

6. Ricerca e sviluppo di nuovi farmaci

Ricerca Farmaceutica e sviluppo: cosa abbiamo in cambio del nostro danaro?(1)

Il declino della ricerca farmaceutica è un dato reale? Lo farebbero credere un rapporto del Wall Street Journal, alcuni dati governativi USA ed una recente relazione di Morgan Stanley: la grande industria è a secco di nuove scoperte, mancano farmaci innovativi. L'ingresso nel mercato di nuove molecole ha avuto il suo massimo nel 1996 con un successivo lento declino fino al 2006. Dopo questa data però il trend è tornato in positivo. Un rapporto Pfizer del 2005 nega infatti la crisi, ribadendo che il flusso innovativo è costante da almeno mezzo secolo. Una successiva analisi apparsa sul NEJM precisa la differenza fra nuovo ed innovativo. Con quest'ultimo aggettivo si identifica una molecola attiva mai commercializzata prima in qualunque forma.

Il problema è complesso ed ha molte facce; è possibile che la crisi di innovazione sia solo un escamotage dell'Industria Farmaceutica per pretendere maggior protezione economica e normativa da parte delle Agenzie regolatrici, mentre la ricerca più che innovare si limita a rinnovare, talora solo a copiare molecole già esistenti delle quali si vuole erodere una quota di mercato. Delle 128 nuove molecole approvate da FDA tra il 1978 ed il 1989, solo 34 (15,6%) sono state giudicate un reale progresso. Il dato è stato confermato da altri ricercatori: nel periodo 1974-1994 solo il 10% dei farmaci registrati ha rappresentato un beneficio reale per il paziente. Questa scarsità di innovazione contrasta con le domande di approvazione prioritaria, procedura riservata alle molecole fortemente innovative, che ha sfiorato il 44% di tutte le richieste di registrazione dal 2000 al 2010. A fronte di farmaci sempre meno innovativi si è assistito ad un aumento degli effetti avversi che hanno comportato costi aggiuntivi importanti ai servizi sanitari.

La scarsa innovazione deriverebbe dai costi vertiginosi, ma i pareri sono contrastanti. Secondo le Aziende Farmaceutiche la spesa globale di ricerca per ogni nuova molecola arriva a 1.3 miliardi di \$ (1 mld di euro). Questo dato è stato però fortemente contestato; metà della cifra deriva da quanto si sarebbe guadagnato investendo in azioni farmaceutiche, con un profitto attorno all'11% annuo per i 15 anni della durata della ricerca. Senza questo calcolo la spesa scende a 650 milioni di \$, metà dei quali finanziati dal Governo attraverso detrazioni fiscali ed altro. Si scende così a 330 milioni di \$. Se il farmaco è stato sviluppato con una ricerca completamente interna all'Azienda i costi sono più elevati, mentre con ricerca appaltata la spesa si ridurrebbe ulteriormente scendendo a 90 o persino a 60 milioni di \$. Si tratta in ogni caso di cifre considerevoli, che dovrebbero comunque poter produrre innovazione nel campo terapeutico. Come si è arrivati invece a sfornare solo delle fotocopie che per contro hanno comportato in alcuni casi veri e propri disastri?

L'approvazione di un nuovo farmaco richiede solo che si dimostri più efficace di un placebo, non dei prodotti già in commercio. Nei casi in cui il nuovo farmaco sia testato con la terapia esistente, il confronto si basa su end point surrogati e non su dati clinici (andamento ed esiti della malattia). Anche la semplice richiesta di non-inferiorità rischia di far approvare farmaci meno efficaci dell'esistente e qualche volta anche più dannosi, come ci hanno insegnato le vicende del Vioxx (rofecoxib) e di Avandia (rosiglitazone). In una serie di articoli apparsi su PlosMed, Kalman Appelbaum descrive come Big Pharma usi ogni mezzo per fidelizzare il paziente ai farmaci griffati, che diventano in alcuni casi veri e propri blockbuster (campioni di vendite) e non perdono consensi anche dopo la scadenza del brevetto. Questo gioco commerciale è riuscito appieno a Pfizer nel 2011, riuscendo ad incrementare del 21% i profitti di atorvastatina e venlafaxina che l'anno prima avevano perso l'esclusività. Il mercato è diventato il nemico dell'innovazione? Appelbaum contesta questo assunto. Purtroppo, però, molti investimenti sono dirottati per produrre decine di studi per ampliare le indicazioni dei farmaci già esistenti ed espandere così il mercato senza dover ricorrere all'innovazione. Da un'indagine condotta in Canada è emerso che l'80% dell'incremento annuo della spesa farmaceutica è legata proprio a questi 'nuovi' farmaci sempre più costosi, ma poveri di reali maggiori benefici.

Per molti l'esaurimento della ricerca farmaceutica è solo un falso allarme creato ad arte per ottenere fondi pubblici e mantenere un regime protezionistico nei confronti dei farmaci

generici. Dal 1995 al 2010 la ricerca é costata globalmente 34.2 miliardi di \$, ma i profitti si sono moltiplicati per sei, totalizzandone 200. Si tratta di una cifra che pur al netto delle tasse rappresenta un guadagno decisamente consistente, a fronte del quale impallidisce l'investimento nella ricerca, che non arriva che all'1.3%. Nello stesso lasso di tempo le spese per la promozione si attestavano sul 25%, portando il rapporto ricerca di base e marketing ad un vergognoso 1:19.

L'EMA reca un disservizio all'Europa, conclude l'articolo, approvando i 3/4 dei farmaci sulla base di studi condotti dalle stesse aziende produttrici e mantenendo il segreto sui dati di efficacia e sicurezza. Così il 29% dei farmaci biologici approvati dall'EMA ha dovuto poi ricevere avvertenze sulla sicurezza a 10 anni dall'immissione in commercio. Si dovrebbe ritornare alla "clausola norvegese" che selezionava le registrazioni solo per farmaci realmente innovativi. Così fino al 1996, prima dell'adeguamento alle norme della Comunità Europea, la Norvegia aveva solo 7 FANS (farmaci anti infiammatori) in confronto ai 22 registrati in Olanda. Un passo verso l'innovazione potrebbe essere il progetto di legge del Senato americano (US Senate Bill 1137) che propone la costituzione di un fondo per finanziare i farmaci che abbiano dimostrato sul campo di essere innovativi, di avere cioè prodotto reali vantaggi terapeutici.

Alzare l'asticella per l'autorizzazione ai nuovi farmaci(2)

Ogni nuovo farmaco autorizzato al commercio deve dimostrare di essere efficace e sicuro, ma non in confronto alle terapie già esistenti. Così il mercato si affolla di prodotti simili, copia uno dell'altro, denominati appunto me-too (anch'io). Il fatto che il 'nuovo' sia anche innovativo é spesso solo un'opinione del fabbricante, che vede come fumo negli occhi eventuali richieste di confronto con l'esistente. Gli studi controllati vs placebo attivo (un altro farmaco come comparatore) sono dispendiosi in tempo e denaro. Molto spesso infatti le differenze di efficacia tra due farmaci sono minime, quando esistono, e richiedono per essere evidenziate un numero elevato di pazienti e una lunga durata dello studio, senza contare che in caso di risultato negativo si mettono a repentaglio le vendite.

La registrazione di un nuovo farmaco ha avuto una regolamentazione adeguata solo dal 1962. All'epoca le vicende del Talidomide scossero il mondo, migliaia di bambini nascevano malformati a causa di un prodotto commercializzato per la nausea mattutina della gravida. Da allora FDA richiede studi controllati di buona fattura che dimostrino chiaramente che il farmaco é efficace e sicuro. Lo stesso ha fatto l'Europa con la costituzione dell'EMA nel 1996. Di recente l'EMA ha fatto un passo avanti sollecitando più volte studi con placebo attivo nei casi in cui esistesse già una terapia efficace e premiando con l'estensione di brevetto a 11 anni i farmaci che abbiano dimostrato migliore efficacia di quelli già sul mercato. In ogni caso FDA ed EMA si sono sempre mostrate riluttanti a rendere obbligatoria la dimostrazione di superiorità dei nuovi farmaci da registrare.

A questo punto bisogna chiedersi quale sia la definizione di farmaco innovativo; se intendiamo ogni nuova molecola immessa nel mercato, l'innovazione non é in declino. Big Pharma sostiene che una regolazione più stringente per la registrazione, il pretendere cioè farmaci realmente nuovi, porterebbe ad aumentare i costi e ridurrebbe la ricerca, anche se non esiste una dimostrazione storica di tale assunto. Richiedere studi comparativi con i farmaci già esistenti per la stessa affezione avrebbe invece molti vantaggi. Con il sistema attuale un nuovo farmaco deve stare sul mercato per un po' di tempo prima che si possano trarre conclusioni adeguate sul rapporto rischio/ benefici. I sistemi sanitari hanno bisogno di farmaci nuovi ma anche sicuri, dal momento che li devono pagare a prezzo salato. Così recentemente il NICE ha suggerito al Governo inglese di non rimborsare alcuni farmaci oncologici di nuova registrazione, in assenza di una dimostrazione di maggiore efficacia dell'esistente. L'assenza di certezza di una maggiore efficacia non é appannaggio esclusivo dell'oncologia. Non esiste un solo studio comparativo fra i costosissimi farmaci biologici per curare l'artrite reumatoide, per sapere quale sia il migliore; idem dicasi per le varie opzioni di terapia antidiabetica orale. Quando anche esistano studi comparativi, la maggiore efficacia scaturisce sulla base di end point surrogati, non di eventi clinici, compresi degli effetti avversi. Si arriva così al caso del rosiglitazone, approvato solo in base al migliore controllo glicemico, perdendo di vista gli effetti dannosi sul sistema cardiocircolatorio, evidenziati solo dopo anni di commercializzazione.

Per risolvere il problema dei maggiori costi degli studi comparativi, in alcuni casi con più di una molecola attiva, ci si potrebbe accontentare di studi di equivalenza o di non-inferiorità, per tutte quelle affezioni che abbiano già una valida terapia. Dal momento che solo il 10% dei farmaci si dimostra superiore all'esistente, richiedere in ogni caso studi di superiorità potrebbe limitare la ricerca e l'arrivo di opzioni terapeutiche. Altri invece propongono, dove esista già una terapia con farmaco generico, la dimostrazione di superiorità sia come efficacia che come sicurezza. Regole più stringenti sono in ogni caso malviste dall'industria farmaceutica, che mette in guardia il pubblico dal pericolo di avere meno farmaci a disposizione. In realtà i pazienti, i medici e il sistema sanitario, o le compagnie assicurative che rimborsano i farmaci, avrebbero il diritto di conoscere meglio l'efficacia e gli effetti collaterali dei prodotti che entrano nel mercato; da un miglioramento delle regole di registrazione potrebbero scaturire soltanto benefici.

2. Light DW. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? BMJ 2012;345:e4348
3. Naci H, Cylus J, Vandoros S, Sato A, Perampaladas K. Raising the bar for market authorisation of new drugs. BMJ 2012;345:e4261