

La supervisione della procedura rapida di approvazione di farmaci da parte di FDA viaggia a scartamento ridotto (1)

Dal 1992 la FDA (Food and Drug Administration, agenzia USA per la sicurezza dei farmaci, e degli alimenti) ha messo a disposizione una procedura accelerata pensata per rendere disponibili nuovi farmaci per curare malattie particolarmente gravi senza alternative terapeutiche. Per rendere la procedura di approvazione più veloce, la FDA richiede alle case farmaceutiche standard minori rispetto alla procedura regolare. Il presupposto è che il 'lassismo' iniziale sia poi compensato da rigorosi studi post-marketing che validino l'efficacia e la sicurezza del farmaco approvato. Ma il sistema non funziona sempre come programmato.

Una compagnia farmaceutica che si trovi ad avere un prodotto approvato con questa procedura che abbia già iniziato a generare profitti, è scarsamente incentivata a condurre studi post-marketing che possono o meno dimostrarne l'efficacia. E persino se la compagnia non è in grado di produrre un trial post-marketing, come invece dovrebbe fare, la FDA avrà difficoltà a rimuovere il farmaco dal mercato. Vediamo con un esempio cosa finisce per succedere:

La midodrina è un farmaco per l'ipotensione ortostatica introdotto con una procedura accelerata nel 1996; ad oggi non è stato approvato dalla FDA nessuno studio che dimostri l'efficacia della midodrina. Così nell'agosto di quest'anno la FDA ha annunciato che la midodrina stava per diventare il primo farmaco rimosso dal mercato per l'incapacità dei suoi produttori di dimostrarne l'efficacia con rigorosi studi post-marketing. L'annuncio della FDA ha scatenato una immediata reazione degli oltre 100.000 pazienti in terapia. I pazienti, insieme con i loro medici, hanno dichiarato che la midodrina era l'unica terapia che permetteva loro di combattere l'ipotensione ortostatica e vivere una vita normale. Così in settembre la FDA è stata costretta ad intervenire per giustificarsi pubblicamente

La procedura accelerata era stata introdotta nel 1992 per l'approvazione di farmaci destinati a curare malattie gravi e a rischio per la vita. In particolare i farmaci, potenzialmente salvavita, per trattare pazienti affetti da AIDS, che non potevano aspettare gli anni richiesti per dimostrarne l'efficacia e la sicurezza.

Ma il programma ha fornito una scorciatoia nel regolare processo di approvazione.

Le industrie farmaceutiche non hanno più dovuto spendere milioni di dollari per arruolare centinaia o migliaia di pazienti da seguire per lunghi periodi. E' bastato mostrare risultati in base ad end-point surrogati in trial con pochi pazienti e condotti per brevi periodi. E una volta che il farmaco era sul mercato e generava profitto, le compagnie non hanno più avuto alcun interesse a condurre trial per dimostrare l'efficacia del farmaco in end-point (esiti/risultati) importanti. Anche perché diventa difficile trovare pazienti disposti a partecipare a studi clinici, per essere trattati magari con un placebo al posto di un farmaco che ritengono efficace.

Il professor Krumboltz, professore di cardiologia, epidemiologia e salute pubblica, dice che il problema sta tutto nell'approvazione di farmaci in base ad end-point surrogati.

Con l'approvazione accelerata (fast-track) si prendono pochi pazienti o si usano end-point surrogati per dimostrare un beneficio; e una volta che questo (surrogato di) beneficio sia stato dimostrato la gente si convince che il farmaco funziona davvero e se glielo si toglie finisce per presentare eventi avversi. Così noi non sapremo mai se si tratta di un effetto placebo o di un beneficio reale.

Il Dr Jenkins direttore dell'ufficio nuovi farmaci della FDA, da parte sua, difende la procedura fast-track e dice che si tratta di un successo perché ha dato accesso rapido a farmaci che nella maggior parte dei casi si sono poi dimostrati efficaci (circa un terzo dei farmaci approvati con questa procedura sono stati poi regolarmente autorizzati). Ma i critici sostengono che FDA non

supervisiona efficacemente lo stato di avanzamento degli studi post-marketing e che, anche se avrebbe l'autorità per rimuovere dal mercato farmaci che non presentino studi post-marketing oppure in cui gli studi non dimostrino l'efficacia, di fatto non specifica quali siano i tempi, le circostanze e le procedure messe in atto per l'effettiva rimozione.

Steven Nissen del Dipartimento di medicina cardiovascolare della Clinical Foundation di Cleveland, sostiene che le case farmaceutiche hanno ben compreso il meccanismo e usano la procedura accelerata per evitare le onerose trafale della procedura standard per l'immissione di un farmaco sul mercato. La procedura fast-track, dice Nissen, dovrebbe servire per trattare malattie gravi e per condizioni senza alternative terapeutiche “ *Invece se guardo ai farmaci approvati con questa procedura non sono affatto sicuro che la maggior parte soddisfi questi requisiti*”. E conclude: “ *Il fast-tracking dovrebbe essere usato con sobrietà*”.

In realtà l' FDA Amendments Act del 2007 metterebbe nelle mani dell'agenzia regolatoria gli strumenti necessari per punire le case farmaceutiche inadempienti, tuttavia i critici sostengono che è difficile dire che la situazione sia migliorata. E il dr Nissen conclude amaramente: “ *le persone deputate all'approvazione dei farmaci in FDA sono piuttosto **BigPharma friendly**, vedono le industrie farmaceutiche come loro principali clienti. Perciò io non penso che servano leggi più severe piuttosto controllori più tosti*”.

Traduzione e sintesi di
Vittorio Fontana
Geriatra, Ospedale Bassini
Cinisello Balsamo (MI)

1) Mitka M. Oversight of fast-track drug approval by FDA stuck in low gear, critics say. *JAMA* 2010; 310: 1173-1175.