

Farmaci

Sperimentazioni, il crollo delle nuove cure

**In quasi il 70 per cento dei casi sono stati finanziati da aziende private
Novartis è al primo posto
"Ora puntiamo a guarire
dalla leucemia mieloide cronica"**

MARIA PAOLA SALMI

Con la ricerca clinica si finanziano gli ospedali, i pazienti sono curati senza costi per il Servizio sanitario, solo nel 2010 sono state pagate cure per 64.000 malati arruolati nei trial clinici: così parla Farmindustria. Ma non sarà certo la crisi economica a mettere a rischio la ricerca clinica italiana, quanto piuttosto il "sistema Italia" disorganizzato. I segnali arrivano dal X Rapporto dell'Osservatorio sulla sperimentazione clinica dei medicinali dell'Agenzia del farmaco (OsSC-Aifa) che dopo un'analisi degli ultimi cinque anni di attività, conferma una contrazione delle sperimentazioni (-12,2%) tra il 2010 e il 2009: ora sono 660, erano 752; e nel 2008 erano 878. Si perde terreno a livello globale: l'Europa è a 4193 sperimentazioni, nel 2007 era a quota 5028 (l'Italia è al 15,7% del totale). Crollato il numero di pazienti arruolati in Europa negli studi internazionali multicentrici: da quasi 50 mila a 20 mila in Europa e da 10.400 a 4.400 in Italia. Nel 2010 c'è una crescita degli studi di Fase I (dal 2,4 all'8% del totale) e la ripresa degli studi di Fase III (quelli sui pazienti, il 42%). Oncologia al primo posto (30%) seguita da cardiologia/malattie vascolari (9,3%), neurologia (9,1%), immunologia e malattie infettive (7,8); aumentano gli studi sulle malattie rare (al 10%).

Il rapporto OsSC-Aifa evidenzia che nel 2010 su 660 sperimentazioni, 431 (65,3%) sono state finanziate da promotori profit, al primo posto della classifica Novartis, seguita da Pfizer e Roche. «I ricercatori italiani sono primi per competenza nel fare ricerca clinica e per studi originali, ma esistono norme regolatorie complicate e ripetitive, decine di Comitati etici, decisori che non comunicano tra loro, assenza di formazione, nessuna defiscalizzazione», a parlare è Daniele Alberti, direttore medico oncologia Novartis Italia. «Novartis, che quest'anno punta con un farmaco innovativo alla guarigione della leucemia mieloide cronica, conduce 20 studi di fase I rispetto ai 2-3 di qualche anno fa, tuttavia un solo centro a Barcellona in un anno riesce ad arruolare cinque volte tanto i dieci centri italiani». L'arrivo di un nuovo medicinale è un salto ad

ostacoli: 10-13 anni di progettazione e ricerca clinica e poi la burocrazia della registrazione.

In Italia un disegno di legge delega (del 2011) propone di mettere ordine nella materia. L'Aifa, pretende la semplificazione delle regole, la riduzione dei Comitati etici (245 sul territorio nazionale, unico esempio in Europa), l'attuazione di programmi di formazione in sperimentazione clinica. Ma non fa i conti con l'impatto che il restauro normativo avrà sull'esiguità delle risorse. Nel frattempo le farmaceutiche cercano altrove regole e mercati più

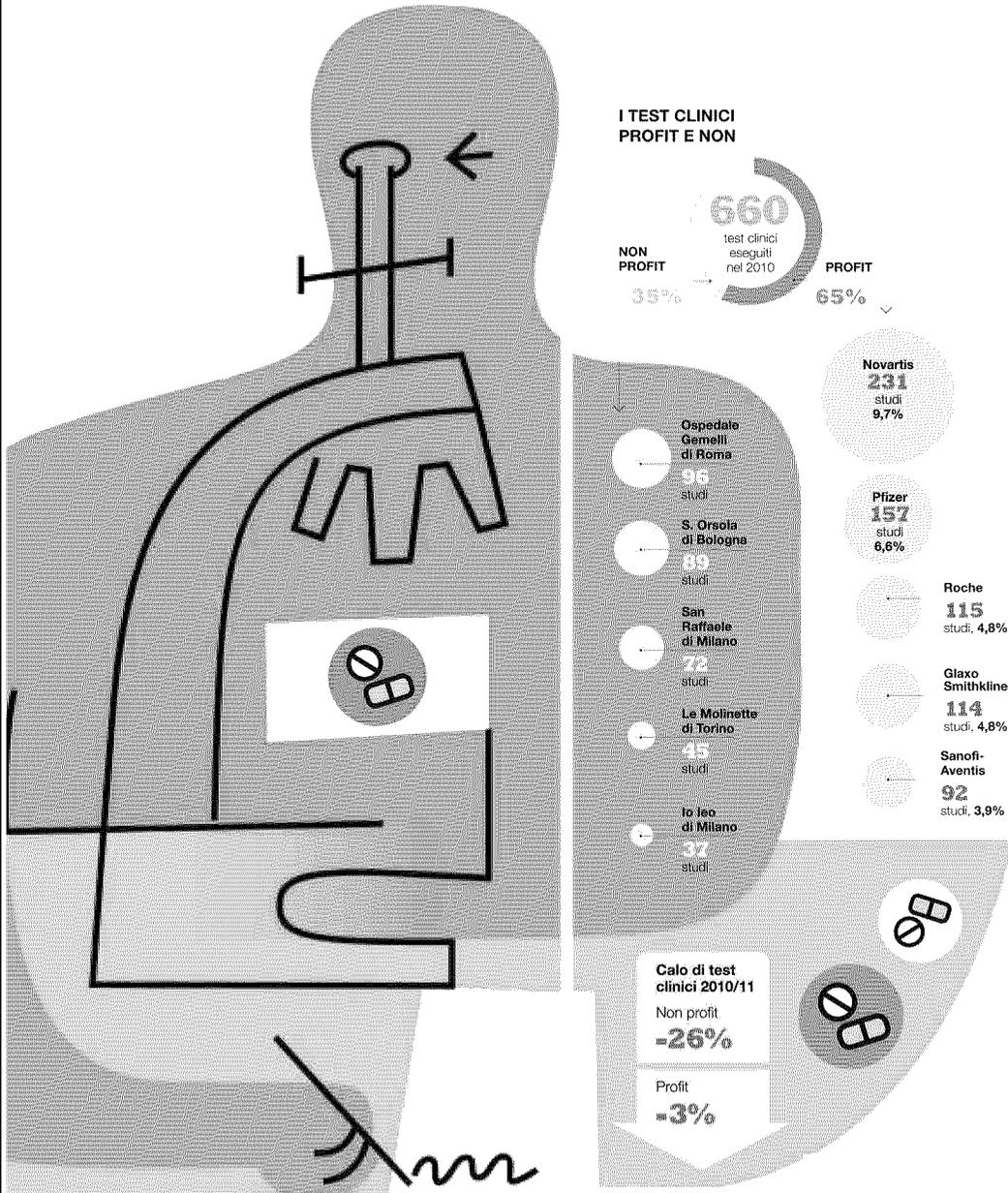
convenienti e competitivi. «Il rischio di fuga della ricerca esiste, già molti paesi roscicchiano quote di ricerca all'Europa, mi riferisco all'area Bric (Brasile, Russia, India e Cina) e ad altri paesi dell'Est che affacciano pericolosamente — dice Luca Pani, direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco — l'Italia deve fare le proprie scelte che speriamo coraggiose».

«La ricerca clinica nazionale di fase II e di fase III è un modello per il resto del mondo — spiega Filippo de Braud, ricercatore all'Istituto tumori di Milano — Certo le aziende vogliono fare ricerca rapidamente, ridurre i costi ed aumentare i guadagni; diversificare non è sbagliato, spostare investimenti in altre realtà significa che qualcuno lavora più di noi l'importante è che lavori bene». Un medicinale dalla progettazione alla messa in commercio costa un miliardo di dollari. La percentuale di successo è sotto il 3% per i farmaci oncologici. Nel 2010 sono falliti 50 studi di Fase III, nel 2011 sono stati sperimentati oltre 700 farmaci per più di mille indicazioni, di questi la metà in Fase I. L'Italia sconta anche l'as-

senza della ricerca pubblica e indipendente. Il 90% è sostenuta dalle aziende eppure l'assenza di regole stabili e semplici pregiudica i piani a medio-lungo periodo. «La sostenibilità degli investimenti è pesante — sottolinea Massimo Scaccabarozzi, presidente Farmindustria — il paese è ostile ad un settore che produce farmaci e che in ricerca e sviluppo investe due miliardi di euro l'anno. Servono semplificazione delle procedure, accesso all'innovazione, competizione trasparente e sgravi fiscali».

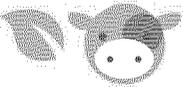
© RIPRODUZIONE RISERVATA

I trial clinici sono in netto calo: 64 mila pazienti nel 2010
(uno su tre in oncologia) ma meno di cinquemila in studi internazionali
Preoccupano i dati emersi dal X Rapporto dell'Aifa. Pronta una legge
per semplificare le regole e riordinare la materia. Ma basterà?



COME NASCE UN FARMACO

Principi attivi naturali



1 a. Provergono da piante, derivati animali e minerali che hanno proprietà terapeutiche

Principi attivi artificiali



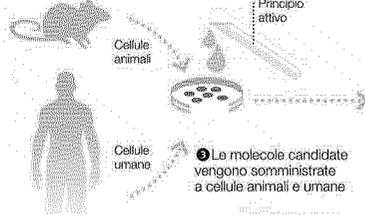
1 b. Molecole create "su misura" per interferire con i meccanismi della malattia

I principi attivi



2 Tra quelle naturali e/o artificiali si selezionano migliaia di molecole che hanno una certa funzione terapeutica

Sperimentazione



3 Le molecole candidate vengono somministrate a cellule animali e umane

SELEZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

IN LABORATORIO

L'arruolamento

CRITERI E PROTOCOLLI PER POTER ACCEDERE

L'arruolamento dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche è una procedura complessa che ha parametri precisi indicati dai protocolli e linee guida del garante della privacy. È volontaria. Per le malattie rare molte associazioni dei malati hanno predisposto apposite richieste e numeri verdi per informazioni. Gli ospedali hanno bozze di contratto standard.

La paziente

"LA MIA MISSIONE PER TUTTI I DIABETICI"

Un paio di mesi fa, per la prima volta al mondo è stato testato un "pancreas artificiale" fuori dalle mura di un ospedale, con una ricerca condotta in contemporanea a Padova e a Montpellier. Grazie ad uno speciale smartphone "ricalibrato" con appositi algoritmi, viene coordinato il lavoro del misuratore di glicemia e del microinfusore, "decidendo" sulla base dei valori di glicemia trasmessi dal sensore, quante unità di insulina vadano erogate al paziente. «Questo progetto - scrive sul suo blog la giovane paziente italiana che lo sta sperimentando - mi ha entusiasmato dal lontano 2008. Forse è questa una parte della mia missione sulla terra destinata a migliorare la vita di noi diabetici. Perché il diabete è sempre infido e non possiamo mollare mai, ogni giorno comincia una nuova lotta...»

(m. r. m.)

Gli scandali

QUEI DIFETTI SCOPERTI IN RITARDO

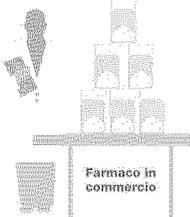
Solo negli Stati Uniti sarebbero 80mila i pazienti che vivono con un elettrocateretere Riata per defibrillatore impiantabile; un apparecchio salvavita, trasformato in bomba ad orologeria da questi cateteri difettosi che, dopo circa un paio d'anni dall'impianto tendono ad erodere la guaina di silicone che li riveste; rischio di cortocircuito e conseguenze potenzialmente mortali. Così le protesi della ormai chiusa francese Poly Implant Protheses (PIP), riempite di un materiale differente da quello indicato sul dossier tecnico del prodotto (300.000 in Europa ma non avevano l'autorizzazione Fda). Infine il caso delle protesi ortopediche DePuy (Johnson & Johnson), per l'anca. Tendono a rompersi e anche assai precocemente (due anni). Ne erano state già vendute oltre 90 mila (m. r. m.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA

FARMACOVIGILANZA

Fase 4

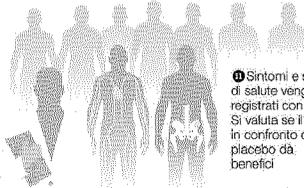
4 I medici segnalano alle autorità sanitarie effetti del farmaco nei loro pazienti non evidenziati dalle fasi di sperimentazione precedenti. Questa attività di sorveglianza porta a miglioramenti del farmaco o limitazioni del suo uso.



STUDIO MULTICENTRICO

Fase 3

3 Si effettua uno studio multicentrico: nello stesso modo della fase 2, ma con migliaia di malati divisi in gruppi. Se si dimostra che il nuovo farmaco è migliore di quelli già disponibili, si invia la documentazione alle autorità statali competenti per la commercializzazione.



4 Sintomi e stato di salute vengono registrati con regolarità. Si valuta se il farmaco, in confronto col placebo dà benefici.



STUDIO DI EFFICACIA

Fase 2



3 Si selezionano centinaia di malati, maschi adulti. La metà riceve il principio attivo, l'altra metà un placebo. Ne medica né pazienti sanno chi prende o no il farmaco.

Nuova selezione

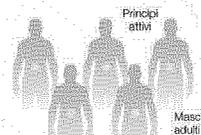
4 Le molecole dei principi attivi si riducono ad uno o due. Spesso nessuna molecola supera la fase 1 (se devono essere modificate si torna alle fasi di laboratorio).



3 Si studia: come la sostanza viene modificata dal metabolismo; gli effetti sui diversi organi; gli effetti collaterali.

Sperimentazione sull'uomo Fase 1 (in totale 3 fasi)

4 Volontari sani (tra 60 e 100), maschi adulti e sotto rigoroso controllo medico assumono dosi sempre più alte dei principi attivi. Serve a verificare la tossicità.



IN CALO Studi clinici

Nel 2010 = 14%
Nel 2011 = 12%

IN CRESCITA Ricerche sulle donne

Nel 2011 314 test clinici
64% in area oncologica

Il farmaco rappresenta il 16% della spesa sanitaria pubblica

LE AREE TERAPEUTICHE PIÙ INDAGATE

% degli studi eseguiti per area terapeutica



La polemica

Sono 500 mila prodotti: dalle protesi al seno ai pacemaker. "Guerra" Usa-Europa

Sicurezza, nel mirino i dispositivi medici

MARIA RITA MONTEBELLI

Cerotti, apparecchi per risonanza magnetica nucleare, filler anti-rughe e pacemaker sono alcuni tra gli oltre 500 mila "dispositivi medici" in circolazione, utilizzati per diagnosticare, monitorare o trattare praticamente qualsiasi condizione medica. Negli Stati Uniti la loro autorizzazione è centralizzata ed affidata alla Food and Drug Administration, in Europa la procedura è completamente diversa. Il marchio CE (Conformité Européenne) viene infatti assegnato dai cosiddetti "organismi notificati", una settantina in Europa (in Italia ad esempio l'Istituto superiore di sanità). Una volta ottenuto il marchio CE in uno qualunque dei Paesi europei, è possibile il commercio.

Ma forse è arrivato il momento di mettere mano alle varie regolamentazioni alla luce dei numerosi richiami di device (clamoroso caso quello delle protesi mammarie Pip) e degli incidenti, alcuni dei quali mortali. Lo scorso anno, ha fatto molto rumore la dichiarazione di Jeffrey Shuren, della Fda, secondo il quale i pazienti del vecchio continente verrebbero utilizzati come "cavie" dai produttori di device; affermazione, che ha scatenato la collera di Paola Testori Coggi, direttore della Commissione Europea per la Salute e i Consumatori, che ha ribadito l'assoluta sicurezza delle procedure europee. Da parte loro, le aziende produttrici di device lamentano la farraginosità delle procedure di autorizzazione dell'Fda, ritenute non solo molto più lente ma anche più imprevedibili. In Europa, l'innovazione e la relativa snellezza delle procedure di autorizzazione, rappresentano invece il principio alla base della regolamentazione. Una filosofia di grande appeal per i produttori

di device, che sta scatenando una vera e propria guerra commerciale con gli Stati Uniti. Ma quanta della ricerca contenuta nei dossier che i manufacturer presentano agli organi certificati si svolge in Italia? «Da noi la ricerca sui device si fa - afferma Fernanda Gellona, direttore Assobiomedica - ma meno di quanto vorremmo sono soprattutto le imprese a capitale italiano ad occuparsi di sperimentazione, mentre le multinazionali tendono a mantenere la ricerca nel Paese di origine o la fanno in Paesi che offrono vantaggi fiscali». Un po' più sviluppata è la ricerca post-market, riguardante sia studi osservazionali sul funzionamento dei medical device, sia studi volti ad esplorare nuove indicazioni per un dispositivo medico già sul mercato. Il mercato dei device in Italia è pari a 8.600 milioni di euro, con investimenti in ricerca e sviluppo per 460 milioni. Spiega Gellona: «A differenza dei farmaci, i dispositivi medici hanno un'evoluzione molto rapida; un'impresa non può aspettare otto mesi per iniziare una sperimentazione». Il ministero della Salute quest'estate ha provveduto a sanare gran parte delle lungaggini burocratiche. Marcella Marletta, a capo della Direzione dispositivi medici, del servizio farmaceutico e della sicurezza delle cure, conferma: «Tagliati di 60-90 giorni i tempi per ottenere l'autorizzazione ad una sperimentazione clinica. Altro nodo cruciale è quello dei comitati etici, che spesso lavorano con criteri di valutazione molto difforni. Pronto un decreto per snellire il tutto. Ci sarà un osservatorio delle ricerche cliniche pre-market; i numeri non sono alti, ma siamo passati dalle 22 sperimentazioni del 2008, alle 53 del 2010». Nella classifica europea ci collochiamo così quarti, alle spalle della Germania (116), Francia (88), Austria (58).

© RIPRODUZIONE RISERVATA

