre nel 2006 gli studi finanziati sono stati 51. Questi includevano valutazioni del profilo beneficio/rischio dell'uso off-label dei farmaci per il trattamento delle malattie rare, strategie terapeutiche per ottimizzare il trattamento di stroke, e studi sul profilo di rischio dei trattamenti psicofarmacologici nei bambini e negli adolescenti.

Sarebbe interessante che altre agenzie regolatorie conducessero un'analisi del valore dei risultati di questi studi per la salute pubblica italiana. Può essere che i costi del programma italiano possano ricadere sul consumatore, ed anche ciò sarà accuratamente monitorato.

Esistono, pertanto diversi possibili approcci alla realizzazione e finanziamento di studi sulla sicurezza e l'efficacia dei farmaci nel corso del loro ciclo di vita e stanno nascendo in Europa delle nuove idee interessanti. Ciò che è chiaro è che mentre continua a crescere la scienza dello sviluppo dei farmaci, sarebbero necessari ulteriori approcci innovativi.