

Quale ricerca per quale regolatorio?

La Spring Conference dell'AIFA e i risultati dei bandi 2006

Sono stati due giorni di discussioni e lavori intensi quelli della Spring Conference organizzata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) lo scorso 29 e 30 marzo a Roma: la prima occasione di confronto promossa dall'AIFA per riunire intorno allo stesso tavolo i direttori di molte agenzie del farmaco europee, dell'EMA, i referenti del mondo accademico e dell'industria farmaceutica per un approfondimento aperto sui temi della ricerca clinica e dell'attività regolatoria.

Molti i relatori che hanno arricchito il panel degli interventi, altrettanti gli spunti di riflessione che hanno animato le varie sessioni mettendo in mostra diversi punti di vista.

I lavori sono cominciati con un momento di confronto più ristretto, in un workshop dedicato che si è svolto nel pomeriggio di giovedì 29, cui hanno partecipato i responsabili delle Agenzie del Farmaco di Francia, Germania, Gran Bretagna, Spagna e Svezia, i quali si sono alternati nella presentazione delle esperienze di ciascun Paese, mettendole in parallelo fra loro. In questo contesto, il modello italiano si è rivelato l'unico a raccogliere sotto la stessa organizzazione la gestione di tutte le fasi del ciclo di vita del farmaco: dalla sua autorizzazione all'immissione in commercio, alla vigilanza e garanzia della sicurezza del suo utilizzo.

Il workshop ha costituito un primo approccio alla valutazione di alcuni aspetti in particolare: si è parlato di assessment dei farmaci e della metodologia più corretta a garantire la massima trasparenza e completezza delle informazioni per l'approvazione di un nuovo medicinale. Da qui, il tema della sperimentazione clinica e dell'affidabilità dei dati derivanti dai trial, che a volte sono testati su popolazioni di pazienti non rispondenti alle reali caratteristiche di coloro ai quali i farmaci sono destinati una volta messi in commercio. Il giusto rapporto rischi-benefici nell'ottica della tutela dei pazienti è, infatti, uno dei principi fondamentali alla base dell'attività regolatoria, e quale sia il modo più efficace per trasferirlo e misurarlo nella realtà uno dei compiti da assolvere da parte delle agenzie.

Sempre nella giornata di giovedì si è inoltre discusso a proposito della possibilità di istituire un registro esteso a livello europeo per la condivisione dei dati sulla sperimentazione clinica, sulla scia di quanto già in atto in Francia, e in Italia con l'esperienza dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica. Dal confronto fra i diversi modelli di agenzie regolatorie è poi emerso che in alcuni Paesi l'attività di decisione dei prezzi e dei rimborsi è spesso svincolata da quella di autorizzazione all'immissione in commercio e dunque di responsabilità di Enti differenti, che se da un lato garantiscono un doppio controllo sul processo decisionale in generale, dall'altro rischiano di complicarlo attraverso un'eccessiva parcellizzazione.

Il giro di tavolo della giornata del 29 ha chiuso i lavori ribadendo l'importanza della costituzione di un network attivo fra tutte le agenzie europee, sotto l'egida dell'EMA, e lanciando le riflessioni per l'indomani. È stata, infatti, sottolineata l'importanza della ricerca indipendente come asset a corredo delle informazioni provenienti dall'industria farmaceutica e per il sostegno di un'effettiva innovazione, in grado di garantire il valore aggiunto delle nuove specialità medicinali e di assicurarne la sostenibilità per il sistema sanitario.

“Ricerca indipendente come asset per il sostegno di un'effettiva innovazione, in grado di garantire il valore aggiunto delle nuove specialità medicinali”

Il tema dell'innovazione è stato il *leit motive* della Conferenza del 30 marzo, nel corso della quale, ai punti affrontati nel pomeriggio precedente, si è affiancata la discussione in merito al modo più efficace per favorire l'accesso ai nuovi farmaci, nel massimo rispetto dei principi di sicurezza

ed efficacia, e come tarare di conseguenza le scelte decisionali delle agenzie regolatorie. Lo scenario attuale e quello che si prevede nell'immediato futuro non sono incoraggianti in tal senso: la popolazione sta invecchiando, con costi sempre più elevati per il sistema sanitario; gli investimenti in ricerca da parte dell'industria farmaceutica, che già si attestano intorno al bilione di euro, non sono sufficienti a introdurre medicinali con vero valore aggiunto terapeutico ed è fortemente sentita la necessità di accelerare l'accesso a quelli per le malattie più gravi.

Nette le due posizioni a riguardo espresse dai referenti del mondo accademico e di quello dell'industria farmaceutica: se i primi lamentano la mancanza di informazioni esaustive nei dossier presentati dalle aziende per l'approvazione di nuovi medicinali, che spesso si limitano semplicemente a dimostrare la loro non inferiorità rispetto a quelli già disponibili, gli altri denunciano

i costi elevati dei trial allargati e dei requisiti supplementari richiesti dalle autorità regolatorie, che ritardano l'ingresso sul mercato dei farmaci innovativi e comportano prezzi non adeguati anche per gli stessi pazienti e il sistema sanitario.

La riflessione sui risultati della sperimentazione clinica e sulla loro accessibilità ha toccato anche il contesto della letteratura scientifica, con un interrogativo su come trasferire correttamente nella pratica medica le evidenze scientifiche riportate dalle riviste di settore. Molto si sta già facendo e il contributo della letteratura in questo senso è notevole: tuttavia, ci si chiede se non sia possibile istituire uno standard internazionale per la raccolta e la pubblicazione di tutti i dati e dei risultati dei trial e soprattutto di quelle informazioni considerate "confidenziali", che possono però essere di aiuto per i medici prescrittori. Uno strumento importante per il lavoro di questi ultimi

Il bando AIFA 2006 per la ricerca indipendente

Uno degli obiettivi strategici dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è la promozione della ricerca indipendente sui farmaci, il cui fine è quello di favorire la produzione di conoscenze che contribuiscano a trovare risposte rilevanti per la salute pubblica in aree destinate a rimanere marginali. Una particolare attenzione è rivolta alle patologie abitualmente escluse dalla ricerca commerciale perché di limitato interesse per il mercato (malattie rare), e alle popolazioni maggiormente esposte a rischio di problemi di compliance o di aumentata frequenza di eventi avversi (bambini, donne in gravidanza, anziani con polipatologia), in cui è frequente l'uso off-label dei farmaci. Esistono aspetti fondamentali per definire il profilo beneficio-rischio di un farmaco che la ricerca commerciale non ha interesse ad ap-

profondire; in particolare, la valutazione dell'efficacia relativa tra farmaci con la stessa indicazione d'uso e gli effetti a lungo termine misurati con outcome clinici rilevanti.

Di recente, si è concluso il secondo bando di concorso per la ricerca promosso dall'AIFA, reso possibile grazie all'istituzione di un fondo alimentato dal contributo pari al 5% delle spese promozionali fatte dalle aziende farmaceutiche.

Queste le tappe seguite nella definizione del bando AIFA 2006:

- 1) iniziale presentazione delle lettere di intenti da parte dei ricercatori partecipanti entro il 30 settembre 2006;
- 2) prima fase di valutazione delle lettere di intenti pervenute da parte della Commissione per la Ricerca e lo Sviluppo (CRS);
- 3) presentazione dei protocolli di studio ammessi alla seconda fase da parte dei ricercatori;
- 4) valutazione finale dei pro-

toccolli da parte di una commissione indipendente composta da esperti stranieri e italiani (*study session*).

La procedura di valutazione delle proposte

La procedura di selezione è stata suddivisa in due fasi, condotte da gruppi di esperti indipendenti. La prima fase ha previsto una valutazione delle lettere d'intenti da parte dei componenti della CRS, in cieco, secondo criteri valutativi basati sulla qualità scientifica, rilevanza per il SSN, qualificazione scientifica ed esperienza dei partecipanti al progetto, e congruità economica. La successiva discussione collegiale della CRS ha portato alla selezione dei progetti ammessi alla seconda fase di valutazione (*study session*).

Questa seconda fase ha coinvolto 23 esperti di fama internazionale all'interno di due

e per le scelte finali delle autorità regolatorie è costituito dalla disponibilità dei risultati degli studi randomizzati, che contribuiscono a definire più dettagliatamente la popolazione di pazienti effettivamente bersaglio dei trattamenti farmacologici.

È stato inoltre fatto accenno alla necessità di completare i dossier sui risultati clinici dei nuovi farmaci anche e soprattutto durante la fase di post-marketing; passaggio che non sempre le aziende osservano adeguatamente e che è compito delle agenzie monitorare e regolamentare.

Non è stata esclusa la possibilità di favorire, laddove possibile, un'eventuale partnership fra pubblico e privato, per sostenere più efficacemente la ricerca e renderla effettivamente indipendente da interessi di mercato e al tempo stesso meno imbrigliata da rigide procedure burocratiche, che rischiano di rallentarne lo sviluppo. L'esempio dell'AIFA a questo proposito (vedi

sotto) testimonia proprio questa volontà: conciliare l'invito alla comunità scientifica a presentare progetti di ricerca indipendente che vadano a colmare le aree di sperimentazione non coperte dagli investimenti delle aziende, con il contributo di queste ultime per il finanziamento delle candidature più meritevoli e sostenibili.

I contenuti emersi nel corso della Spring Conference la connotano come il primo di una serie di appuntamenti in cui riprendere, possibilmente con approfondimenti puntuali, ciascuno dei temi trattati e dare seguito in modo costruttivo alle discussioni introdotte dalle diverse controparti intervenute. Non mancheranno quindi altri momenti di confronto e condivisione per la creazione di un ambiente di stimolo alla ricerca scientifica e all'innovazione e per la definizione di un modello regolatorio che ne supporti lo sviluppo e ne concili i diversi interessi nella tutela del diritto alla salute.

sessioni di studio – una per l'area 1, farmaci per le malattie rare e i pazienti non responder, e l'altra per le aree 2 e 3, sperimentazioni di confronto fra farmaci e studi osservazionali di farmacoepidemiologia – svoltesi interamente in lingua inglese. Per ogni protocollo di studio è stata prevista una presentazione sintetica dei commenti scritti da parte di due esperti indipendenti, l'intervento preordinato di un *discussant* e la discussione generale. La discussione collegiale all'interno delle sessioni di studio ha riguardato in particolare la rilevanza e il razionale dello studio, la metodologia, l'esperienza dei proponenti, l'organizzazione della ricerca, e si è conclusa con una votazione. Il punteggio ottenuto da ciascuno studio è stato compreso tra 1,0 e 5,0: da 4,0 a 5,0 per i progetti eccellenti, da 3,0 a 3,9 per i progetti sufficienti, < 3 per i progetti insufficienti.

I risultati delle sessioni di studio, presentati alla CRS, hanno consentito di stilare una

graduatoria in base al punteggio. Questa graduatoria è stata successivamente acquisita dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA (CdA). Le decisioni circa la finanziabilità dei progetti sono assunte dal CdA sulla base delle risorse disponibili.

I risultati del processo di selezione

L'iniziativa è stata accolta positivamente, come dimostra la notevole partecipazione al bando. Sono infatti pervenute 454 lettere di intenti. La CRS, secondo criteri predefiniti, ha ammesso alla seconda fase di valutazione 99 lettere di intenti, di cui 4 sono state accorpate per analogia di contenuti.

Sul totale dei 95 progetti valutati dalle *study session* composte da esperti stranieri e italiani, 51 (pari all'11% delle lettere di intenti inizialmente presentate e al 54% dei progetti che avevano superato la prima fase di selezio-

ne) sono stati giudicati sufficienti (punteggio finale 3,0-3,9) o eccellenti (punteggio finale 4,0-5,0) (tabella I, figura 1).

Il percorso di valutazione ha perseguito l'obiettivo di garantire il merito scientifico dei progetti e la trasparenza della procedura di selezione. L'obiettivo è stato raggiunto grazie all'utilizzo di criteri predefiniti e strumenti standardizzati e alle due fasi di valutazione distinte, da parte della CRS e delle *study session*.

Il maggior numero di lettere di intenti è pervenuto dal Nord (tabella II), le regioni del Sud hanno mostrato una minore partecipazione rispetto alle altre aree geografiche. In ogni caso, per effetto del processo di selezione, la percentuale di progetti ritenuti finanziabili risulta omogenea tra Nord, Centro e Sud.

La distribuzione dei progetti per categoria di istituzione mostra volumi simili di proposte tra il SSN, Università e Fondazioni scientifiche (tabella III, figura 2). **if**

Tabella I – Sintesi dei risultati delle votazioni.

AREA	N	Ammessi alla study session		Giudicati sufficienti o eccellenti dalla study session		
		N	% sulle lettere di intenti presentate	N	% sugli ammessi alla study session	% sulle lettere di intenti presentate
1	184	38	21	24	63	13%
2	121	24	20	16	67	13%
3	149	37*	25	11	33^	7%
TOTALE	454	99*	22	51	54§	11%

*4 protocolli (dell'area 3) sono stati accorpati; ^calcolati su 33 progetti; §calcolati su 95 progetti.

Figura 1 – Punteggio conseguito dai 95 progetti valutati dalla study session.

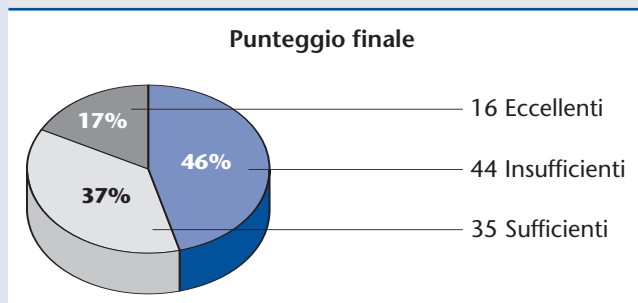


Tabella II – Progetti ammessi alla II fase di valutazione.

Regioni	Lettere di intenti presentate		Progetti ammessi alla study session*	
	N	%	N	%
Nord	222	49	45	20
Centro	154	34	33	21
Sud e Isole	78	17	21	22
Totale	454	100	99	22

*Percentuale calcolata sulle lettere pervenute per regione.

Tabella III – Progetti presentati per istituzione.

Istituzione	Lettere di intenti presentate	Ammessi alla II fase di valutazione		Sufficienti o eccellenti alla study session		
	N	N	%	N	% su protocolli	% su lettere di intenti
SSN (ASL, Az.Osp., IRCCS, Regione, ISS-CNR)	153	38	25%	22	58%	14%
Università (Pubblica compresi policlinici)	175	40	23%	18	45%	10%
Fondazioni-associazioni (IRCCS privato, Fondazione, Società Scientifiche, Associazione non-profit, Ospedale privato, Univ. private)	114	18	16%	9	50%	8%
Altro	12	3	25%	2	67%	17%
Totale	454	99	22%	51	52%	11%

Figura 2 – Lettere di intenti e percentuale di successo per aggregato istituzionale.

