

## Per una legislazione farmaceutica al servizio dell'ammalato

*Silvio Garattini, Vittorio Bertelè\**

**ABSTRACT:** The pharmaceutical industry holds a huge market, the interests of which might clash with the corresponding benefit that both patients and healthcare services should earn from the use of medications. The paper proposes four possible channels of legislative intervention that could tackle conflicts of interests and economic inefficiencies in the market of drugs and in healthcare services.

**KEYWORDS:** Drug testing; new pharmaceuticals; public debate; resource allocation; healthcare service

**I**l mondo dei farmaci è diventato un grande mercato che rischia di drenare importanti risorse economiche senza un adeguato guadagno in termini di salute. I tre trilioni di dollari che quantificano questo mercato a livello globale sono distribuiti in modo diseguale: la spesa farmaceutica è sovrabbondante nei Paesi industrializzati ma drammaticamente carente nei Paesi poveri. Inoltre, così come altrove, in Italia i 25 miliardi di euro, di cui 18 spesi dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), sono in gran parte rappresentati da farmaci con effetti marginali, dai costi elevati e con gravi effetti tossici, che non vengono prescritti in modo appropriato a causa di una promozione spesso non veritiera sostenuta dall'industria farmaceutica.

Sono molti gli interventi e le iniziative che dovrebbero essere presi dal SSN per riequilibrare l'estrema asimmetria fra le informazioni di parte e quelle indipendenti. Tuttavia, spesso un modo efficace per cercare di risolvere i problemi è quello di guardare "a monte", laddove si stabiliscono le regole del gioco. Si potrebbe infatti dire che, se molti farmaci non venissero approvati dall'autorità regolatoria, si avrebbero meno difficoltà per ottenere una corretta prescrizione. Ma l'autorità regolatoria obietta che, pur nell'ambito della sua libertà di giudizio, deve rispondere alla legislazione. È quindi probabilmente la legislazione che dovrebbe essere migliorata, ricordando che da circa vent'anni la legislazione non è più nazionale, ma europea [Council Regulation (EEC) 2309 del 1993]. E in tutto questo periodo le autorizzazioni alla commercializzazione dei farmaci sono state effettuate dall'EMA (European Medicines Agency), che si vale di un organismo tecnico-scientifico noto come CHMP (Committee for Medicinal Products for Use). Per molto tempo, nell'ambito della Commissione Europea, l'EMA è stata sotto la giurisdizione della Direzione Generale dell'Impresa; ma fortunatamente oggi è più appropriatamente controllata dalla Direzione Generale della Sanità e dei Consumatori.

Molte sono le osservazioni che si potrebbero fare sulla legislazione europea, che chiaramente è stata influenzata dalla lobby dell'industria farmaceutica a tenace difesa dei suoi interessi. Ma in questo articolo si ricorderanno sostanzialmente quattro punti.

---

\* IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano.

1. Le caratteristiche di un nuovo farmaco sono richiamate in diversi articoli della Regulation (EC) 726 del 2004. Un nuovo farmaco deve possedere tre requisiti:
  - a) la qualità, che significa essere ben definito dal punto di vista chimico, essere stabile nel tempo, facilmente assorbibile, con confezioni adeguate alla patologia;
  - b) l'efficacia, deve cioè possedere attività terapeutiche ovvero indurre benefici misurabili per la salute degli ammalati;
  - c) la sicurezza, significa che il farmaco, pur avendo inevitabilmente effetti tossici, deve possedere un rapporto beneficio-rischi favorevole.

È chiaro che queste caratteristiche sono molto importanti, anche se rimangono pur sempre soggette al criterio di chi le giudica. Ma è soprattutto chiaro che alla lista manca un'ulteriore fondamentale caratteristica: la comparabilità. Infatti, queste caratteristiche non dovrebbero essere valutate in assoluto, ma in rapporto con quanto già esiste in commercio. E cioè il nuovo prodotto è meglio o peggio di quelli che già esistono con la stessa indicazione? Manca perciò nella legislazione - e non può essere una mancanza accidentale - il concetto di "valore aggiunto". La verifica dell'esistenza di un valore aggiunto per un nuovo farmaco può essere affidata solo a studi di confronto. Invece, negli studi clinici realizzati a supporto della richiesta dell'autorizzazione al commercio di un nuovo farmaco si tende ad abusare del placebo, anche quando già esistono trattamenti di efficacia superiore al placebo. E quando si usano dei comparatori, non sempre questi vengono impiegati nelle condizioni ottimali oppure si ricorre a disegni di non inferiorità anziché di superiorità. Inoltre, si utilizzano parametri di valutazione "surrogati" come la pressione arteriosa, i livelli di colesterolo, la glicemia, anziché valutare gli effetti su parametri clinici come l'ictus cerebrale, l'infarto cardiaco o la morte. Pertanto, se la definizione riguardante il nuovo farmaco fosse così riscritta: "qualità, efficacia, sicurezza e valore terapeutico aggiunto", le industrie farmaceutiche e l'EMA dovrebbero adottare rispettivamente strategie di ricerca e sviluppo e criteri di giudizio completamente diversi da quelli che oggi governano il sistema. Di conseguenza si avrebbero meno prodotti, ma più adeguati a rispondere alle esigenze degli ammalati.

2. Il segreto ancora oggi avvolge tutti i dati necessari per l'approvazione di un nuovo farmaco da parte dell'EMA, nonostante la nuova Regulation sugli studi clinici dei farmaci [Regulation (EU) 536 del 2014] apra a nuove possibilità di maggior trasparenza. L'industria farmaceutica invoca il diritto al segreto che giustifica con la considerazione che per ottenere la commercializzazione si spendono centinaia di milioni di euro e che la disponibilità delle informazioni sarebbe ingiustamente utile alla concorrenza. Queste considerazioni sono facilmente contestabili. Intanto, negli Stati Uniti, la FDA (Food and Drug Administration) si mostra più flessibile nel consentire l'accesso ai dati in un sistema economico-sociale in cui, come in Europa, esiste la concorrenza. In secondo luogo, la disponibilità di un nuovo farmaco non rappresenta solo un investimento industriale, perché per la ricerca e lo sviluppo di un farmaco l'industria si giova ampiamente di tutta la ricerca sostenuta economicamente dal pubblico (lo Stato) e dai privati (le Charities). Non solo, ma la ricerca clinica non potrebbe avvenire senza la generosa partecipazione, non senza rischi, degli ammalati e la vendita dei prodotti farmaceutici viene indubbiamente avvantaggiata dalla presenza del Servizio Sanitario Nazionale. Vi sono perciò sufficienti ragioni per abolire la segretezza e permettere l'accesso ai dati che costituiscono il

dossier farmacologico e clinico. La segretezza va riconosciuta per i dati sensibili e cioè le metodiche per la produzione del farmaco. Naturalmente l'accesso ai dati dovrebbe essere disciplinato attraverso un comitato che valuti le ragioni per cui si vuole ottenere l'accesso. È chiaro che l'accessibilità da parte di terzi rappresenterebbe una possibilità di approfondimento delle conoscenze e stimolerebbe un maggiore spirito critico da parte dell'EMA.

3. Il dossier per l'approvazione di un nuovo farmaco è oggi fornito esclusivamente dall'industria farmaceutica che evidentemente cercherà, anche inconsciamente, di valorizzare tutti gli aspetti positivi del suo prodotto minimizzandone invece i limiti, soprattutto quelli relativi alla tossicità. Si tratta di un enorme e incredibile conflitto di interesse. È infatti l'industria che fornisce tutti i dati da valutare. La valutazione è, sì, fatta da un comitato indipendente, il CHMP; ma il CHMP può giudicare solo sulla base dei dati forniti dall'industria senza poter attingere ad altre fonti. Sarebbe perciò necessario un cambiamento che consenta di introdurre nei dossier informazioni derivate anche da fonti indipendenti. Poiché la legislazione attuale prescrive che vi siano almeno due studi clinici controllati di fase 3 alla base di ogni richiesta di autorizzazione, si potrebbe decidere che almeno uno di questi due studi sia condotto da istituzioni pubbliche o comunque indipendenti e non-profit. Un'altra anomalia della legislazione è che eventuali modifiche delle indicazioni di un farmaco, nuovo o già in commercio, possono essere proposte solo dall'azienda che lo produce ma non da istituzioni pubbliche o indipendenti, neppure sulla base di un'adeguata documentazione. Infatti, per questioni riguardanti il posizionamento del nuovo farmaco o per ragioni di ordine promozionale ed economico, l'industria farmaceutica ha spesso interesse a non rendere fruibili nuove indicazioni, per quanto supportate dall'evidenza scientifica. Un chiaro esempio di queste situazioni è rappresentato dal recente caso Avastin-Lucentis.
4. Il CHMP, l'organo tecnico-scientifico che di fatto nell'ambito di EMA decide sulla commercializzazione dei nuovi farmaci o delle nuove indicazioni dei farmaci già in commercio, è dotato di troppi poteri in conflitto tra loro. Infatti, il CHMP attraverso i suoi membri fornisce all'industria consigli (Scientific Advices) su come impostare la ricerca per poi ottenere dallo stesso Comitato l'approvazione del suo prodotto. È come se il giudice consigliasse all'imputato o alla difesa quali argomenti scegliere per meglio influenzare il giudizio! Esiste ovviamente un chiaro conflitto di interessi se chi consiglia e chi decide appartiene allo stesso gruppo. Inoltre, se a fronte di un parere negativo del CHMP su un dato prodotto l'azienda produttrice opponesse appello, sarebbe lo stesso Comitato ad avere l'ultima parola. Infine, il CHMP è anche l'organo che decide se un farmaco debba essere ritirato dal commercio a causa di inefficacia o di tossicità. Anche in questo caso non è facile, anche solo inconsciamente, che un gruppo riconosca tempestivamente di aver sbagliato giudizio. Sarebbe quindi necessario che la legge differenziasse le funzioni che riguardano l'approvazione di un nuovo farmaco da quelle che ne valutano il comportamento nel post-marketing. La modifica delle schede tecniche sulla base di una farmacovigilanza attiva e il ritiro dell'autorizzazione al commercio dovrebbe essere realizzato da un altro Comitato che avrebbe maggior libertà di giudizio non essendo stato responsabile dell'autorizzazione precedente.

Queste quattro modifiche della legislazione avrebbero con ogni probabilità la possibilità di cambiare l'attuale mercato dei farmaci rendendolo più allineato agli interessi dei pazienti e del Servizio Sanitario Nazionale. L'Accademia e i Comitati Etici dovrebbero essere più pro-attivi nel promuovere a livello politico le necessarie sostanziali modifiche della legislazione.

25 novembre 2014