

Cos'è una vera novità terapeutica

Testo integrale della Dichiarazione dell'ISDB

Parigi, 15-16 Novembre 2001

L'incontro si è svolto presso La Revue Prescrire
83, boulevard Voltaire.

E' stato finanziato dalla International Society of Drugs Bulletins (ISDB - Società Internazionale dei Bollettini
Indipendenti di Informazione sui Farmaci) e dai singoli bollettini membri dell'ISDB.

Membri del gruppo di lavoro che hanno collaborato alle successive stesure della Dichiarazione effettuate nell'arco di parecchi mesi:

- . Danielle Bardelay, La revue Prescrire, (ISDB) Francia
- . Wolfgang Becker-Brüser, Arznei-Telegramm, (ISDB) Germania
- . Hirokuni Beppu, The Informed Prescriber, (ISDB) Giappone
- . Pierre Chirac, Médecins Sans Frontières, Francia
- . Joe Collier, Drug and Therapeutics Bulletin, (ISDB) Gran Bretagna
- . Gita Fernando, Sri Lanka Prescriber, (ISDB) Sri Lanka
- . Maria Font, Dialogo sui Farmaci, (ISDB) Italia
- . Rokuro Hama, Kusuri-no-check, (ISDB) Giappone
- . Andrew Herxheimer, DIPEX, Gran Bretagna
- . Christophe Kopp, Presidente dell' ISDB
- . Ksenija Makar-Ausperger, Pharmaca Drug Bulletin, (ISDB) Croazia
- . Guilles Mignot, La revue Prescrire, (ISDB) Francia
- . José Recalde, Boletín Terapéutico Andaluz, (ISDB) Spagna
- . Keiko Sakaguchi, Kusuri-no-Check, (ISDB) Giappone
- . Andrea Tarr, Drug and Therapeutics Bulletin, (ISDB) Gran Bretagna
- . Gianni Tognoni, Informazioni sui Farmaci e Ricerca & Pratica, (ISDB) Italia
- . Bruno Toussaint, La revue Prescrire, (ISDB) Francia
- . Elisabeth Veyriac, La revue Prescrire, (ISDB) Francia
- . Bozidar Vrhovac, Pharmaca Drug Bulletin, (ISDB) Croazia

Revisione critica:

Gilles Bardelay, La revue Prescrire, Francia
Paul Blake, Martindale – the Complete Drug Reference, Gran Bretagna
Marc Bogaert, Folia Pharmacotherapeutica, Belgio
Isabelle Breton, La revue Prescrire, Francia
Jules Desmeules, Pharma-Flash, Svizzera
Silvio Garattini, Istituto Mario Negri, Italia
Ellen t'Hoen, Médecins Sans Frontières, Olanda
Moshan Joshi, Drugs and Therapeutics Letter, Nepal
Jacques Juillard, La revue Prescrire, Francia
Marc Legrelle, La revue Prescrire, Francia
Joel Lexchin, Health Action International, Canada
Dinesh Mehta, British National Formulary, Gran Bretagna
Jean Louis Montastruc, Università di Tolosa, Francia
Jean Pierre Noiry, La revue Prescrire, Francia
Jörg Schaaber, Pharma-Brief, Germania
Molly Thomas, Rational Drugs, India

INDICE

I Scopi e Contesto

II Cos'è una vera novità terapeutica

L'efficacia

La sicurezza

Le modalità di trattamento: come aiutare i pazienti e gli operatori sanitari ad usare bene i farmaci

III – Gli ostacoli sulla strada delle reali novità terapeutiche

1 - Politici e legislatori

2 – Le organizzazioni sanitarie

3 - I ricercatori

4 - L'industria farmaceutica

IV Ciò che impedisce a medici, farmacisti e comuni cittadini di individuare le vere novità terapeutiche

V Proposte

1 – Per identificare le vere novità terapeutiche

2 - Per i politici e i legislatori

3 – Per i governi e le organizzazioni internazionali

4 – Per i medici, i farmacisti e i cittadini

ALLEGATO I

Il termine consumatore

ALLEGATO II

Il prezzo dei farmaci

Cos'è una vera novità terapeutica

Testo integrale della Dichiarazione dell'ISDB

L'International Society of Drug Bulletins (ISDB) si propone di diffondere informazioni indipendenti e di buona qualità sui farmaci e le terapie in tutti i paesi del mondo. Destinatari di queste informazioni sono i medici, i farmacisti e i cittadini.

Il 15 e 16 Novembre 2001, a Parigi, si è riunito un gruppo di lavoro a cui l'ISDB ha affidato il compito di elaborare, per conto della Società stessa, un documento che definisse cosa debba intendersi per "progresso terapeutico" dal punto di vista dei pazienti. La dichiarazione che segue rappresenta la posizione dell'ISDB.

I - Scopi e contesto

L'industria farmaceutica e gli organismi regolatori tendono a confondere la differenza fra vera novità terapeutica e semplice innovazione. Questa è la considerazione che ha dato origine a questo documento.

L'"innovazione" è un tema centrale per tutti i soggetti che, a vario titolo, si interessano di farmaci: i cittadini, i medici e i farmacisti e chi produce informazioni loro destinate, chi si occupa di politica sanitaria, le autorità regolatorie, i vari sistemi di rimborso dei farmaci e la stessa industria farmaceutica. Fra tutti questi soggetti, sono soprattutto i medici e i farmacisti ad avere un ruolo chiave nell'accertare il valore reale di un nuovo trattamento farmacologico e nel decidere di prescriverlo o di dispensarlo. Occorre tuttavia che le loro competenze individuali siano supportate da informazioni indipendenti. I pazienti e cittadini confidano che questi professionisti compiano sempre la scelta migliore nel loro interesse.

Sempre più spesso l'industria farmaceutica tende a dare l'impressione che sia indispensabile sviluppare e approvare con sollecitudine trattamenti innovativi¹ perché i pazienti ne possano disporre rapidamente. Che si tratti di una impressione fuorviante è un argomento già ampiamente dibattuto sulle pagine di tutti i bollettini indipendenti sui farmaci. Molti bollettini aderenti all'ISDB giudicano in modo molto critico la documentazione disponibile per tutti i farmaci di recente commercializzazione e, nel pubblicarne i profili, cercano di mettere in evidenza se, e in quale misura, questi nuovi trattamenti estendano le opzioni disponibili (sia farmacologiche che non). Complessivamente, solo una piccola percentuale dei farmaci approvati in un anno offre ai pazienti un reale vantaggio rispetto alle opzioni già disponibili.

La Dichiarazione dell'ISDB mette al primo posto le esigenze dei pazienti e degli operatori sanitari, e si propone di definire "la reale novità terapeutica" in termini di "vantaggio comparativo". Le esigenze dei pazienti sono intese sia come necessità individuali che come necessità collettive della popolazione.

Il termine "innovazione" può avere tre diversi significati:

- l'accezione commerciale secondo cui è innovazione ogni farmaco "me too"², ogni nuova sostanza, nuova indicazione, nuova formulazione e nuovo metodo di trattamento di *recente commercializzazione*;

¹ Con questo termine ci si riferisce ai medicinali (compresi i farmaci tradizionali), alle loro nuove formulazioni o indicazioni, sia quando vengano impiegati come trattamento che come profilassi.

² N.d.t. Il termine "farmaco me too", letteralmente "farmaco anch'io" indica un farmaco copia di uno già esistente, rispetto al quale non apporta alcun beneficio clinico.

- l'accezione tecnologica che si applica ad ogni *innovazione industriale* come l'impiego di biotecnologie o l'introduzione di nuovi metodi di rilascio del principio attivo (cerotti, spray, ecc.), o la selezione di un isomero o di un metabolita;
- infine l'accezione di *reale novità terapeutica*, secondo cui un nuovo trattamento è innovativo quando offre al paziente benefici maggiori rispetto alle opzioni precedentemente disponibili.

L'industria farmaceutica ha tutto l'interesse a confondere la differenza fra questi tre concetti. Nel nome di una vantata "innovatività", impone alle autorità regolatorie le proprie scadenze per l'approvazione di un determinato farmaco e, attraverso la pubblicità, raggiunge medici, farmacisti e cittadini. I politici, i legislatori e le organizzazioni che rimborsano i farmaci dovrebbero agire nell'interesse dei cittadini anziché credere alle affermazioni dell'industria, che spaccia inevitabilmente ogni innovazione per reale novità terapeutica.

II – Cos'è una vera novità terapeutica

Quando si deve valutare se un nuovo trattamento rappresenta una vera novità terapeutica, è fondamentale considerarne l'efficacia, la sicurezza e la convenienza (aiutando così i pazienti ad impiegarlo correttamente). Efficacia, sicurezza e convenienza sono fra loro correlate: vanno considerate contemporaneamente e rivalutate con regolarità mano a mano che emergono nuovi dati. A dire il vero, è essenziale una valutazione continua anche dei vecchi principi attivi così che si possano eliminare farmaci che non hanno più ragione di essere utilizzati e si possano identificare metodi nuovi e migliori per utilizzare i farmaci già approvati. Una vera novità terapeutica non dovrebbe essere giudicata solo in quanto tale ma devono essere presi in considerazione anche il costo e la qualità (Vedi allegato II).

1 – L'efficacia

L'efficacia descrive in quale misura un farmaco raggiunge l'effetto desiderato (ad es. sollievo del dolore, contracccezione). Quando utilizzata come uno dei criteri per valutare se un nuovo farmaco è una vera novità terapeutica, l'efficacia, dapprima determinata nell'ambito degli studi clinici (*efficacy*), deve poi essere trasferita e valutata nella pratica clinica quotidiana (*effectiveness*).

Per valutare l'efficacia dei farmaci, il metodo di riferimento comunemente accettato sono gli studi clinici controllati. Spesso, tuttavia, il disegno e l'esecuzione di questi studi non sono adeguati, portando così a conclusioni inattendibili o clinicamente irrilevanti. Destano la massima preoccupazione:

- a) gli studi che utilizzano per il nuovo farmaco un termine di confronto non corretto perché, oltre ad esporre i pazienti arruolati ad una assistenza inadeguata, hanno una elevata probabilità di produrre risultati fuorvianti in favore del nuovo farmaco. Il caso estremo, e assolutamente inaccettabile, fra gli studi di questo tipo è rappresentato dagli studi controllati verso placebo nei casi in cui esiste un trattamento con un rapporto beneficio/rischio favorevole;
- b) gli studi che utilizzano misure di esito non convincenti, clinicamente irrilevanti o metodologicamente deboli o per i quali vi possa essere il rischio di una errata interpretazione della significatività statistica (ad esempio end-point surrogati e non predefiniti, l'utilizzo di scale e misure non validate clinicamente in quella determinata patologia o in quella popolazione, la combinazione di end-point di rilevanza non confrontabile);
- c) gli studi condotti su popolazioni o in contesti che non rappresentano quelli in cui i nuovi trattamenti dovranno essere applicati;
- d) gli studi impostati per dimostrare la non inferiorità o l'equivalenza, che sono i più controversi e preoccupanti. Rappresentano una larga percentuale degli studi clinici sponsorizzati dall'industria, spesso condotti al solo scopo di ottenere la registrazione del farmaco. L'esecuzione di questi studi pone evidenti problemi etici:

- i pazienti arruolati sperano, erroneamente, in una cura migliore;
- la ricerca non si fonda su reali necessità ma viene condotta nell'ambito dei piani di marketing della ditta.

2 – La sicurezza

I nuovi farmaci vengono generalmente approvati sulla base degli studi di efficacia; i dati di sicurezza sono considerati secondari.

La sicurezza di un farmaco riguarda sia gli effetti indesiderati che si manifestano con una certa frequenza sia gli effetti avversi rari e gravi. Al momento della registrazione di un nuovo farmaco occorre accogliere con un certa prudenza il suo profilo di sicurezza apparentemente accettabile dal momento che gli effetti indesiderati rari si manifestano solo quando un elevato numero di pazienti sia stato esposto al farmaco.

Raramente vengono pubblicati o sono in qualche modo reperibili gli studi preclinici di tossicità e, spesso, nessuno sa se siano stati condotti studi sugli animali. Perché si possa fare una valutazione indipendente della sicurezza di un nuovo farmaco è necessario disporre di tutti questi dati.

Sono poche, quando non addirittura nulle, le informazioni sulla sicurezza dei farmaci che vengono pubblicate per gli operatori sanitari e per i cittadini da parte degli organismi regolatori e dalle istituzioni che si occupano di farmacovigilanza.

3 - Le modalità di trattamento: come aiutare i pazienti e gli operatori sanitari ad usare bene i farmaci

In questo concetto sono comprese sia la facilità d'impiego dei farmaci e dei relativi dispositivi che la congruità della confezione. Un trattamento più "conveniente" perché consente una migliore aderenza ad un determinato schema posologico può di per sé rappresentare una reale novità terapeutica. Destano perplessità invece le affermazioni di "maggiore convenienza" per trattamenti farmacologici che non sono sostenuti da dati significativi.

L'adesione ad una terapia dipende da molti fattori: dalla praticità, sia per il paziente e per il medico, dello schema di somministrazione, dalla durata del trattamento, dalle condizioni di conservazione (soprattutto nei climi caldi) nonché dalla qualità e dalla sicurezza della confezione, compreso il fatto che vi siano incluse le informazioni per il paziente e la sua maneggevolezza.

Ma una maggior facilità d'uso può rappresentare un pericolo se aumenta il rischio di effetti indesiderati.

III – Gli ostacoli sulla strada delle reali novità terapeutiche

Una "reale novità terapeutica" è un traguardo di cui condividono la responsabilità tutti coloro che operano nel campo della ricerca e dello sviluppo di nuovi farmaci.

1 - Politici e legislatori

La mancanza di trasparenza e di controllo democratico sulle procedure normative e il fatto che i costi sostenuti dalle aziende per la registrazione dei nuovi farmaci rappresentino spesso più del 50% del budget delle agenzie regolatorie sono due fattori che possono far passare in secondo piano le necessità dei cittadini. Alla stregua di fornitori di servizi, le agenzie regolatorie nazionali e internazionali sono in competizione fra loro per accaparrarsi i compensi per la registrazione dei farmaci. Di conseguenza, alcune agenzie possono mostrarsi meno "rigorose" di altre nei confronti dell'industria. Inoltre, gli standard dell'attività regolatoria e il contesto legislativo variano da paese

a paese. Nei paesi in cui esistono accordi di mutuo riconoscimento, può accadere che una ditta farmaceutica ritiri la richiesta di registrazione per un determinato farmaco da una agenzia che ha sollevato obiezioni e sottoponga nuovamente la richiesta ad una agenzia più “malleabile”.

Capita di frequente che l’”efficienza” di un’agenzia regolatoria venga valutata più dal numero e dalla rapidità delle autorizzazioni alla commercializzazione che concede che dalla qualità delle decisioni. Questa qualità è chiaramente inadeguata quando, ad esempio, il legislatore non richiede l’effettuazione di studi post-marketing per farmaci nuovi che, al momento dell’approvazione, non siano sufficientemente studiati sotto il profilo dell’efficacia e della sicurezza. Si tratta di un atteggiamento che non può essere accettato neppure per farmaci destinati al trattamento di malattie molto gravi, potenzialmente fatali.

L’industria preme sui legislatori per accelerare le procedure di approvazione per esigenze di “armonizzazione” e ciò ostacola il riconoscimento delle reali novità terapeutiche.

Anche la qualità e la rilevanza dei dati clinici richiesti per ottenere l’approvazione di un farmaco sono inappropriate. Per decisione politica, la definizione di “innovazione” si è fatta meno stringente: in Europa la direttiva 87/22 del 1986 del consiglio della Comunità Economica Europea che prevedeva determinati requisiti perché si potesse parlare di “interesse terapeutico significativo” non è stata mantenuta nella Disposizione del Consiglio 2309/93 del 1993.

2 – Le organizzazioni sanitarie

Il finanziamento della ricerca e dello sviluppo dei farmaci da parte delle autorità e delle organizzazioni pubbliche, degli operatori sanitari e dei sistemi assicurativi sanitari è diminuita nel corso degli anni. Ciò significa che gli studi che non interessano le ditte farmaceutiche mancano di finanziamenti adeguati: ad esempio, gli studi sui trattamenti non farmacologici (chirurgia, fisioterapia, medicina alternativa e complementare), gli studi che mettono a confronto più farmaci, gli studi di confronto con farmaci non più coperti da brevetto, gli studi sulla gestione delle condizioni croniche o dei pazienti terminali che sono commercialmente poco attraenti ma rappresentano un onere sanitario significativo e, infine, gli studi che coinvolgono i farmaci orfani e le malattie ormai dimenticate.

3 - I ricercatori

Per la mancanza di finanziamenti pubblici consistenti e per la schiacciante (ed economicamente attraente) pressione di progetti sponsorizzati dall’industria, il mondo accademico non ha più molta influenza nel decidere quali siano le priorità della ricerca perché si arrivi a reali novità terapeutiche.

Vengono preferiti studi a breve termine, finalizzati alla pubblicazione anziché alla valutazione delle implicazioni terapeutiche delle molteplici promettenti nuove scoperte della ricerca clinica sperimentale.

I medici che si occupano della maggior parte dei problemi dei pazienti cronici e complessi (che sono anche i meno interessanti per l’industria) solo occasionalmente hanno un ruolo nella produzione di nuove conoscenze sulle strategie terapeutiche e di prevenzione (non solo di tipo farmacologico).

I vari sistemi sanitari nazionali non si rendono conto che destinare fondi a ricerche che valutino la reale importanza delle presunte innovazioni terapeutiche deve essere considerato un investimento produttivo per l’assistenza che quotidianamente viene prestata ai pazienti.

Tranne alcune rare, pur se importanti eccezioni, i pazienti hanno tuttora un ruolo molto limitato nel promuovere o condurre attivamente o partecipare a studi in aree in cui gli interventi farmacologici si confrontano con strategie di assistenza non farmacologiche.

4 - L'industria farmaceutica

Essendo al momento delegato alla sola industria farmaceutica, il processo innovativo è soprattutto orientato ai farmaci ed è governato dalle strategie di marketing anziché dalle esigenze dei pazienti. Inoltre, gran parte della ricerca industriale è finalizzata ad acquisire quote di mercato per patologie per le quali già esistono trattamenti adeguati. Le ditte farmaceutiche hanno di fatto il monopolio della ricerca; per questa loro condizione di sponsor, si sentono autorizzate a rivendicare il pieno possesso e il controllo dei dati. Va sottolineato perciò il pericolo di una manipolazione diretta o indiretta delle informazioni che vengono utilizzate per richiedere l'approvazione di un farmaco. Questa situazione mette in pericolo l'indipendenza della ricerca clinica e il concetto stesso di "medicina basata sull'evidenza": nel valutare il profilo complessivo di efficacia e sicurezza dei farmaci, la produzione di linee guida deve giocoforza basarsi su informazioni "di parte".

IV Ciò che impedisce a medici, farmacisti e comuni cittadini di individuare le vere novità terapeutiche

La possibilità di una informazione corretta sui nuovi farmaci dipende dal rapporto di forza fra tutte le parti coinvolte: i cittadini, i medici e i farmacisti e chi si occupa di produrre l'informazione loro destinata, i politici e le autorità regolatorie, gli organismi deputati al rimborso dei farmaci e l'industria farmaceutica.

a) L'informazione sui nuovi farmaci proviene soprattutto dall'industria farmaceutica che investe ingenti risorse nell'attività promozionale. La propaganda tende a confondere la distinzione fra l'introduzione in commercio di un nuovo farmaco, una innovazione tecnologica e una vera novità terapeutica, per cui medici, farmacisti e cittadini soccombono di fronte a tattiche di marketing aggressive e alle esagerazioni degli informatori e delle inserzioni pubblicitarie.

Minimizzando o nascondendo dati che contrastano con le strategie di marketing e non realizzando, come spesso accade, gli studi post-marketing richiesti dalle autorità regolatorie, l'industria farmaceutica non solo induce in errore medici, farmacisti e cittadini, ma impedisce loro di identificare immediatamente le vere novità terapeutiche. Questo comportamento è in contrasto con quanto previsto dalla Dichiarazione di Helsinki del 2000 la cui clausola n. 16 prevede che "il disegno di tutti gli studi sia reso pubblico" e la 26^a che cita "sia gli studi positivi che negativi devono essere pubblicati o resi comunque accessibili a tutti".

b) La pressione dell'industria farmaceutica sul governo di un paese può avere un impatto rilevante. Ad esempio, in Inghilterra quando il National Institute for Clinical Excellence (NICE) ha espresso parere sfavorevole sull'utilità dello zanamivir (che, purtroppo, ha poi rivisto), la ditta produttrice è ricorsa a minacce di tutti i tipi, compresa quella di spostare all'estero gli stabilimenti di ricerca e di sviluppo. L'industria farmaceutica può quindi esercitare una influenza pesante sulle decisioni ufficiali che riguardano i nuovi farmaci, sia per gli elevati profitti delle esportazioni sia per il potenziale introito per le casse dello stato rappresentato dal pagamento delle tasse.

c) Le agenzie regolatorie mantengono un eccessivo riserbo sul loro iter decisionale e non trasmettono con sufficiente tempestività le informazioni importanti a medici, farmacisti e cittadini; questo è dovuto in parte ad una interpretazione restrittiva delle esigenze di confidenzialità.

d) Molti ostacoli si frappongono alla pubblicazione e alla divulgazione delle informazioni sui nuovi farmaci.

E' dimostrato che la clausola della segretezza, che vieta ai ricercatori di pubblicare i risultati degli studi senza l'approvazione degli sponsor, è un ostacolo sulla strada di una informazione corretta e rappresenta una fonte di errori sistematici di pubblicazione.

In molti casi, la sussistenza di chi produce informazione e di chi si occupa di formazione continua dei medici dipende da introiti provenienti dalla pubblicità. Anche questo è un ostacolo ad una informazione oggettiva.

Le associazioni professionali spesso non hanno alcun interesse a destinare risorse sufficienti alla produzione di una informazione veramente indipendente ed è riprovevole che medici, che sono punto di riferimento nel loro campo, accettino denaro dall'industria per lanciare nuovi prodotti.

I giornalisti che scrivono sulla stampa non professionale e le agenzie di stampa spesso supportano le strategie di marketing dell'industria sia perché ricevono informazioni "di parte" sia perché mancano di indipendenza.

Il divieto della pubblicità diretta ai consumatori è di fatto scomparso; spesso la pubblicità viene mascherata sotto forma di campagne di sensibilizzazione nei confronti delle malattie e i cittadini ricevono informazioni fuorvianti.

I gruppi di pazienti rappresentano sempre di più una risorsa di informazioni sui farmaci e sui trattamenti; spesso però dimostrano di non essere abbastanza forti ed è preoccupante la loro dipendenza dai finanziamenti dell'industria.

V Proposte

Premessa

I soggetti che stabiliscono e fanno rispettare le regole per lo sviluppo e la commercializzazione dei farmaci si trovano quasi tutti nei paesi ricchi.

I problemi fin qui considerati sono ancora più gravi nei paesi in via di sviluppo che devono assolutamente anteporre le necessità dei pazienti e della popolazione agli interessi commerciali dell'industria farmaceutica.

Le vere novità terapeutiche, per il loro costo e per problemi logistici, sono sempre meno accessibili e questo accentua le ineguaglianze; in conseguenza della pressione del mercato, le false novità mettono in pericolo i già fragili sistemi di salute pubblica dei paesi poveri.

Le limitazioni del sistema brevettuale, su cui recentemente si è focalizzato il dibattito, non vanno valutate a sé stanti: il concetto e la politica dei farmaci essenziali devono essere rafforzati ed estesi anche a tutti le vere novità terapeutiche destinate tanto alle vecchie patologie che a quelle emergenti.

Le implicazioni potenziali delle proposte che seguono, pertanto, potrebbero avere una ricaduta ancora più importante nei paesi in via di sviluppo.

1 – Per identificare le vere novità terapeutiche

Efficacia

L'efficacia di un nuovo trattamento deve essere valutata in termini di mortalità complessiva, nei casi in cui sia rilevante, di morbilità e di qualità di vita dal punto di vista del paziente. I trattamenti destinati a patologie croniche richiedono studi a lungo termine. Laddove sia già disponibile un trattamento validato, sono necessari studi comparativi per valutare la superiorità del nuovo trattamento. Questi requisiti si allineano all'ultima versione della Dichiarazione di Helsinki (Ottobre 2000) la quale prevede che *“I benefici, i rischi, i costi e l'efficacia di ogni nuovo metodo di trattamento devono essere confrontati con quelli del miglior trattamento profilattico, diagnostico e terapeutico disponibile al momento”*. (Sezione C, clausola 29)

Sicurezza

Un miglior profilo di effetti indesiderati rispetto alle opzioni disponibili può fare di un nuovo trattamento una reale novità terapeutica a condizione che siano stati presi in considerazione dati di farmacovigilanza a breve, medio e lungo termine. Dal momento della prima commercializzazione devono essere rese pubbliche tutte le informazioni sulla sicurezza di un farmaco (compresi i dati di farmacovigilanza). Perché un nuovo trattamento possa essere considerato una vera novità terapeutica sulla base della sua migliore tollerabilità sono necessari molti anni di monitoraggio attivo.

Sono necessari:

- studi di farmacovigilanza ben impostati, come studi caso-controllo e studi di coorte di ampie dimensioni, che forniscano un quadro chiaro del profilo di sicurezza, comprese le interazioni e la sicurezza in gruppi di popolazione a rischio (come gli anziani, i bambini, le donne in gravidanza e i pazienti con insufficienza renale),
- studi randomizzati controllati di ampie dimensioni e a lungo termine, che abbiano come end point principale la mortalità complessiva, per valutare la sicurezza di interventi di tipo profilattico come ad esempio la terapia con farmaci antiipertensivi e ipocolesterolemizzanti.

A livello internazionale occorre predisporre un elenco dei farmaci che richiedono un monitoraggio intensivo, riportandovi l'anno di introduzione in commercio nei vari paesi. Questo elenco deve essere reso disponibile a medici, farmacisti e cittadini di ogni parte del mondo. Ogni paese, inoltre, deve definire le sue priorità per quanto riguarda i farmaci da monitorare, così come già accade in molti paesi. I farmaci inclusi in questo elenco devono essere identificabili come tali dall'etichetta che dal Foglietto Illustrativo per il Paziente.

Il rapporto beneficio/rischio di un determinato trattamento deve essere rivalutato almeno ogni cinque anni in funzione della disponibilità di nuovi dati.

Modalità di trattamento

Prima della commercializzazione, vanno effettuati studi per verificare che il farmaco sia semplice da impiegare e consenta di attenersi alla posologia prescritta e studi che dimostrino che i pazienti comprendono e sono in grado di utilizzare le informazioni allegate. La legislazione farmaceutica dovrà al più presto prevedere questi requisiti.

2 - Per i politici e i legislatori

- a) I legislatori si devono ricordare che sono tenuti a render conto in primo luogo ai cittadini e non all'industria farmaceutica e che le loro responsabilità nei confronti della salute pubblica hanno la precedenza sugli interessi dell'industria. L'Agenzia Europea per la Valutazione dei Farmaci (EMA), ad esempio, come referente nell'ambito della Commissione Europea deve avere la Direzione Generale per la Tutela della Salute e dei Consumatori e non la Direzione Generale per l'Industria.
- b) I responsabili della politica sanitaria devono adoperarsi per migliorare la legislazione sanitaria nel senso di agevolare l'accesso da parte dei medici, dei farmacisti e dei cittadini alle informazioni importanti in possesso delle agenzie regolatorie; queste ultime dovranno, inoltre, rendere disponibile a tutti anche un registro degli studi clinici loro sottoposti al momento della richiesta di approvazione di un farmaco. Sul registro dovranno essere riportati tutti gli studi, completati o meno, ed i loro protocolli.
- c) Le decisioni delle agenzie regolatorie devono essere rafforzate nominando, nei posti chiave della loro organizzazione, persone indipendenti in rappresentanza di cittadini e operatori sanitari.
- d) Tutte le agenzie regolatorie devono redigere un rapporto annuale sulle modalità di applicazione dei rispettivi indirizzi in materia di conflitto di interessi.
- e) Le agenzie regolatorie devono rendere pubblici i risultati degli studi comparativi così che i medici, i farmacisti e i cittadini possano distinguere i trattamenti utili dalle false novità.
- f) Se una ditta farmaceutica ha ritirato la richiesta di registrazione per un determinato farmaco da una agenzia che ha sollevato qualche obiezione, la comunità internazionale deve esserne informata. La ditta stessa deve esplicitamente dichiararlo in qualsiasi altra richiesta di approvazione che sottoporrà ad altre agenzie.
- g) Le implicazioni per la salute pubblica delle nuove terapie non andranno solamente valutate ai fini regolativi ma dovranno essere esplicitamente riportate anche nel foglietto illustrativo approvato dalle agenzie regolatorie.
- h) Le agenzie regolatorie devono adoperarsi per migliorare la sorveglianza post-marketing sui nuovi farmaci.

3 – Per i governi e le organizzazioni internazionali

Le organizzazioni internazionali e i governi devono destinare parte delle risorse disponibili per l'assistenza sanitaria e la ricerca alla realizzazione di studi su ampia scala che rispondano a problemi di salute pubblica (sia per terapie farmacologiche che non). Le priorità per studi di questo tipo andranno individuate in base alle proposte avanzate da medici, farmacisti e cittadini. In particolare devono essere adeguatamente finanziati con denaro pubblico quegli studi che l'industria farmaceutica non ha alcun interesse a realizzare come ad esempio studi su farmaci non brevettabili, su trattamenti non farmacologici, studi di confronto fra più farmaci, ricerche sul trattamento di malattie croniche o terminali, poco attraenti dal punto di vista commerciale e, infine, studi su farmaci orfani o malattie ormai dimenticate.

Il finanziamento pubblico deve essere mantenuto per parecchi anni e deve essere di entità tale da consentire di raggiungere un buon equilibrio fra la ricerca pubblica e quella dell'industria.

4 – Per i medici, i farmacisti e i cittadini

- a) A livello nazionale e internazionale spetta a medici, farmacisti e organizzazioni di pazienti identificare le aree che devono essere oggetto di ricerca per condizioni o malattie che necessitano di progressi terapeutici.
- b) I pazienti devono essere coinvolti nell'impostazione degli studi clinici, in particolare nella scelta dei criteri di valutazione, delle misure di esito (ad esempio la qualità della vita, gli oneri dell'assistenza) e delle informazioni per i pazienti che vengono arruolati. Nei protocolli degli studi vanno specificate le modalità con cui comunicare ai pazienti i progressi degli studi stessi.
- c) I medici e i farmacisti devono essere in grado di confrontare i nuovi trattamenti con quelli già esistenti così da poter identificare in modo affidabile le vere novità terapeutiche. Con adeguati programmi di formazione, devono imparare ad utilizzare gli strumenti essenziali della medicina basata sull'evidenza (soprattutto le rassegne sistematiche, i livelli dell'evidenza, gli end-point e gli esiti rilevanti) e ad avere dimestichezza con concetti quali il rapporto beneficio/rischio e costo/beneficio. Nel prescrivere o dispensare ad un paziente un nuovo trattamento, devono possedere tutte le informazioni per illustrargli vantaggi e svantaggi rispetto a trattamenti già consolidati così che il paziente possa scegliere consapevolmente e sapere che ogni effetto inatteso o indesiderato deve essere segnalato.
- d) Occorre promuovere estesamente l'utilizzo di fonti di informazioni comparative indipendenti sui farmaci. La formazione di base e l'aggiornamento continuo dei medici devono essere indipendenti dall'industria farmaceutica.
- e) I comitati etici non devono approvare studi che non attestino per iscritto che tutti i risultati saranno resi pubblici non appena venga autorizzata la commercializzazione del farmaco.
- f) I medici e i farmacisti devono farsi carico della responsabilità di fornire agli organismi ufficiali e ai mezzi di comunicazione informazioni corrette e imparziali, ammettendo apertamente i limiti della propria conoscenza.
- g) I giornalisti, i comitati editoriali e gli editori vanno incoraggiati a verificare le loro fonti sentendo il parere di esperti informati e imparziali, per evitare di divenire promotori inconsapevoli di campagne commerciali su temi sanitari. Questo è un problema oltremodo attuale data la pressione esercitata dall'industria per la sospensione del divieto sulla pubblicità rivolta ai consumatori.

ALLEGATO I

Il termine consumatore

Nelle pubblicazioni mediche si utilizza sempre più il termine *consumatore*, anziché “paziente”. In realtà un consumatore è “Una persona che acquista beni e servizi per le sue necessità individuali”. Non si tratta perciò di un semplice eufemismo o di un termine più blando per indicare un “paziente”. In realtà, utilizzando questa definizione si tende a negare il ruolo dei medici e dei farmacisti e il rapporto che si instaura fra il paziente e i professionisti sanitari. Il termine *consumatore* presuppone che il paziente possieda informazioni indipendenti e affidabili e che sia in grado di scegliere fra i farmaci disponibili per qualsiasi problema di salute, cosa che raramente accade.

Il termine *consumatore* ha una chiara connotazione commerciale; implicitamente ed in modo spesso inappropriato, esalta il ruolo dei farmaci, trascurando le opzioni non farmacologiche (la chirurgia, la

vigile attesa, la psicoterapia ecc.). E' comprensibile perciò che il termine *consumatore* sia preferito da chi ha legittimi interessi "commerciali": infatti è una definizione coerente con il concetto di pubblicità diretta al consumatore, con la vendita di farmaci on-line e con la strategia dell'industria di aggirare i professionisti sanitari che sono visti come ostacoli all'espansione del mercato farmaceutico.

E' auspicabile che i pazienti e i cittadini divengano partners informati e impegnati nell'assistenza sanitaria. Nel definire la relazione fra i pazienti e i farmaci è bene, tuttavia, evitare il termine *consumatori* e sostituirlo con "cittadini" o "pazienti". A volte può risultare più appropriato anche il termine "persone" perché coloro che assumono farmaci a scopo preventivo (ad esempio per evitare una gravidanza o nel caso della profilassi antimalarica) non si possono definire "pazienti".

ALLEGATO II

Il prezzo dei farmaci

Sia nei paesi in via di sviluppo che altrove, la possibilità di accedere a terapie realmente innovative dipende dalle risorse economiche di cui si dispone e dalla qualità dei sistemi di erogazione dei farmaci.

Anche una vera novità terapeutica ha scarso valore in termini di salute pubblica se le persone che potrebbero beneficiarne non possono permetterselo.

Il supposto aumento dei costi per la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci è la scusa che l'industria farmaceutica da lungo tempo adduce a giustificazione della richiesta di prezzi di vendita sempre più alti. In realtà il prezzo di un farmaco è determinato non tanto dai costi sostenuti dall'industria per la ricerca e lo sviluppo o dal fatto che si tratti di un vero progresso terapeutico (come testimoniano gli alti prezzi concessi per farmaci me-too) quanto dai costi sempre più alti sostenuti per l'attività promozionale e dall'indifferenza dei politici e delle organizzazioni deputate al rimborso dei farmaci.

In ogni paese, i politici e le organizzazioni che rimborsano i farmaci devono assicurare la trasparenza dei prezzi e dei costi sostenuti per la ricerca e lo sviluppo e non devono cedere alla pressione esercitata dalle ditte farmaceutiche per ottenere a livello internazionale il prezzo massimo che i paesi ricchi possono permettersi di pagare. Il prezzo dei farmaci è l'ostacolo principale perché l'efficacia evidenziata dagli studi clinici si trasformi in un reale progresso terapeutico di cui possano beneficiare pazienti e cittadini.

La Società Internazionale dei Bollettini Indipendenti di Informazione sui Farmaci (ISDB)

Premessa

L'International Society of Drug Bulletins (ISDB) è una rete mondiale di bollettini e riviste di informazione su farmaci e terapie, indipendenti dall'industria farmaceutica sia dal punto di vista economico che intellettuale. E' stata fondata nel 1986 con il supporto dell'Ufficio Regionale per l'Europa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

I bollettini d'informazione sui farmaci la cui sussistenza non dipende dal finanziamento dell'industria devono affrontare problemi diversi dalle altre pubblicazioni ed è questa la ragione che portato alla nascita dell'ISDB.

Affiliazione

I principali requisiti per diventare membri dell'ISDB sono l'indipendenza editoriale ed economica e la qualità dell'informazione. L'ISDB possiede due categorie di affiliazione: i membri a pieno titolo, che hanno tutti i requisiti previsti nell'Atto Costitutivo della società, e i simpatizzanti. Questi ultimi possono essere istituzioni oppure soggetti che, pur non possedendo tutti i requisiti per diventare soci a tutti gli effetti, condividono gli obiettivi della Società.

Obiettivi

L'obiettivo principale dell'ISDB è quello d'incoraggiare e aiutare lo sviluppo di bollettini indipendenti di informazione sui farmaci in tutti i paesi e facilitare la collaborazione fra di loro.

Le priorità dell'ISDB sono :

- aiutare i bollettini già esistenti a raggiungere i livelli professionali più elevati;
- sostenere lo sviluppo di nuovi bollettini;
- individuare bollettini d'informazione sui farmaci non ancora appartenenti all'ISDB e stabilire rapporti con loro;
- incoraggiare i bollettini aderenti ad essere da supporto agli operatori sanitari affinché possano comunicare più efficacemente con i pazienti e con i cittadini in generale;
- collaborare alla produzione dei prontuari e con gli operatori dei centri d'informazione sui farmaci;
- sensibilizzare le autorità regolatorie per far sì che il loro obiettivo principale sia quello di agire nell'interesse dei cittadini.

L'attività della Società

L'ISDB convoca un'Assemblea Generale ogni tre anni. L'assemblea non solo è un'occasione d'incontro e di scambio di informazioni fra i vari bollettini membri dell'ISDB ma permette anche di incontrare altri partecipanti, come ad esempio chi sta cercando di realizzare un prontuario, operatori dei centri di informazione sui farmaci e altri editori di pubblicazioni indipendenti sui farmaci e sulle terapie non ancora aderenti all'ISDB.

Per aiutare i bollettini indipendenti di informazione sui farmaci a raggiungere elevati standard professionali, l'ISDB organizza, a livello nazionale, dei seminari nel corso dei quali i bollettini che vengono pubblicati da più lungo tempo possono condividere la loro esperienza con quelli che iniziano la loro attività. Incontri di questi tipo sono stati realizzati in Algeria, Ungheria, Italia, Giappone, Filippine, Olanda e Spagna.

Per promuovere la nascita di nuovi bollettini di informazione sui farmaci, i membri dell'ISDB ospitano editori che stanno dando vita a nuovi bollettini in modo d'aiutarli ad acquisire esperienza. L'ISDB pubblica una Newsletter, distribuita gratuitamente a tutti i soci e simpatizzanti, per informarli:

- sugli standard di qualità necessari per produrre articoli e informazione;
- sui temi d'attualità e sulle attività in corso;

e per facilitare lo scambio di comunicazione fra i bollettini membri.

Attraverso gli incontri, i seminari e la Newsletter, l'ISDB si propone inoltre di stimolare e agevolare il dibattito sulle fonti d'informazione da utilizzare, la struttura organizzativa, come aiutare gli operatori sanitari a comunicare in modo più efficace con i pazienti e i cittadini ingenerale, sulle fonti di finanziamento per i bollettini membri e su qualsiasi altra forma di sostegno per i bollettini che si trovino in particolari difficoltà.

Per affrontare temi di salute pubblica e di informazione sui farmaci, l'ISDB ha allacciato rapporti con molte, importanti organizzazioni che hanno membri coinvolti in varie attività e campagne. Temi di particolare interesse sono: l'accesso all'informazione sui farmaci, compreso l'accesso ai dati non pubblicati in possesso delle agenzie regolatorie, l'identificazione dei farmaci veramente innovativi, l'impatto di una promozione indebita sui farmaci da parte dell'industria farmaceutica, l'opposizione alla pubblicità sui farmaci etici diretta ai pazienti.

Altre attività dell'ISDB includono lo scambio d'informazioni sui nuovi farmaci, sugli effetti indesiderati, sull'attività normativa e di promozione dei farmaci.

Contatti

ISDB

Christophe KOPP (Presidente)

La revue Prescrire (Francia)

BP 459

15527 Paris – Cedex 11

France

Tel: 33 1 47708606

Fax: 33 1 47705204

E-mail: christophe.koop@wanadoo.fr

ISDB

Maria FONT (Segretaria Generale)

Dialogo sui Farmaci

Servizio Farmaceutico ULSS 20

Via Poloni, 1

37122 Verona

Italia

Tel: 39 45 8075606 or 39 45 8004106

Fax: 39 45 8075607

E-mail: mfont@nettuno.it

maria.font@ulss20.verona.it