

Chi ci tutela sulla sicurezza dei farmaci?

Mauro Venegoni
 Dirigente Ufficio di Farmacovigilanza
 Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
 m.venegoni@aifa.gov.it

FDA: CHE FARE?

Qualche mese fa, dopo che gli scandali legati alla vicenda dei Coxib ne avevano minato la credibilità, la *Food and Drug Administration* (FDA), agenzia regolatoria americana, chiese il supporto del prestigioso *Institute of Medicine della National Academy of Sciences*, per avere suggerimenti per migliorare il proprio sistema sul monitoraggio della sicurezza dei farmaci. Le conclusioni dell'*Institute of Medicine* sono state rese pubbliche¹, e su queste si è aperta una discussione sulle riviste scientifiche.

Due editoriali sul futuro dell'FDA sono comparsi quasi contemporaneamente (12 e 13 gennaio 2007) sul *British Medical Journal*² e sul *New England Journal of Medicine*³. Gli autori sono rispettivamente Linda R. Horton, consulente per la registrazione dei farmaci a Bruxelles, e Wayne A. Ray e C. Michael Stein della Vanderbilt University di Nashville. I due editoriali prendono spunto dalla crisi dell'FDA successiva al ritiro del Vioxx (rofecoxib) per proporre soluzioni migliorative all'attività delle agenzie regolatorie, ma sono molto diversi tra loro e giungono, su alcuni problemi fondamentali, a conclusioni opposte. È comunque molto interessante esaminarli perché le considerazioni che vengono fatte per l'FDA valgono in larga misura per l'agenzia europea (EMA) e per le agenzie regolatorie nazionali, inclusa l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Un argomento trova tutti d'accordo: la necessità di maggiori risorse per l'FDA. Concordante è anche la considerazione che questo è l'obiettivo più difficile. L'FDA e le agenzie regolatorie europee sono in larga parte finanziate dalle tariffe pagate dalle aziende farmaceutiche per la registrazione dei nuovi farmaci: questo metodo di finanziamento è stato fortemente criticato per la possibilità (tutt'altro che teorica) di un conflitto di interesse quando la stessa autorità che ha sostenuto la registrazione di un farmaco deve anche vigilare sulla sua sicurezza. Secondo Linda Horton non è ragionevole aspettarsi a breve un aumento del finanziamento pubblico alle agenzie regolatorie. Invece, secondo i due autori della Vanderbilt University, il sistema regolatorio dovrebbe essere finanziato con una tassa sulle vendite di prodotti farmaceutici, indipendente quindi dalle procedure di registrazione: si tratterebbe quindi soprattutto di un modo diverso di finanziare l'agenzia, svincolato dalle procedure di registrazione.

Va segnalato che l'AIFA si trova in una situazione più favorevole, per quanto riguarda il conflitto di interesse, rispetto alle altre agenzie regolato-

Sul BMJ e sul NEJM si parla del futuro dell'FDA.

Maggiori risorse per l'FDA. Ma in che modo?

rie: infatti è finanziata quasi totalmente attraverso una convenzione con il Ministero della Salute.

Per quanto riguarda l'organizzazione interna della FDA, Ray e Stein propongono invece una drastica riforma con la costituzione di tre diversi organismi, in gran parte indipendenti tra di loro: un centro per la registrazione dei nuovi farmaci, un centro per gli studi post-marketing e un centro per l'informazione indipendente. L'opinione della Horton è contraria: smembrare in due l'FDA? Non è possibile, non ci sono abbastanza competenze per assicurare una doppia struttura dell'agenzia. Una struttura per gli studi post-marketing e l'incentivazione della ricerca indipendente? Scettica la Horton: il sistema della segnalazione spontanea non funziona, bisogna puntare su un numero maggiore di studi post-marketing, registri, studi sentinella o altri meccanismi per verificare la sicurezza dei farmaci. Questi studi, aggiunge subito dopo la Horton, non possono essere gestiti direttamente dalle agenzie regolatorie o dal servizio pubblico, che devono invece avere una funzione di verifica. Se le agenzie conducessero direttamente gli studi, secondo la studiosa, sarebbe persa la obiettività nella valutazione. Questa considerazione forse non tiene conto della sostanza delle proposte che vengono fatte (non solo da Ray e Stein, ma anche da strutture prestigiose come l'*Institute of Medicine*): il problema è che la ricerca indipendente deve essere sovvenzionata con fondi pubblici, non che le agenzie devono gestire in prima persona queste ricerche. Come dicono Rayn e Stein, *to ensure that the data are unbiased, post marketing studies would be conducted by independent investigators*. E, aggiungono, «fortunatamente, molti dei bias più gravi sono quelli legati alla scelta nella conduzione degli studi (scelta della popolazione e del farmaco di confronto, end point, potenza dello studio, qualità dei dati e metodi di analisi). Poiché molti di questi errori metodologici possono portare a valutazioni sbagliate di equivalenza clinica, il processo di approvazione di nuovi farmaci dell'FDA deve consistere ampiamente in studi che dimostrino la superiorità del nuovo farmaco sul placebo».

Un altro argomento su cui le posizioni dei due editoriali divergono profondamente è quello dell'informazione indipendente. Secondo la Horton ci vuole una maggiore comunicazione tra FDA e aziende farmaceutiche, e il posto per questo dialogo è la *International Conference on Harmonisation (ICH)*, dove «l'FDA potrebbe collaborare con gli esperti dell'industria e le controparti straniere per sviluppare approcci condivisi sulla sicurezza dei farmaci, senza preconcetti». In realtà l'ICH non ha mai avuto questo ruolo neutrale, ed è una struttura in cui il peso dell'industria è preponderante. Secondo Ray e Stein, il problema è grave e va risolto drasticamente: «una delle più frustranti limitazioni dell'attuale sistema è la difficoltà di trasmettere nuove importanti informazioni nella pratica clinica», e «storicamente le agenzie regolatorie hanno avuto un ruolo molto limitato nel cercare di migliorare la pratica medica». Per questo i due ricercatori pensano che sia necessario un centro per l'informazione sui farmaci, che come primo obiettivo dovrebbe porsi quello di ridisegnare la scheda tecnica e il foglietto illustrativo del farmaco. Le aziende dovrebbero vedere con favore queste misure, perché un maggiore coinvolgimento delle agenzie regolato-

**Rivedere
l'organizzazione
interna della FDA;
sovvenzionare la ricerca
con fondi pubblici.**

**Maggiore comunicazione
tra FDA e aziende
farmaceutiche?
O un centro
per l'informazione
sui farmaci per scheda
tecnica e foglietto
illustrativo?**

rie con i medici, insieme alle altre riforme, diminuirebbe la frequenza del contenzioso legale legato ai farmaci.

In conclusione, i due editoriali hanno posizioni nettamente opposte. Tranne che per l'aumento dei finanziamenti, su cui sono d'accordo (e chi non lo sarebbe?), sui restanti argomenti le posizioni sono nettamente diversificate: minimalista la posizione della Horton, più radicale nel chiedere modifiche quelle di Ray e Stein. D'altra parte che servano misure radicali per riconquistare la fiducia tra agenzie regolatorie e cittadini è un fatto incontestabile. Purtroppo, i suggerimenti del prestigioso *Institute of Medicine* non hanno trovato grande risposta da parte dell'FDA: nessuna menzione di una maggiore collaborazione con le agenzie di altri paesi, nessun riferimento ad un diverso sistema di finanziamento, nessun accenno alla ricerca indipendente. Per inciso anche no alla separazione tra fase autorizzativa e post-marketing.

L'Institute of Medicine ha suggerito, la FDA non ha risposto.

LA POSIZIONE ITALIANA NELLE AZIONI E ATTIVITÀ DELL'AIFA

E l'Agenzia italiana, l'AIFA, come pensa di affrontare questi problemi, che non riguardano solo l'FDA, ma tutte le agenzie regolatorie? Pur con risorse limitate, nettamente inferiori non solo all'FDA, ma anche a quelle di molte agenzie europee, l'AIFA ha cercato, nei suoi due anni di vita, di muoversi sulle direttrici che sono state poi indicate dall'*Institute of Medicine* per l'agenzia americana. Per quanto riguarda la ricerca indipendente, dal 2004 è stato stabilito per legge che il 5% di quanto le aziende farmaceutiche spendono per la pubblicità deve essere pagato all'AIFA e confluire in un fondo per la ricerca indipendente. Nel 2005, primo anno di attuazione della legge, l'AIFA ha chiesto la presentazione di progetti su argomenti di interesse per la Sanità pubblica, ha selezionato 54 progetti che sono stati finanziati con 35 milioni di euro. Per il 2006 sono stati banditi i *call for proposal*, è stata fatta una prima selezione, ed entro il 31 marzo verranno selezionati i progetti da finanziare per l'anno in corso. È già partita la richiesta a tutti i ricercatori italiani di indicare temi di interesse per la sanità pubblica da inserire nei bandi 2007.

La ricerca indipendente promossa dall'AIFA con il 5% delle spese di pubblicità delle aziende farmaceutiche.

Anche per quanto riguarda l'informazione indipendente in questi anni si sono moltiplicate le iniziative. Il *Bollettino di Informazione sui Farmaci* (BIF), che è molto migliorato dal punto di vista qualitativo, viene inviato bimestralmente a 360.000 medici e farmacisti; *Reazioni* è una nuova newsletter di farmacovigilanza, bimestrale con una versione on line che esce ogni 10 giorni, e viene inviata a 20.000 medici, tra cui tutti i segnalatori di reazioni avverse da farmaci. Le versioni italiane di *Clinical Evidence*, del *British National Formulary*, del prontuario terapeutico sono iniziative già in atto da anni che vengono periodicamente pubblicate. È chiaro che questo è una goccia nel mare della informazione ai medici, dove prevale il messaggio sponsorizzato dall'industria, e che si può e si deve fare di più.

L'informazione indipendente dell'AIFA: BIF, Reazioni, Clinical Evidence.

All'interno dell'AIFA non esiste una separazione tra parte registrativa e parte di valutazioni post marketing, e questa scelta è dettata da due considerazioni: prima di tutto il vero conflitto di interesse è più acuto nel rapporto industria-agenzia, specie quando i finanziamenti dell'industria sono vitali per la sopravvivenza delle agenzie; in secondo luogo la farmacovigi-

lanza è sempre più coinvolta nella fase di registrazione dei medicinali, con la verifica dei sistemi di farmacovigilanza per ogni prodotto e la definizione dei *Risk Management Plans*, per cui una separazione tra aspetto registrativo (di prevalente valutazione dell'efficacia) e uno post marketing di valutazione della sicurezza è sempre meno attuale .

Per quanto riguarda la farmacovigilanza, all'AIFA è stata implementata tutta una serie di iniziative per allargare le attività oltre la segnalazione spontanea, che comunque rimane un pilastro della sorveglianza delle reazioni avverse da farmaci. Oltre ai già citati bandi per la ricerca indipendente, che comprendono ogni anno una parte dei progetti dedicati alla farmacovigilanza attiva, un comma della finanziaria 2006 affida a convenzioni tra AIFA e Regioni, sulla base di linee di indirizzo del Ministero della Salute, l'erogazione di 25 milioni di euro per progetti di farmacovigilanza attiva delle Regioni. L'uso intelligente di questi fondi potrà permettere di attivare progetti di sorveglianza sulle nuove molecole, sull'uso appropriato dei farmaci, sul monitoraggio delle prescrizioni nelle Regioni che finora non lo hanno fatto, e far crescere oltre alla sicurezza nell'uso dei farmaci, anche una nuova committenza indipendente per gli istituti e i ricercatori italiani.

R&P

BIBLIOGRAFIA

1. US Institute of Medicine calls for major changes at FDA. *BMJ* 2006; 333: 673.
2. Horton LR. Food and Drug Administration. *BMJ* 2007; 334: 55-6.
3. Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation-beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med* 2006; 354: 194-201.