

# dossier 1/ medicina

di ELENA MELI



**Nuove cure** Senza verifiche stringenti arriverebbero in commercio medicine pericolose

## Solo un candidato su 60 mila diventa farmaco Ed è meglio così

La strada è lunga. Nella percezione dell'opinione pubblica, troppo: i tempi per l'approvazione dei nuovi farmaci sembrano eterni, soprattutto a chi ne avrebbe bisogno urgente per patologie gravi. Perché bisogna aspettare tanto? In molti se lo chiedono, mettendo sotto accusa gli enti regolatori che devono decidere il destino dei medicinali, la Food and Drug Administration (Fda) negli Usa e l'European Medicines Agency (Ema) in Europa, come fossero lenti pachidermi.

Non lo sono invece, come dimostrano tre studi da poco pubblicati sul *Journal of the American Medical Association*, dopo l'apertura delle "scatole nere" dell'Fda: per la prima volta i dossier dei farmaci bocciati o approvati sono stati analizzati a fondo, rendendo pubblici tempi, modalità di decisione, fattori che hanno portato ai verdetti negativi o positivi. Leggendo si scopre che l'iter di approvazione si snoda fra flessibilità e rigore: la prima serve ad accelerare dove possibile le procedure, quando c'è necessità di dare risposta ai bisogni dei pazienti in tempi brevi, ma non può essere mai disgiunta dal rigore scientifico nel giudizio, indispensabile per tutelare la salute pubblica. «Il percorso per l'approvazione di un farmaco è molto scrupoloso e codificato da regole precise, in Europa e negli Usa — spiega Silvio Garattini, direttore dell'Istituto Mario Negri di Milano —. I tempi e i passaggi della procedura sono prestabiliti e non si possono saltare: prendere scor-

ciatoie porterebbe in farmacia medicinali meno sicuri, con possibili effetti tossici, che dovrebbero essere poi ritirati dal commercio». Infatti, i casi di stop a farmaci già disponibili sono pochissimi rispetto alla mole di prodotti che arrivano nella pratica clinica dopo aver passato l'esame degli enti regolatori: su 100 farmaci allo studio meno di 10 arrivano alla fine del percorso; annacquare le regole significherebbe trovare in farmacia gli oltre 90 prodotti su 100 che oggi vengono bocciati lungo la strada perché inefficaci o pericolosi.

rapporto rischio/beneficio non è ottimale. Se poi una patologia è "orfana", ovvero non ha alcuna terapia, le procedure sono in genere facilitate e abbreviate». Negli Usa, ad esempio, l'Fda prevede una sorta di corsia preferenziale per farmaci per malattie orfane, per cui sono previsti sgravi fiscali e la revisione dei dossier deve essere completata entro 6 mesi anziché entro 12, come accade nel percorso standard. «In Europa invece l'iter completo, dal momento della richiesta di apertura del dossier alla decisione finale, dura di più e può arri-

ta e l'autorizzazione nazionale o decentralizzata: la prima è sempre obbligatoria per i farmaci ottenuti attraverso processi biotecnologici (come anticorpi monoclonali o terapie cellulari), per prodotti da usare in patologie come cancro, malattie neurodegenerative o autoimmuni, diabete, malattie virali o Hiv, se si tratta di un medicinale contro malattie rare o anche se è innovativo dal punto di vista scientifico, tecnologico o terapeutico. Negli altri casi si può scegliere la procedura decentralizzata, rivolgendosi all'ente regolatorio di un singolo Paese (in Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco) o più Paesi, per poi eventualmente richiedere il riconoscimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio anche in altri Paesi dell'Unione Europea.

I passi da compiere sono rigidamente fissati in modo che tutta la procedura scorra entro tempi certi: entro 6-7 mesi prima dell'effettiva presentazione del dossier occorre presentare la richiesta agli enti regolatori, specificando caratteristiche del prodotto e dati chimici, farmaceutici e biologici, fornendo relazioni sugli studi clinici effettuati e il foglietto illustrativo. Solo dopo un incontro preliminare si può poi presentare il dossier completo, da sottoporre alla valutazione scientifica vera e propria che, nel caso dell'Ema, deve concludersi in 210 giorni; i tempi però possono allungarsi, perché se vengono sollevate obiezioni e richieste supplementari di chiarimento, come accade di solito, il "cronometro" si ferma per dare modo all'azienda di raccogliere

### «File» Usa resi pubblici

La lettura dei documenti finora riservati della Fda conferma la necessità di rigore

Peraltro già oggi le norme vengono interpretate alla ricerca del miglior equilibrio possibile fra tutela della salute e necessità di risposte veloci ai pazienti, come spiega Antonino Amato, direttore del Clinical Trial Center del Policlinico universitario Gemelli di Roma, il primo in Italia dedicato alla gestione, organizzazione e formazione specifica in Good Clinical Practice per la sperimentazione clinica: «L'approvazione viene concessa dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio del farmaco candidato, eventualmente confrontandolo con ciò che esiste sul mercato. Se però si tratta dell'unico principio attivo per una malattia rara, ad esempio, lo si rende disponibile anche se il

vare a 18-24 mesi — spiega Amato —. Fda ed Ema sono però sostanzialmente diverse: l'Fda è un ente governativo in una nazione federale, e le aziende pagano più di un milione di dollari solo per sottoporre una loro richiesta di revisione e approvazione, per cui si aspettano efficienza e pragmatismo nelle decisioni. La "tassa" d'ingresso nell'iter europeo è inferiore, ma, soprattutto, l'Europa è un'unione di nazioni sovrane da "mettere d'accordo", per cui l'Ema deve mediare più voci e avere una valenza "politica", oltre che scientifica».

In Europa esistono poi due diversi percorsi per le domande di immissione in commercio dei farmaci, la richiesta centralizza-

### La sperimentazione

1,6 milioni

I farmaci testati dalle aziende farmaceutiche ogni anno (fase preclinica)

300

I farmaci che arrivano alla sperimentazione clinica **FASE I** Serve a valutare la sicurezza del principio. Si effettua su volontari sani che, sotto controllo medico, assumono diverse dosi del farmaco per testarne la tollerabilità

### L'autorizzazione al commercio

#### PROCEDURA CENTRALIZZATA EMA, OBBLIGATORIA PER:

- farmaci per la cura del diabete, del cancro, dell'HIV/AIDS, delle malattie neurodegenerative, delle patologie immunitarie e autoimmuni, delle infezioni virali
- farmaci «orfani» per la cura di patologie rare
- tutti i medicinali biotecnologici e le terapie avanzate (medicinali o prodotti per la terapia genica; terapie cellulari, che contengono cellule o tessuti manipolati per modificare le loro caratteristiche biologiche; tessuti ingegnerizzati; terapie combinate)

2 Notifica dell'intenzione di presentare una domanda per l'approvazione di un prodotto (informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche sul farmaco, foglietto illustrativo proposto, relazioni e studi clinici, informazioni sulla prescrivibilità)

1 Presentazione della richiesta di idoneità alla domanda

#### LE TAPPE

Fonti: JAMA (articoli vari del vol 311 n° 4 dedicato al tema); Documenti EMA disponibili sul sito <http://www.ema.europa.eu/ema/>

il materiale necessario. Inoltre, entro questo periodo vengono effettuate ispezioni ai siti di produzione per verificare che siano rispettati i criteri della buona pratica di fabbricazione, laboratorio e clinica: in pratica, ci si accerta che i farmaci siano realizzati in modo sicuro, i dati sperimentali raccolti siano veritieri e gli studi siano stati condotti rispettando l'etica e le norme vigenti. «Al termine dell'iter, l'ente rilascia il suo parere; se è positivo vengono prodotti un foglietto illustrativo, un documento che riassume le caratteristiche tecniche del farmaco ad uso dei medici, e un rapporto pubblico europeo di valutazione o EPAR, nel quale si trovano le ragioni che hanno convinto gli esperti ad autorizzare il medicinale e le sue condizioni d'uso — spiega Garattini —. I tempi lunghi, perciò, servono a giudicare in serenità e senza fretta, per non sottovalutare i possibili rischi: potremmo

essere più veloci se, ad esempio, fosse possibile eseguire più rapidamente gli studi supplementari richiesti, magari lasciandoli coordinare da enti di ricerca indipendenti. Ma non si può rischiare di approvare "in deroga" un medicinale su cui persistono dubbi, esponendo così a enormi rischi la collettività». Peraltro, una volta approvato in Europa, il nuovo farmaco deve essere introdotto nei prontuari dei diversi Paesi: in Italia l'AIFA decide prezzo, prescrivibilità e rimborso da parte del Servizio Sanitario, in un processo che a volte può richiedere qualche mese. Di nuovo, però, si tratta di un percorso necessario: «Va ricordato che il Servizio Sanitario paga i farmaci con i soldi di tutti noi: è perciò un dovere spendere per medicinali che siano utili e per cui esistano evidenze certe di benefici superiori ai rischi» conclude Garattini.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

**Dati riservati** I ricercatori chiedono che si aumenti la possibilità di consultazione dei documenti di registrazione

## Libero accesso a dossier e valutazioni per una sicurezza ancora maggiore

L'iter europeo per l'approvazione dei farmaci è rigoroso, ma potrebbe ancora migliorare. Magari prendendo esempio dall'Fda e dalle sue norme, per certi versi ancora più efficaci di quelle europee. «Negli Stati Uniti l'ente dà le sue risposte in modo ancora più puntuale e veloce rispetto all'EMA; i meccanismi sono più "oliati" e in generale l'efficienza è maggiore — considera Antonino Amato, direttore del Clinical Trial Center del Policlinico universitario Gemelli di Roma —. Soprattutto, l'Fda è molto più trasparente nell'accesso ai dossier». Rende-

re possibile a chiunque la consultazione dei documenti relativi ai farmaci approvati e bocciati è un elemento critico anche secondo Silvio Garattini, direttore dell'Istituto Mario Negri di Milano: «Siamo in attesa della nuova regolamentazione EMA in materia, sperando che sia pronta a breve e consenta di accedere anche ai vecchi dossier, non solo a quelli prodotti da oggi in poi. La trasparenza è fondamentale: poter vedere i dati degli studi scientifici analizzati, sapere se l'approvazione è stata unanime, conoscere i motivi dei pareri discordanti è importante per i medici, per avere più strumenti per scegliere quali terapie prescri-

vere, ma anche perché così si aumenta l'attenzione generale sulle procedure. Se tutto fosse di dominio pubblico, chiunque potrebbe fare le pulci agli "arbitri" dell'EMA, che di conseguenza sarebbero ancora più scrupolosi nelle

loro decisioni». Intanto, il 28 gennaio scorso, l'EMA ha pubblicato per la prima volta il resoconto degli incontri delle sue tre commissioni (terapie avanzate, farmaci, prodotti veterinari); le regole per l'accesso ai dati invece sono tutto-

ra allo studio e dovrebbero includere diversi "gradi" di segretezza, così da tutelare le informazioni sensibili dei pazienti coinvolti nelle sperimentazioni e le notizie commerciali riservate. Molte industrie infatti si oppongono, nel

timore di dover "scoprire le carte" dei segreti produttivi alla concorrenza. Timori infondati secondo il farmacologo: «Ai ricercatori non interessano i metodi di fabbricazione, ma sapere quali studi pre-clinici e clinici siano stati eseguiti e come. Anche l'obiezione secondo cui i dati apparterebbero alle aziende non è corretta, perché i dati sono innanzitutto dei pazienti che hanno partecipato gratuitamente alle ricerche, quindi semmai degli ospedali, spesso pubblici, che accolgono le sperimentazioni. Inoltre le idee alla base dei nuovi farmaci arrivano quasi sempre dal mondo accademico e le aziende non potrebbero vendere i loro prodotti se non ci fosse ad acquistarli un Sistema Sanitario, pagato con i soldi pubblici. Morale, abbiamo il diritto di proteggerci e possiamo farlo meglio se tutte le informazioni sono pubbliche. Per di più, spesso gli studi negativi non vengono pubblicati, men-

tre le sperimentazioni sono diseguate per trovare i benefici e inevitabilmente sottostimano gli eventuali effetti tossici; inoltre, tutta la documentazione è prodotta dall'azienda, in evidente conflitto di interessi. Questo significa che si crea un "pregiudizio positivo" verso i farmaci, perciò nel dossier per l'approvazione dovrebbero essere inseriti anche studi di enti di ricerca indipendenti. Infine, secondo la legislazione europea i nuovi farmaci sono approvati sulla base di qualità, efficacia e sicurezza: non si fa cenno al valore aggiunto rispetto all'esistente, né si obbligano i richiedenti a confrontare il loro prodotto con gli analoghi sul mercato. Invece, dovrebbero arrivare in farmacia solo i medicinali realmente più utili di quelli già noti, per non avere infinite, minime varianti dello stesso prodotto e ridurre anche la spesa farmaceutica».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

### Elementi di chiarezza

È utilissimo per chi prescrive conoscere i dati degli studi analizzati, sapere se i giudizi sono stati unanimi e sapere i motivi di eventuali obiezioni

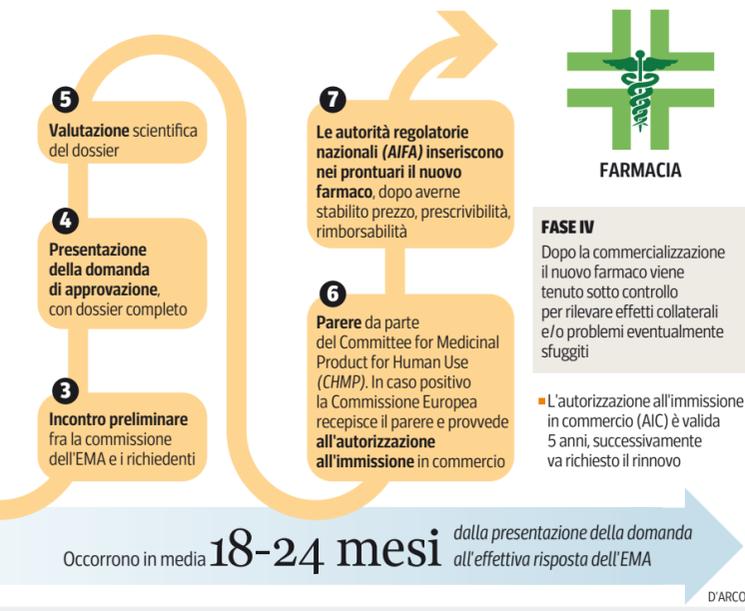
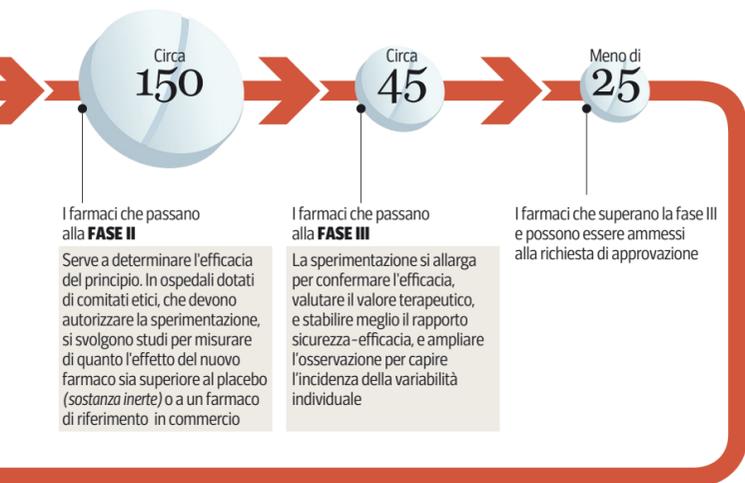
### Controllare chi controlla

Se tutto fosse di dominio pubblico, si potrebbero «fare le pulci» agli arbitri dell'EMA, che sarebbero stimolati a essere ancora più scrupolosi



**Per saperne di più**  
European Medicines Agency (EMA)  
[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)  
Agenzia italiana del farmaco  
[www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)

Occorrono circa **8 anni** fra il momento dell'arrivo di un farmaco nella fase di sperimentazione clinica e la sua approvazione



## Differenze Norme diverse per le cellule destinate a trapianto

# Le regole per le staminali

### I motivi per cui sono equiparate ai medicinali

**S**ulla salute non si scherza. Per questo le commissioni di valutazione delle terapie da approvare e regolamentare sono formate scegliendo specialisti del settore e le regole sono un po' differenti a seconda di ciò che è sotto esame. Anche perché le novità emerse in medicina negli ultimi anni richiedono un supplemento di sforzo: oggi esistono terapie innovative completamente diverse, per presupposti e meccanismi d'azione, rispetto alle "pillole" tradizionali; decidere se e come applicarle chiama in causa competenze differenti da quelle della farmacologia classica.

È il caso delle terapie cellulari, per le quali esiste un percorso di approvazione molto severo e centralizzato: per queste cure, infatti, non è possibile richiedere una procedura di autorizzazione nazionale decentralizzata, rivolgendosi ad esempio all'AIFA; è sempre necessario passare attraverso l'EMA. «Le terapie cellulari implicano un'estensiva manipolazione del materiale biologico di partenza, ad esempio cellule staminali, attraverso moltiplicazioni in vitro e uso di agenti fisici, chimici e biologici: per questo vengono considerate "terapie avanzate" e sono perciò

equiparate ai farmaci — spiega Paolo Bianco, direttore del Laboratorio di Cellule Staminali al Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università La Sapienza di Roma —. Questo implica che le terapie cellulari devono essere state sperimentate in clinica per accedere alle procedure di approvazione, e a vigilanza da parte delle agenzie regolatorie come FDA, EMA, AIFA. In quanto medicinali, inoltre, sono sottoposte alle verifiche ispettive per assicurarsi che siano rispettate le pratiche di buona produzione nei laboratori che le gestiscono: questo elimina il rischio di contaminazioni chimiche, fisiche e microbiologiche. Infine, essere parificate ai farmaci fa sì che le strutture di produzione debbano avere una specifica certificazione

ne di idoneità al trattamento delle cellule. Tutto questo serve a tutelare i pazienti e non certo le aziende farmaceutiche, che avrebbero magari interesse a snellire la trafila per poter vendere prima i loro prodotti, di qualunque genere».

Le regole sono chiare e stabilite da una legge europea entrata in vigore a fine 2008: la procedura per l'approvazione è la stessa rispetto ai farmaci, viene però seguita dal Committee for Advanced Therapies dell'EMA di cui fanno parte esperti di terapie avanzate; le conclusioni del CAT passano poi al Committee for Medicinal Products for Human Use, lo stesso che supervisiona i farmaci standard. Una strada lunga, che non finisce neppure con il verdetto positivo, perché, essendo equiparate ai farmaci, le terapie avanzate eventualmente approvate devono sottostare alla vigilanza successiva alla commercializzazione, per verificare che la produzione avvenga sempre in modalità corrette e registrare gli eventi avversi.

Un percorso regolatorio assai diverso da quello dei trapianti di cellule, con cui spesso vengono "confuse" le terapie cellulari: i trapianti sono considerati "procedure mediche" perché non c'è intervento sostanziale

le sul materiale che viene trasferito da un soggetto all'altro, perciò per gestire cellule da trapiantare servono laboratori con requisiti di sicurezza diversi, insufficienti però se le cellule vengono manipolate dall'esterno.

«Sulle terapie cellulari con staminali purtroppo ci sono equivoci perché sono nuove, meno conosciute, sembrano poter avere poteri taumaturgici contro malattie per cui spesso non c'è speranza — dice Bianco —. I pazienti però non hanno bisogno di terapie nuove, ma di cure che funzionino: per esserne certi queste vanno approvate sottostando alle regole rigorose con cui gli enti regolatori analizzano i dossier». Una valutazione condivisa dall'EMA, che nella sezione online dedicata alle nuove cure ha creato una pagina specifica sulle terapie cellulari con staminali per sottolineare che, a oggi, nessuno di questi trattamenti ha mai ricevuto l'autorizzazione e soprattutto per mettere in guardia contro l'uso di "prodotti medicinali non regolamentati contenenti staminali", che dovrebbero invece essere offerti ai pazienti in Europa «solo in condizioni controllate, come nelle sperimentazioni cliniche o in programmi per l'utilizzo compassionevole».

**Le terapie cellulari implicano un'estensiva manipolazione del materiale biologico di partenza**

### Responsabilità

#### L'importanza della competenza dei revisori

La competenza dei "revisori" dei dossier è un requisito fondamentale perché le decisioni prese siano inattaccabili e argomentate. Ecco perché ogni categoria di prodotto ha la sua "via" di approvazione all'EMA: per i farmaci c'è un percorso e un comitato di riferimento, il Committee for Medicinal Products for Human Use; per le terapie avanzate un iter simile ma una commissione di esperti in materia, il Committee for Advanced Therapies; per i prodotti destinati all'uso negli animali c'è il Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Restano però aree "grigie" su cui si sta appuntando l'attenzione di tutti gli interessati del settore, come spiega Antonino Amato, direttore del Clinical Trial Center del Policlinico universitario Gemelli di Roma: «Penso ad esempio ai nutraceutici, un ampio settore di prodotti dove si trovano prodotti molto diversi fra loro: resta ancora vaga la necessità di sottoporli a un iter rigoroso e specifico per approvarne la vendita in farmacia e parafarmacia. Gli Stati Uniti in questo sono stati apripista: a metà degli anni 90 infatti, con il Dietary Supplement Health and Education Act, sono stati fissati standard per la produzione, la sperimentazione e la valutazione scientifica dei nutraceutici. Non ha senso infatti esaminarli facendo riferimento alla normativa farmaceutica: servirebbe piuttosto un approccio regolatorio a parte, che utilizzi parametri e regole diverse, ma comunque specifiche, prima che possano essere messi in commercio. Tutto questo garantirebbe ai cittadini di acquistare prodotti più sicuri, controllati ed efficaci».

### L'iter Dal laboratorio alla farmacia

## Dieci anni di attesa che servono tutti

**O**ccorrono in media circa dieci anni prima che un farmaco immaginato da qualche ricercatore in un laboratorio arrivi in clinica. A volte i tempi si possono accorciare di qualche mese, ma certamente non capita mai che dall'idea di uno scienziato si passi alla terapia in pochissimo tempo: servono anni, infatti, per raccogliere le prove che rendano un farmaco "degnò" di approdare sulla scrivania degli enti regolatori. Perché, se l'iter di approvazione sembra lungo, prima ancora quello per arrivare a mettere assieme il dossier da presentare a EMA o FDA lo è di più. Ed è così per garantire che arrivino ai pazienti solo prodotti davvero efficaci e sicuri.

«Si comincia testando il nuovo farmaco su modelli in vitro e in vivo, in una lunga fase sperimentale pre-clinica che non coinvolge pazienti — spiega Silvio Garattini, direttore dell'Istituto Mario Negri di Milano —. Questa fase è importante perché non possiamo permetterci di provare sull'uomo un prodotto che non sappiamo come funzioni: dobbiamo prima essere sicuri che abbia l'effetto desiderato in modelli animali della malattia che vorremmo curare, escludere reazioni avverse tossiche, controllare che non abbia conseguenze sulla riproduzione perché non si ripetano casi come la talidomide, osservare che cosa accade con un'assunzione nel lungo periodo se si tratta di un farmaco per una patologia cronica; in più, gli studi devono essere condotti in almeno due diverse specie di mammiferi, roditori e non roditori».

Per queste ricerche servono anni, ma non è tempo speso inutilmente: secondo le stime attuali ogni anno le aziende farmaceutiche testano in vitro 1,6 milioni di ipotetici farmaci e di questi solo uno su seimila arriva in fase clinica; provare centinaia di migliaia di composti sull'uomo, oltre che realisticamente impossibile, sarebbe molto pericoloso perché ci esporrebbe a prodotti dagli effetti ancora

ignoti. Detto ciò, la sperimentazione pre-clinica non basta: se un farmaco funziona nell'animale non può essere usato sui pazienti senza aver superato tre fasi cliniche di sperimentazione sull'uomo.

«Nella prima, su volontari sani, si valuta la tollerabilità del prodotto, si studia come viene assorbito, si identificano le dosi ideali — spiega Garattini —. Nella seconda fase, se efficacia e sicurezza sono state dimostrate, si prova il farmaco su un piccolo numero di pazienti messi a confronto con controlli non trattati. Infine, nella fase tre, si aumenta il numero di casi studiati, si fanno confronti, se possibile, con i farmaci di riferimento per la patologia e si cerca di determinare gli effetti benefici per i pazienti». Solo al termine del percorso, se tutti gli esiti sono positivi, si può presentare un dossier agli enti regolatori per l'approvazione.

«L'unica eccezione prevista alla trafila è l'uso compassionevole di un farmaco — riprende il farmacologo —. Si tratta della possibilità di utilizzare, in pochissimi e selezionati casi di emergenza in cui non si abbiano alternative terapeutiche, prodotti non ancora autorizzati dagli enti regolatori. Prodotti che, tuttavia, abbiano compiuto la maggior parte del percorso e per cui sia già stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza negli studi clinici».

**Il primo passo**  
Si comincia testando la nuova molecola su modelli in vitro e in vivo, in una lunga fase sperimentale prima di passare all'uomo

### INSONNIA?

MELATONINA+ FORTE 5<sup>mg</sup> e VALERIANA 45 mg  
ACT<sup>®</sup>  
INTEGRATORE ALIMENTARE

**NOVITA'**  
Melatonina + Valeriana

60 COMPRESSE

### ANSIA e STRESS?

VALERIANA<sup>®</sup> ACT<sup>®</sup> 125 mg  
INTEGRATORE ALIMENTARE

60 COMPRESSE

### MELATONINA<sup>®</sup> ACT<sup>®</sup>

INTEGRATORE ALIMENTARE

OFFERTA SOSPESO € 9.90

- MELATONINA ACT 150 COMPRESSE
- MELATONINA ACT 120 COMPRESSE
- MELATONINA ACT FORTE 90 COMPRESSE

## LA QUALITÀ AL GIUSTO PREZZO

A SOLI

# € 9.90

Distribuito da: F&F s.r.l. - tel. 031 525522  
mail: info@linea-act.it - www.linea-act.it

**IN FARMACIA**