FONDAZIONE ISTUD

QUALI FARMACI NEL NOSTRO FUTURO? ANALISI DEGLI STUDI CLINICI: ORIENTAMENTO STRATEGICO DELLE AZIENDE E BISOGNI DI SALUTE

Programma Scienziati in Azienda - VII Edizione

Stresa, 20 Maggio - 20 luglio 2007

A cur i: Mariacristina Accolla, Giuseppina Addonizio, Luisa Belardo,

Claudia Calderaro, Laura Cardillo, Feliciana Colangelo

INDICE

1. TRIALS CLINICI 2

1.1 Cosa sono gli studi clinici 2

1.2 Il lungo percorso della nascita di un farmaco 4

1.3 Salvaguardia dei pazienti 8

1.4 Sperimentazione clinica e conflitti di interesse 11

2. SPERIMENTAZIONE A LIVELLO MONDIOLE E NAZIONALE: ANALISI E CONFRONTO DI DATI. 17

2.1 Studi clinici a livello mondiale 19

2.2 Studi clinici di fase II e III in Italia 21

3. I BISOGNI DI SALUTE 26

3.1 Indicatori 26

3.2 Le principali cause di mortalità 27

3.3 Evoluzione della domanda e dell'offerta di salute 30

3.4 La ricerca clinica risponde ai bisogni dei pazienti? 33

3.5 Il punto di vista dei cittadini 34

3.5.1 I cittadini sanno cos'è uno studio clinico? 35

3.5.2 Quali sono le patologie oggi più diffuse al mondo secondo i cittadini? 35

3.5.3 Per quali patologie bisognerebbe investire di più in termini di ricerca clinica? 36

4.FARMACI TRASCURATI DALLE SPERIMENTAZIONICLINICHE: ANTIMALARICI E ANTITUBERCOLARI 38

4.1.Malaria 40

4.2.Tubercolosi 41

4.3.L'impegno delle aziende farmaceutiche nella lotta contro la malaria e la tubercolosi. 43

4.3.1 I principali progetti delle aziende farmaceutiche 45

4.3.2 Questionario 48

5 LA CRISI DELL'ATTIVITA' DI R&D 51

5.1 Aumentano gli investimenti in Ricerca & sviluppo ma diminuiscono i nuovi farmaci: la crisi delle proporzioni. 51

5.2 R&D:Confronto tra Stati Uniti e Unione Europea 53

6 CONCLUSIONI 55

Bibliografia 57

1. TRIALS CLINICI

1.1 Cosa sono gli studi clinici

Gli studi clinici (clinical trials) sono così definiti: “Qualsiasi studio sull’uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici, e/o altri effetti farmaco-dinamici (meccanismo di azione) e farmaco-cinetici (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione, emivita, interazioni con altri farmaci etc.) di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, con l’obiettivo di accettarne la sicurezza e/o l’efficacia”.

Quindi gli obiettivi generici della ricerca clinica riguardano, da un lato, lo studio della tollerabilità e della sicurezza del trattamento, ovvero la sua capacità di esercitare effetti terapeutici senza indurre reazioni indesiderate (rapporto rischio/beneficio), dall’altro le valutazioni di efficacia, per verificare se il nuovo farmaco è capace di raggiungere i risultati attesi, migliorando l’aspettativa o la qualità di vita. In altri casi gli studi perseguono obiettivi di economia sanitaria, per verificare se un trattamento, dimostratosi egualmente efficace, consente un risparmio delle risorse sanitarie.

Gli studi clinici vengono di solito condotti con uno o più gruppi di controllo, in cui i partecipanti allo studio sono stati assegnati in maniera randomizzata, pertanto ci sarà un gruppo di pazienti trattato con il nuovo farmaco in valutazione, e uno trattato con un placebo (che non contiene principio attivo), o curato con la migliore terapia a quel momento disponibile. Alternativamente, si possono confrontare dosaggi diversi del nuovo farmaco.

In ogni caso il tipo di trattamento al singolo partecipante (paziente o volontario sano) sarà assegnato in modo casuale e non scelto dal medico o dal paziente.

L’utilizzo del placebo è necessario per poter eseguire studi clinici in cieco o in doppio cieco affinchè i risultati di uno studio clinico non vengano distorti dal comportamento dei pazienti o dei medici.

Gli studi clinici sono un importante prerequisito per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco da parte delle autorità competenti (le Agenzie Regolatorie, responsabili a livello nazionale o sovranazionale). La sperimentazione non si esaurisce però con la commercializzazione del prodotto, ma continua con altri studi clinici, condotti successivamente all'immissione in commercio, con lo scopo di approfondire e consolidare le conoscenze sul farmaco, di arricchire ulteriormente i dati a supporto della sua validità terapeutica nella condizione patologica registrata (indicazione) e di studiarne eventualmente altre applicazioni.

Da un punto di vista economico gli studi clinici come fonti di dati presentano alcuni problemi, poiché sotto molti aspetti non riflettono la realtà della pratica clinica. E' quindi preferibile sviluppare le valutazioni economiche sulla base dell'outcomes research, a condizione che questi dati siano disponibili. Il maggior vantaggio nel basare le valutazioni economiche sui risultati di efficacia clinica ottenuti dagli studi, consiste nel fatto che le istituzioni che vi prendono parte (es. ospedali o ambulatori) seguono lo stesso protocollo di studio. Questo fatto aumenta la possibilità di confrontare i diversi gruppi di trattamento, e l'accuratezza di documentazione sui consumi di risorse. Inoltre i gruppi di trattamento sono ben randomizzati e confrontabili (patient matching). Questi sono buoni prerequisiti statistici per le analisi di valutazione economica.

Uno degli svantaggi degli studi clinici è la loro durata nel tempo, che è spesso molto breve. Questo aspetto è spesso insoddisfacente se l'effetto economico del trattamento risulta essere solo apparente nel lungo periodo. Inoltre la prospettiva multicentrica (in cui sono coinvolti pazienti da un numero di diversi centri di trattamento) presenta alcuni problemi per l'analisi economica: se infatti i centri di trattamento sono in paesi diversi, il consumo di risorse viene applicato al contesto domestico, il che non risulta essere sempre appropriato, in quanto è relativo a diversi programmi di trattamento e a diversi sistemi sanitari. Non considerare queste differenze negli studi internazionali può comportare risultati fuorvianti nell'analisi economica.

1.2 Il lungo percorso della nascita di un farmaco

I principi attivi identificati come farmaci potenziali giungono alla sperimentazione clinica solo dopo aver superato la cosiddetta fase di sperimentazione pre-clinica.

Il percorso che porta alla nascita di un farmaco passa necessariamente attraverso una serie di tappe (*fig. 1*) che vanno dall'individuazione del meccanismo biologico su cui intervenire, alla determinazione del principio attivo, alla sperimentazione prima in laboratorio (fase preclinica) e poi sui pazienti (fasi cliniche), alla commercializzazione e al controllo degli eventuali effetti collaterali.

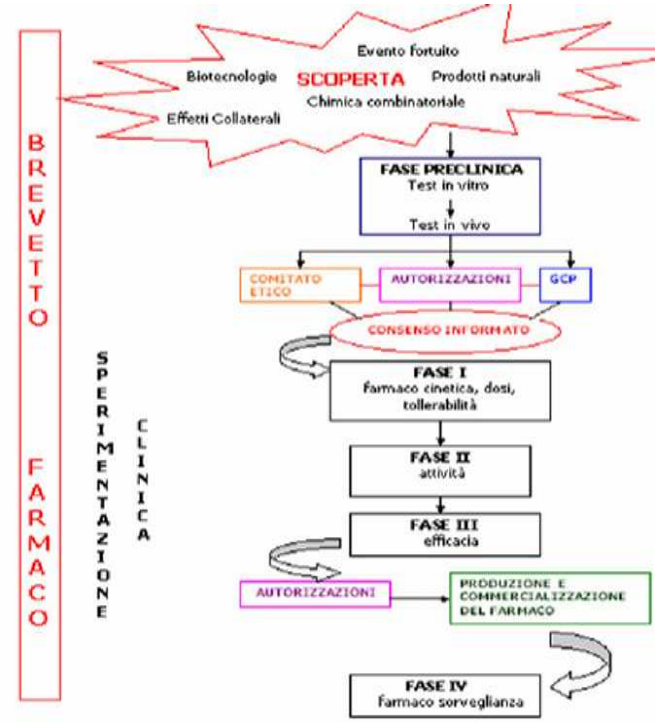


Fig.1 *Il lungo percorso della nascita di un farmaco*

Una volta scoperta la molecola guida si parte con la sperimentazione. La prima serie di test viene effettuata in laboratorio e prende il nome di sperimentazione preclinica. La sperimentazione preclinica ha lo scopo di:

• definire il profilo di attività del farmaco,

• definire il profilo di efficacia del farmaco e iniziare a valutarne l'eventuale tossicità per l'organismo,

• studiare la farmaco-dinamica del farmaco e cominciare a studiarne la formulazione più adatta per la somministrazione sull'uomo.

L'indagine pre-clinica cerca anche di valutare in modo completo i potenziali rischi per l'uomo: la tossicità acuta ossia la quantità di farmaco che rappresenta la dose letale per un animale da laboratorio e la tossicità sub-acuta e cronica che serve per studiare la dose tossica minima, la dose massima tollerata ed i fenomeni di tolleranza e accumulo della sostanza nei tessuti dell'animale.

Al termine della fase pre-clinica poche molecole passano alla fase clinica, previa autorizzazione da parte degli organismi nazionali competenti. Solo una molecola su 10.000 riesce ad arrivare allo sviluppo clinico e tra queste solo una su 10 riesce a superare con successo tutte le successive fasi di sperimentazione, venendo poi utilizzata dai pazienti come farmaco"standard".

Lo sviluppo di un nuovo farmaco nell'uomo viene condotto secondo una metodologia codificata internazionalmente, ed in accordo alla normativa regolatoria nazionale e sopranazionale. Secondo tale metodologia e normativa, vengono condotti studi clinici successivi rispondenti a diverse esigenze conoscitive. Questo processo procede per gradi e si articola in quattro fasi: le prime tre hanno fini registrativi, cioè comprendono gli studi clinici che generano le informazioni necessarie ad ottenere la registrazione da parte delle autorità competenti. La quarta si attua quando il farmaco è già sul mercato, con lo scopo di approfondire e consolidare le conoscenze sull'efficacia e la sicurezza del farmaco.

La **Fase I** riguarda lo studio preliminare sulla sicurezza e sulla modalità di azione.

Ha come obiettivo la definizione delle dosi accettabili, singole o ripetute, che non siano causa di eventi avversi; la determinazione della massima dose tollerata e la minima dose attiva; la determinazione del rapporto dose-effetto, la durata dell'effetto

ed in ultimo lo studio della farmaco-cinetica. Lo scopo principale di questa prima fase non è quindi quello di sperimentare l'efficacia del nuovo farmaco, ma quello di dare una prima valutazione sulla sua sicurezza e allo stesso tempo di determinare quello che accade al farmaco nel corpo umano: come viene assorbito, metabolizzato ed escreto. Lo studio è effettuato in generale su un piccolo numero di volontari sani. In questo stadio si apportano gli ultimi ritocchi alla molecola del principio attivo, sia in termini di composizione chimica che di processo di produzione infatti se dopo questa fase vengono apportate modifiche alla molecola e/o al suo processo produttivo, il prodotto deve iniziare nuovamente l'iter sperimentale a partire dalla fase pre-clinica. Il motivo di questa disposizione è che variazioni anche minime al processo produttivo possono influenzare in modo imprevedibile l'azione del prodotto finale. La fase I può anche servire ad evidenziare eventuali effetti indesiderati della sostanza in funzione del dosaggio. Per passare alle fasi successive di sperimentazione un farmaco deve dimostrare di non essere tossico, o perlomeno di avere una tossicità accettabile rispetto all'uso previsto. In alcuni casi particolari, come per i farmaci antitumorali, la fase I non avviene sul volontario sano, bensì nel malato di tumore che voglia prendere parte liberamente ad un protocollo di sperimentazione. Questo avviene conseguentemente al fatto che, in generale, i farmaci antitumorali possono essere tossici e non sarebbe corretto sottoporre persone sane a questi trattamenti; inoltre, nel caso in cui il nuovo preparato fosse in grado di indurre un beneficio clinico, il paziente ne trarrebbe immediato vantaggio.

La **Fase II** riguarda studi terapeutici pilota lo scopo principale è quello di valutare l'attività del farmaco in un ristretto numero di pazienti affetti dalla malattia o dalla condizione clinica per la quale il farmaco è proposto. Per attività si intende la capacità del farmaco di determinare nell'organismo e/o nella malattia quelle modificazioni che sono il presupposto della sua efficacia clinica. Viene messo a punto lo schema posologico in termini di dose media giornaliera, intervalli di somministrazione e durata del trattamento. In questa fase si cerca talora di definire il dosaggio più adeguato per l'uomo, anche in funzione dell'età o delle patologie concomitanti, al fine di ottenere il migliore risultato terapeutico.

Si identificano gli eventuali problemi e si conferma la farmacocinetica nel paziente. Questa fase, in rari casi, comporta studi di confronto con il placebo o con un farmaco di riferimento standard. La sua durata si attesta all'incirca intorno ai due anni.

La **Fase III** riguarda studi terapeutici su più larga scala.

Se la fase II fornisce risultati incoraggianti, la fase III coinvolge un numero più ampio di pazienti al fine di definire l'efficacia del trattamento e di monitorarne gli eventuali effetti collaterali su un campione statisticamente più ampio. L'efficacia è da intendersi come la capacità del trattamento di indurre i benefici clinici per ottenere i quali viene somministrato. Oggetto di sperimentazione possono essere anche popolazioni "particolari": anziani, bambini, pazienti con insufficienza epatica, renale, ecc. Rappresenta l'ultima verifica prima dell'entrata in commercio del farmaco e deve quindi soddisfare un numero molto ampio di requisiti, tanto che può richiedere un certo numero di anni per il suo completamento. Questi studi clinici, su ampia scala, vengono pianificati sempre più come ricerche internazionali e multicentriche che coinvolgono numerosi centri sperimentali in molti paesi.

La **Fase IV** viene effettuata dopo la commercializzazione.

Anche quando un farmaco viene venduto ed utilizzato da migliaia di persone in uno o più paesi gli studi clinici possono continuare in quella che si configura la fase IV di sperimentazione. Gli studi di fase IV sono volti a confermare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine del farmaco, su un ampio numero di pazienti. I dati che si ottengono sono statisticamente importanti, dato che coinvolgono un gran numero di utilizzatori, spesso diversi per età, razza, sesso o altre caratteristiche. Per raccogliere tutte le segnalazioni relative ai problemi legati all'utilizzo di un farmaco, dopo la sua immissione in commercio, è importante che i cittadini collaborino con il personale sanitario. I pazienti in cura con il nuovo medicinale dovrebbero quindi segnalare al proprio medico o al farmacista l'eventuale comparsa di qualsiasi effetto collaterale, anche se già indicato nel foglietto illustrativo, al fine di compilare statistiche più precise. Il medico, a sua volta, è tenuto a segnalare la reazione avversa al dipartimento per la farmaco-vigilanza tramite appositi moduli. Le segnalazioni vengono controllate e, in seguito ad esse, le informazioni presenti sul foglietto illustrativo vengono periodicamente aggiornate.

1.3 Salvaguardia dei pazienti

I principi etici fondamentali che devono governare la ricerca biomedica nell'uomo sono stati definiti dall'Associazione Medica Mondiale già nel 1964 (Dichiarazione dell'Assemblea Mondiale dei Medici, Helsinki, Finlandia). Linee guida sulle norme di Buona Pratica Clinica sono state emanate dalla Comunità Europea del 1991, e recepite come legge dall'Italia con decreto ministeriale nel 1992. Dopo un aggiornamento nel 1997, l'ultimo intervento è stato apportato con il Decreto legislativo del 24 giugno 2003, che recepisce una direttiva emanata dal Parlamento Europeo nel 2001. Tale normativa impone l'applicazione delle norme di Buona Pratica Clinica, lo standard internazionale di qualità etica e scientifica per progettare e condurre gli studi clinici, per raccoglierne i dati, e per produrne e comunicarne i risultati. L'aderenza a questi standard garantisce non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati raccolti e dei risultati pubblicati. La sperimentazione clinica comporta un iter lungo e costoso, le cui norme sono descritte e stabilite dalla legge, in modo che siano garantiti i requisiti di eticità e minimizzati i rischi per i pazienti.

Le regole con cui una sperimentazione clinica deve essere condotta sono descritte nel protocollo sperimentale, un documento formale elaborato secondo gli standard della “Buona Pratica Clinica” (GCP =Good Clinical Practice) emanati dalla “International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use”, su incarico di Stati Uniti, Europa e Giappone. In Italia la normativa europea è stata recepita con il DM 15 Luglio 1997 e successive modifiche; tale decreto definisce la GCP nel modo seguente: "la Buona Pratica Clinica è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coivolgono esseri umani". Le Good Laboratory Practice e le Good Manufacturing Practice, rivolte rispettivamente ai saggi tossicologici (GLP) ed alla produzione dei farmaci (GMP), le norme di GCP, fissano le responsabilità delle parti coinvolte, tendendo al raggiungimento dei seguenti principali obiettivi:

- il benessere e la sicurezza dei soggetti arruolati;
- l' integrità e trasparenza, e quindi l'attendibilità dei dati;
- la possibilità di una loro verifica indipendente;
- la protezione dei soggetti e la confidenzialità delle informazioni mediche raccolte su di essi.

Ogni sperimentazione clinica e' inoltre soggetta alla vigilanza delle autorita' competenti (AIFA=Agenzia Italiana del Farmaco, a livello nazionale, ed EMEA= European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, a livello europeo) e necessita, prima della sua effettuazione, della Autorizzazione alla Sperimentazione Clinica (ASC). In Italia la richiesta di ASC, che prende il nome di Parere Unico, viene inoltrata al Comitato Etico del Centro di Coordinamento dello studio. I Comitati Etici sono organismi indipendenti costituiti nell'ambito di una struttura sanitaria o di ricerca e sono composti da un nucleo di esperti e altri componenti. Valutano in senso etico e metodologico la sperimentazione clinica, hanno la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sulle idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenere il consenso informato.

Ottenuto il Parere Unico, ciascun centro partecipante deve poi ottenere l'Approvazione Etico-Amministrativa da parte del proprio comitato etico di riferimento.

Il Codice di Norimberga nel 1948 (prime linee guida per la conduzione eticamente accettabile di ricerche scientifiche nell'uomo) proclamava in modo solenne che "il consenso volontario del soggetto è assolutamente necessario", riaffermando la diversità della pratica sperimentale da quella medico assistenziale.

· Ogni informazione relativa allo studio clinico deve essere registrata, trattata e conservata in modo tale da consentirne un accurato resoconto, interpretazione e verifica.

· Deve essere garantita la riservatezza dei documenti che potrebbero identificare i

soggetti, rispettando le regole di riservatezza e confidenzialità previste dalle disposizioni normative applicabili.

I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione applicabili. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo approvato.

Devono essere attuate procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio.

All'interno del vivace dibattito che riguarda la ricerca clinica si può affermare senza alcun dubbio che la sua regolamentazione e controllo siano diventati sempre più rigorosi, e altrettanto che cittadini e pazienti, meglio e più informati rispetto al passato, cerchino di avere un ruolo attivo e partecipe nel proprio processo di cura. Nel campo della ricerca clinica parlare di un ruolo attivo per i pazienti ha più significati: per il singolo significa partecipare in modo consapevole e informato alla ricerca clinica in cui si può essere coinvolti; per i gruppi di cittadini e pazienti intervenire nelle fasi di programmazione degli studi e/o agire a livello politico con azioni di lobby. La direzione che si sta delineando nel panorama internazionale va verso il coinvolgimento diretto.

1.4 Sperimentazione clinica e conflitti di interesse

La ricerca scientifica ha bisogno di finanziamenti che solo in piccola parte provengono da istituzioni pubbliche. I maggiori finanziatori sono le industrie che producono farmaci, ma anche dispositivi medici, reagenti, strumentazioni diagnostiche e materiale di consumo, alle quali interessa principalmente studiare e sviluppare i propri prodotti. In Italia la situazione peraltro grama della ricerca è fortemente sbilanciata a favore degli sponsor privati (*fig.2*).

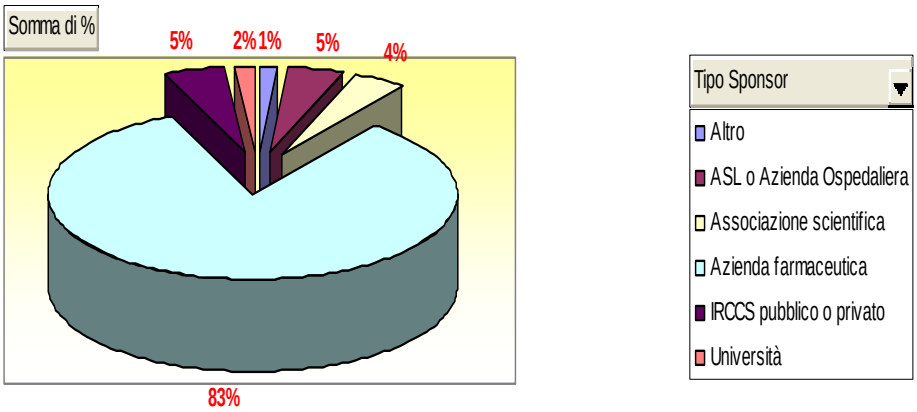


Fig. 2 *Sponsor impegnati nella ricerca*

Come si evince dal grafico l'83% degli sponsor è costituito dalle aziende farmaceutiche, secondo i dati dell'OsSC relativi all'anno 2006 il numero di studi clinici è così suddiviso tra le varie aziende (*fig.3*).

AIFA -Italian Database of Clinical Trials (OsSC)

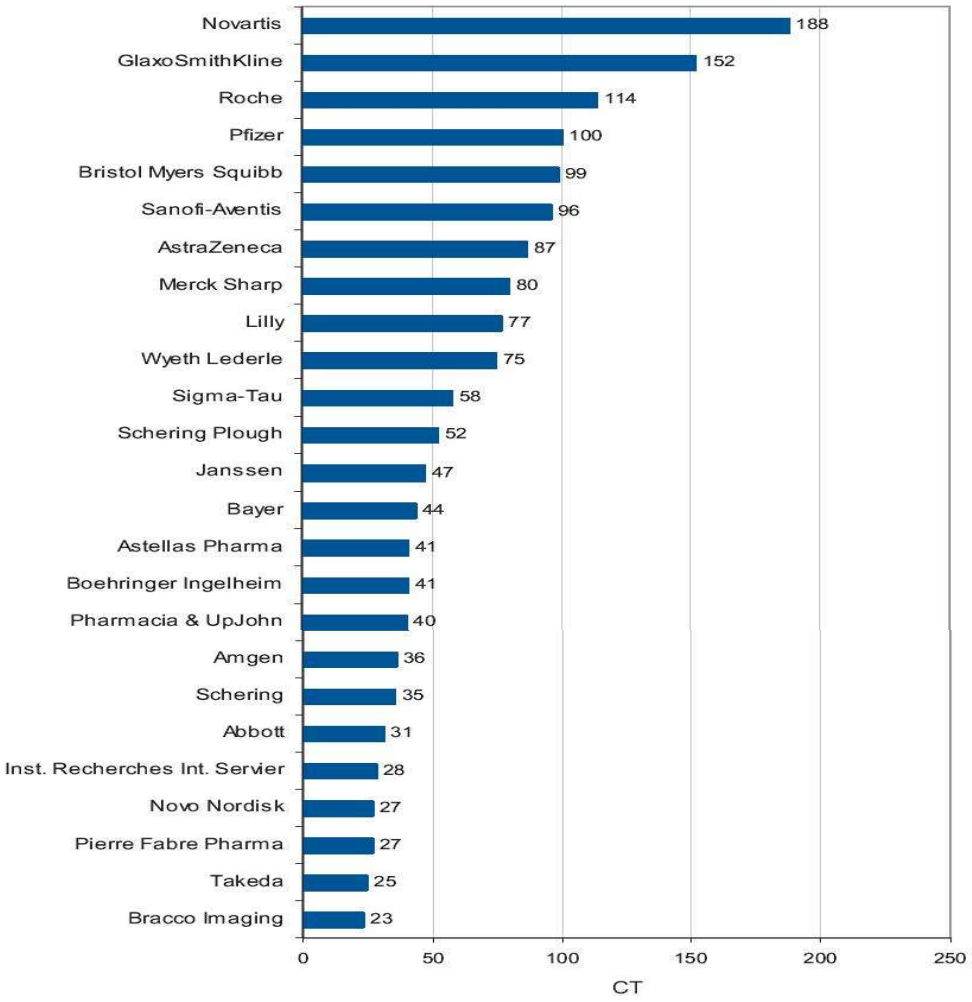


Fig. 3 *Clinical Studies/Sponsor (a gentile concessione della Dott.ssa Daniela Radula, Oncology Clinical ManagerPfizer Italia)*

Il dibattito sui conflitti d'interessi è cominciato negli anni ottanta nei paesi anglosassoni, incentrandosi soprattutto sul rapporto dei medici con gli informatori scientifici. Negli anni novanta i direttori delle riviste più importanti si resero conto che gli articoli che pubblicavano non sempre esprimevano solo il punto di vista dei ricercatori che lo firmavano, ma potevano trasformarsi nel megafono non dichiarato di chi finanziava il progetto. La prima rivista che adottò misure per rendere esplicito

ogni conflitto di interessi fu, molto in anticipo sulle altre, il New England Journal of Medicine nel 1984, seguito da Science nel 1992; The Lancet nel 1994 e Proceedings of The National Academy of Science nel 1996 . Infine, nel 2001, è stato compiuto un passo fondamentale in questo processo: dodici riviste scientifiche hanno pubblicato contemporaneamente un editoriale congiunto nel quale chiedono ai ricercatori di dichiarare in dettaglio il proprio ruolo e quello dello sponsor nello studio.

L'obiettivo dei direttori era di contrastare l'abitudine, diffusa tra i ricercatori, di firmare contratti nei quali le aziende si definiscono proprietari dei dati, imponendo un protocollo di ricerca al quale attenersi.

Negli ultimi tempi è stato ripetutamente segnalato che nel nostro paese l'investimento per la ricerca è molto basso, e decisamente inferiore a quello di molti dei nostri partner europei. Questa scarsità di risorse e d'impegno pubblico fa sì che gli indirizzi di ricerca vengano troppo spesso definiti in funzione del ritorno commerciale a breve o medio termine e non, come dovrebbe essere, della rilevanza dei quesiti per la cura dei malati.

In particolare, si deve sottolineare la rarità delle ricerche sostenute da finanziamenti pubblici indipendenti, cioè quelle promosse direttamente – attraverso processi espliciti di prioritarizzazione -da ricercatori o da società scientifiche o da enti senza fini di lucro. A fronte della riconosciuta importanza delle sperimentazioni cliniche controllate come metodo per la valutazione scientifica rigorosa dell'efficacia degli interventi sanitari, cresce pertanto nel mondo scientifico l'esigenza di un impegno in prima persona dei ricercatori e delle società scientifiche perché si inverta questa tendenza. E' indispensabile, in altre parole, che le ricerche cliniche per la sanità pubblica vengano condotte rispettando regole che devono riguardare sia le modalità con cui si identificano le aree nelle quali la ricerca viene fatta, sia le modalità di conduzione, valutazione, pubblicazione e diffusione dei suoi risultati.

La preoccupazione per la preponderanza di ricerche finanziate da industrie farmaceutiche non deriva da una sfiducia nelle stesse, cui anzi va riconosciuto il merito di sostenere la gran parte della ricerca clinica in una situazione di endemico disimpegno delle istituzioni pubbliche. Preoccupa, tuttavia, la crescente tendenza con cui sono gli sponsor a individuare i quesiti di ricerca, gestire le analisi dei dati ed

evocare il diritto a controllare la pubblicazione o meno dei risultati. Sostituendosi, cioè, al ruolo che dovrebbero invece esercitare, liberamente e senza condizionamenti, i ricercatori clinici.

Nel 2004 l'Italia si colloca, per numero di addetti alla ricerca farmaceutica, all'ottavo posto nell'insieme dei Paesi OCSE (organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico), con una percentuale (6,2 %) che resta più bassa se confrontata con altri Paesi industrializzati (UE 15,9 %, Giappone 18,2%, USA 19,2%); analogamente, la percentuale degli occupati in ricerca dell'industria farmaceutica sul totale degli occupati in ricerca del Paese è in Italia del 3,2% contro il 4,8% dell'UE, il 2,7% degli USA e il 4,4% in Giappone (*tab.1*).

Paesi	**Occupati ricerca ind. Farm**	**Tot. Occupati farmaceutici**	**Tot. Occupati in ricerca pubblica e privata**	**% occupati ricerca industria farmaceutica su**	
				Tot. Occup. Farmaceutici	Tot. Occup.ricerca pubblica e privata
Italia	**4.500**	**72.559**	**141.737**	**6,2**	**3.20**
Francia	15.050	92.200	309.515	16.30	4.09
Germania	14.300	113.029	461.539	12.06	3.10
Gran Bretagna	20.900	74.000	270.000	28.02.00	7.07
Belgio	2.927	21.817	39.080	13.40	7.50
Olanda	2.800	12.800	85.486	21.09	3.30
Danimarca	4.050	17.574	34.083	23.10	11.09
Spagna	3.659	38.600	97.098	9.50	3.08
Austria	750	9.200	24.500	8.20	3.01
Svezia	5.100	16.300	65.495	31.30	7.08
Finlandia	1.445	6.016	46.517	24.0	3.01
TOT UE	**75.481**	**474.095**	**1.575,05**	15.09	**4.08**
Norvegia	550	4.402	24.877	12.05	2.02
Svizzera	9.000	26.200	50.265	34.40	17.09
USA	51.153	267.000	1.929,60	19.20	2.07
Giappone	38.220	209.536	877.162	18.20	4.04
TOT GEN	**174.404**	**981.233**	**4.456,95**	**17.08**	**3.09**

Tab. 1 *Occupati nell'industria farmaceutica, settore ricerca - anno 2004 (fonte Farmindustria)*

Nel 2004 la spesa dell'industria farmaceutica per ricerca è risultata pari a 921 milioni di euro in Italia, a 2774 milioni di euro in Francia, a 2991 milioni di euro in Germania, a 4103 milioni di euro in Gran Bretagna, a 6936 milioni di euro in Giappone e a 24394 milioni di euro negli USA. In Italia nel 2004 l'incidenza della spesa per ricerca farmaceutica rapportata al fatturato globale (interno + esportazione è stata più bassa che negli altri principali Paesi. In particolare, l'incidenza delle spese di ricerca è stata pari al 6,2% del fatturato globale contro la media UE dell'11,9%, il 24,9% degli USA e il 21,7% del Giappone. In rapporto al PIL, nel 2004 la percentuale della spesa per la ricerca farmaceutica italiana è stata dello 0,079% a fronte di una media che nell'UE si è attestata allo 0,18% del PIL europeo(*tab.2*).

SPESA PER ATTIVITA' DI RICERCA - ANNO 2004 (fonte Farmindustria)

Paesi	**Spesa per ricerca dell'industria farmaceutica** Valore assoluto (milioni di euro)	%	**% spesa per ricerca dell'industria farmaceutica** Sul fatturato farmaceutico Interno	Sul fatturato interno esportazioni farmaceutiche	Sul PIL
Gran Bretagna	4.103	8,7	42,8	20,6	0,27
Germania	2.991	6,5	23,9	10,8	0,15
Francia	2.744	5,9	19,4	11,3	0,2
Svezia	1.222	2,6	54,8	20	0,5
Italia	**921**	**2**	**9,7**	**6,2**	**0,08**
Belgio	738	1,6	36,9	10,2	0,3
Danimarca	619	1,3	67,1	18,4	0,36
Spagna	370	0,8	6,6	5	0,06
Olanda	227	0,5	9,7	3,7	0,06
Finlandia	82	0,2	9,8	7,5	0,06
TOT UE	**14.018**	**29,6**	**23,5**	**11,9**	**0,18**
USA	24.394	52,6	27,9	24,9	0,23
Giappone	6.936	14,9	23,2	21,7	0,13
Svizzera	158	4	119,9	15,2	0,74
Norvegia	87	0,2	10,4	8	0,06

Tab. 2 *Spesa per attività di ricerca - anno 2004 (fonte Farmindustria)*

I risultati di questa indagine mostrano una tendenza alla presa di coscienza della questione del conflitto d'interesse, ma una scarsa sensibilità nei confronti di

potenziali condizioni personali di conflitto d'interesse. La discrepanza tra l'elevato tasso di risposte affermative che riguardano l'indipendenza nel patrocinio della ricerca o lo svolgimento delle ricerche in proprio, e il basso tasso di risposte affermative alle domande riguardanti l'esplicitazione dei conflitti di interesse dei soci che svolgono incarichi associati, dei medici che pubblicano articoli sulla rivista della società o che vengono incaricati di stendere le linee guida testimonia probabilmente un atteggiamento tollerante nei confronti dei conflitti di interesse dei singoli appartenenti a queste organizzazioni.

2. SPERIMENTAZIONE A LIVELLO MONDIOLE E NAZIONALE: ANALISI E CONFRONTO DI DATI.

I registri di sperimentazioni cliniche, disponibili su internet, offrono informazioni sugli studi clinici, nazionali e internazionali che sono pianificati, in corso o conclusi. Alcune direttive, appoggiate immediatamente anche dall'Organizzazione mondiale della sanità, sono state recepite dai principali registri internazionali canditati a ricoprire il ruolo di archivio globale delle sperimentazioni cliniche: ClinicalTrials.gov e soprattutto l'ISRCTN (International Standard Randomised Register of Clinical Trials Number). A qest' ultimo va il merito di aver per primo proposto la necessità di un registro pubblico nel quale le sperimentazioni cliniche fossero univocamente identificate e obbligatoriamente registrate.

Anche le aziende farmaceutiche si stanno muovendo in questo ambito: da alcuni anni il registro delle sperimentazioni cliniche condotte da GlaxoSmithKline è accessibile al pubblico; più recentemente l'iniziativa di PhRMA (Pharm Research and Manufactures of America, un'organizzazione che riunisce le principali aziende farmaceutiche americane) ha sviluppato il registro ClinicalStudyResults.org, che renderà pubblici i risultati delle sperimentazioni cliniche delle aziende rappresentate.

Particolarmente utile ai nostri scopi è stata la Cochrane Library. Si tratta di un database che raccoglie tutte le revisioni sistematiche (RS) prodotte della Cochrane Collaboration ed i protocolli delle revisioni in corso. Nello specifico The Cochrane Centre Register of Controlled Trials (CENTRAL) è una bibliografia di 478.462 trial clinici identificati tramite la ricerca manuale delle riviste biomediche internazionali. L'obiettivo è creare una banca dati esaustiva degli studi clinici controllati. CENTRAL si basa sull'esame sistematico di atti dei congressi e su molte altre fonti non incluse in MEDLINE o in altre banche bibliografiche.

In Italia è attivo dal 2000 l'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali (OsSC), sviluppato dal Ministero della salute per garantire la sorveglianza epidemiologica sulle sperimentazioni interventistiche farmacologiche condotte sul

territorio nazionale. Pensato per favorire dialogo e collaborazione tra tutti gli attori del settore (Agenzia italiana del farmaco, comitati etici, amministrazioni, industria farmaceutica e associazioni scientifiche), il progetto ha come obiettivi quelli di prevenire la duplicazione dei progetti di ricerca, modernizzare il sistema italiano di ricerca sanitaria, favorire l'uniformità delle procedure di autorizzazione e migliorare, in termini di trasparenza e credibilità, la comunicazione e l'accesso alla ricerca clinica per cittadini e pazienti.

Il sito dell'osservatorio è costituito da una serie di registri informatizzati, che costituiscono la banca dati delle sperimentazioni cliniche, predisposti in modo da essere compilati e consultati per via telematica.

Per favorire l'accesso alle informazioni sulla ricerca anche a cittadini e pazienti, è stata realizzata una sezione dedicata alle Sperimentazioni Cliniche liberamente consultabile da parte di tutti gli utenti (la registrazione è, infatti, facoltativa). In questa sezione è possibile effettuare una ricerca per area terapeutica (patologia) o per area geografica, tra tutte le sperimentazioni registrate.

Per ogni sperimentazione è illustrato un sottoinsieme delle informazioni contenute nel registro, tra cui l'EudraCT Number (numero rilasciato dalla Agenzia europea del farmaco), il titolo del protocollo, il promotore, la data di registrazione, l'indicazione proposta, lo stato e l'area terapeutica. Accanto a queste informazioni è disponibile un link che rimanda all'elenco dei centri partecipanti.

2.1 Studi clinici a livello mondiale

Attraverso una ricerca in Cochrane è stato possibile ottenere dati significativi circa i farmaci attualmente in sperimentazione nel mondo. Le aziende farmaceutiche sembrano maggiormente indirizzate verso determinate aree terapeutiche (*fig.4*). Considerando un arco di tempo che va dal 2004 al 2007 si evince chiaramente che il 20% degli studi clinici afferiscono all'area cardiovascolare, il 15% alle patologie che riguardano l'apparato respiratorio e il 13% interessano l'oncologia. Solo il 7% e il 6% dei trials clinici riguardano, rispettivamente, malattie come HIV e malattie neurologiche, mentre è quasi del tutto assente l'interesse verso la cura della malaria e della tubercolosi *(tab.3)*

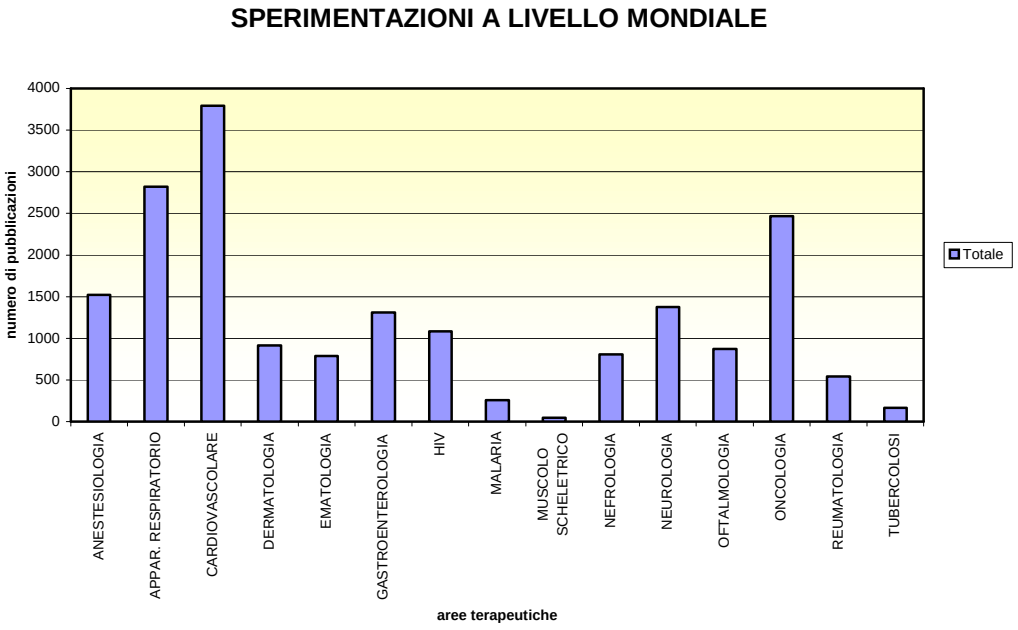


Fig. 4. *Il grafico mostra il numero di pubblicazioni relative ai trials clinici mondiali nel triennio 2004-2007. I dati sono riferiti alle diverse aree terapeutiche e sono stati ricavati da Cochrane.*

AREA TERAPEUTICA	PERCENTUALI STUDI CLINICI
ANESTESIOLOGIA	8%
APPAR. RESPIRATORIO	15%
CARDIOVASCOLARE	20%
DERMATOLOGIA	5%
EMATOLOGIA	4%
GASTROENTEROLOGIA	7%
HIV	6%
MALARIA	1%
MUSCOLO SCHELETRICO	0%
NEFROLOGIA	4%
NEUROLOGIA	7%
OFTALMOLOGIA	5%
ONCOLOGIA	13%
REUMATOLOGIA	3%
TUBERCOLOSI	1%
totale	100%

Tab 3 *Dati percentuali di studi clinici mondiali relativi alle singole aree terapeutiche/patologie. (Fonte: Cochrane. Anno 2004-2007)*

Se i dati appena citati fanno riferimento alle pubblicazioni avvenute tra l'anno 2004 e l'anno 2007 i dati fornitici dalla Kendle in merito alla loro attività di CRO *(tab.4)* evidenziano ancor di più la tendenza delle aziende farmaceutiche ad investire nelle aree cardiovascolare, oncologica e respiratoria. In linea con quanto emerso da Cochrane risultano anche il numero di studi relativi ad aree patologiche quali malattie scheletriche, nefrologia, immunologia ed ematologia.

Therapeutic Area Experience	Nr. of studies up to 2007
Cardiovascular	622
Central Nervous System	405
Infectious disease	324
Oncology	300
Analgesia/anesth.	276
Respiratory	261
Endocrinology	260
Inflammatory diseases	251
Gastroenterology	200
Pediatrics	188
Vaccines	179
Gynec. &Women health	163
Urology	144
Hematology	122
Dermatology	106
Immunology	89
Nephrology	70
Skeletal Diseases	66
Nutrition/metabolism	41

Tab.4 *Numero di studi clinici mondiali eseguiti dalla Kendle relativi alle singole aree terapeutiche aggiornati al 2007. (Per gentile concessione del Dott. Marco Moroni: Project leader Kendle)*

2.2 Studi clinici di fase II e III in Italia

Rispetto allo scenario mondiale la situazione italiana (eccetto i dati che riguardano l'HIV) appare essere del tutto diversa *(fig.5)*. Per quanto riguarda la fase II è evidente quanto essa sia nettamente sbilanciata a favore del settore oncologico (74%) e quanto siano scarsi, ma fra di loro numericamente equivalenti, i farmaci afferenti a

tutte le altre aree terapeutiche. Non risulta attualmente in corso alcuno studio per medicinali contro tubercolosi e malaria *(tab.5).*

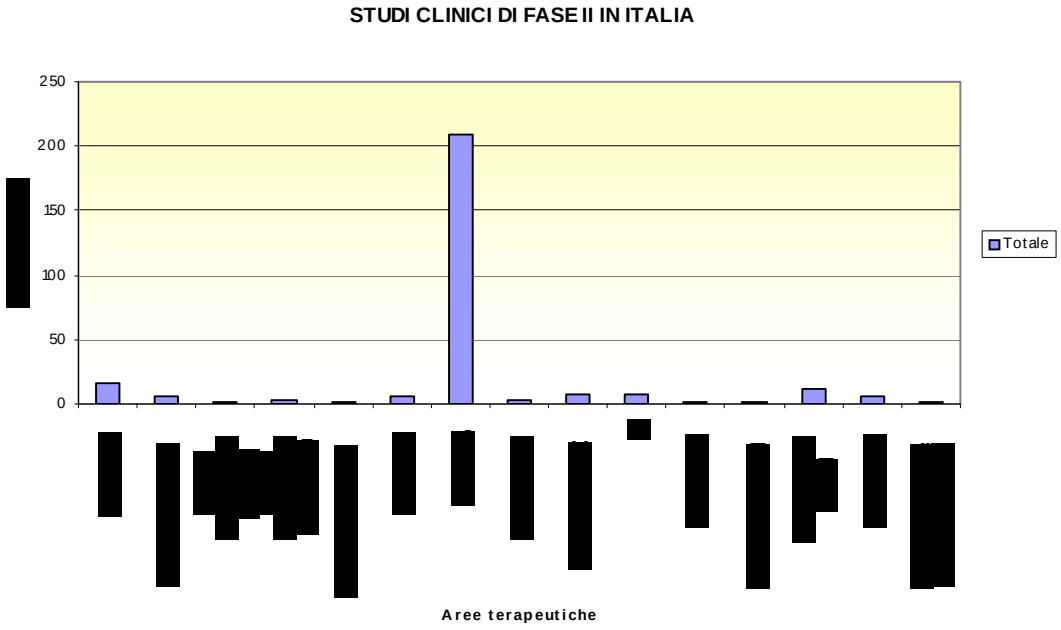


Fig.5 *Il grafico mostra il numero di pubblicazioni relative ai trials clinici di fase II in Italia nel triennio 2004-2007. I dati sono riferiti alle diverse aree terapeutiche e sono stati ricavati dall' Osservatorio Nazionale degli Studi Clinici.*

Area terapeutica	PERCENTUALI STUDI CLINICI
Cardiologia/Malattie vascolari	3%
Dermatologia/chirurgia plastica	0%
Ematologia	6%
Gastroenterologia	2%
Immunologia e malattie infettive	7%
Malattie dell'apparato muscolo-scheletrico	1%
Malattie dell'apparato respiratorio	1%
Nefrologia/Urologia	1%
Neurologia	2%
Oftalmologia	2%
Oncologia	74%
Reumatologia	1%
Traumatologia e medicina d'urgenza	0%
Totale complessivo	100%

Tab.5 *Dati percentuali di studi clinici di fase II in Italia relativi alle singole aree terapeutiche/patologie. (Fonte: Osservatorio Nazionale degli Studi Clinici. Anno 2004-2007)*

Con il 46% dei farmaci in sperimentazione l'oncologia rappresenta l'area terapeutica di maggiore interesse anche per quanto concerne la fase III. (fig.6, *tab.6)*

I dati in tabella mostrano una presenza maggiore di studi clinici su ematologia e Cardiologia e Malattie vascolari rispetto ai dati riscontrati in fase II e ancora nessun interesse nell'ambito di malattie come malaria e tubercolosi.

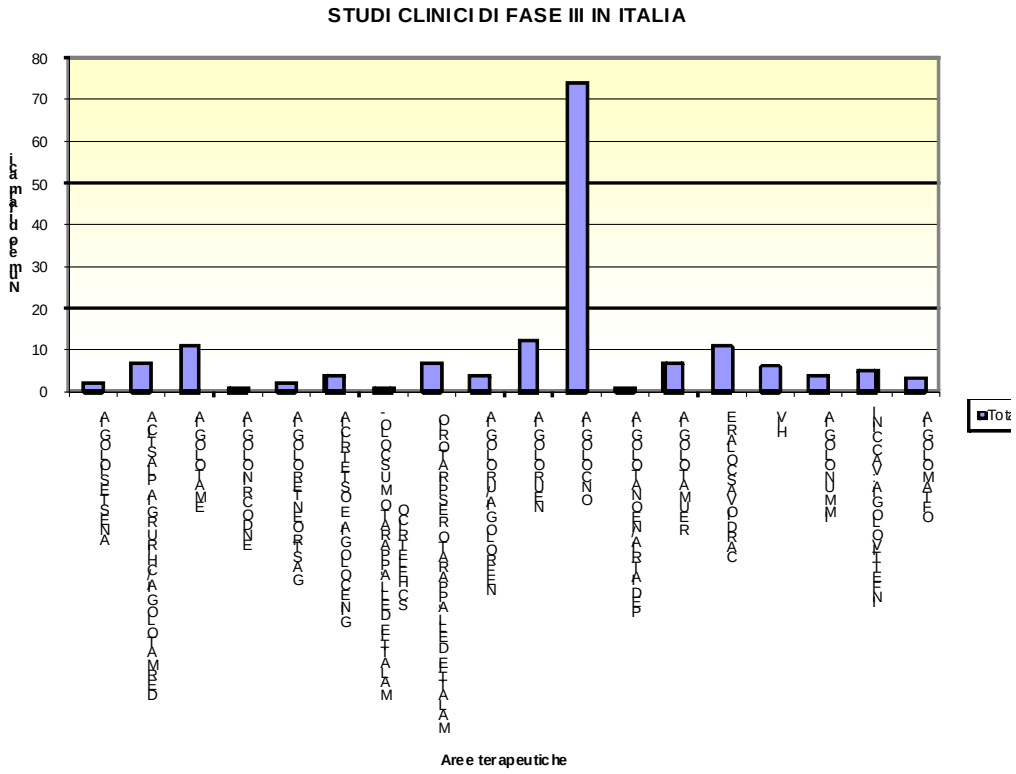


Fig.6 *Il grafico mostra il numero di pubblicazioni relative ai trials clinici di fase III in Italia nel triennio 2004-2007. I dati sono riferiti alle diverse aree terapeutiche e sono stati ricavati dall' Osservatorio Nazionale degli Studi Clinici.*

AREA TERAPEUTICA	PERCENTUALI STUDI CLINICI
Anestesiologia	1%
Cardiologia/Malattie vascolari	7%
Dermatologia/chirurgia plastica	4%
Ematologia	7%
Endocrinologia	1%
Gastroenterologia	1%
Ginecologia e ostetricia	2%
Immunologia e malattie infettive	9%
Malattie dell'apparato muscolo-scheletrico	1%
Malattie dell'apparato respiratorio	4%
Nefrologia/Urologia	2%
Neurologia	7%
Oftalmologia	2%
Oncologia	46%
Pediatria/neonatologia	1%
Reumatologia	4%
Totale complessivo	100%

Tab.6 *Dati percentuali di studi clinici di fase III in Italia relativi alle singole aree terapeutiche/patologie. (Fonte: Osservatorio Nazionale degli Studi* Clinici. Anno 2004-2007)

3. I BISOGNI DI SALUTE

I bisogni di salute sono, o quantomeno dovrebbero essere, il principale determinante della domanda di salute e quindi anche dell'allocazione delle risorse ad essa destinate.
La capacità di misurare il bisogno diventa quindi un elemento fondamentale per dare una risposta terapeutica appropriata ed efficace.
Schematicamente, il bisogno di salute può essere distinto in diretto e indiretto, e in entrambi i casi vengono usati degli indicatori.

3.1 Indicatori

Tra gli indicatori di tipo indiretto rientrano tutti quelli di tipo socio-demografico. Tra questi, i più comunemente utilizzati sono rappresentati dall'età e dalla condizione socio-economica. L'età è universalmente riconosciuta come il principale determinante del ricorso alle cure farmacologiche, essendo evidente che soggetti più anziani presentano una maggiore probabilità di deterioramento delle condizioni di salute. Le persone appartenenti alle posizioni socio-economiche più svantaggiate (misurate attraverso una vasta gamma di indicatori semplici o composti, individuali o aggregati) presentano sistematicamente condizioni di salute peggiori di quanti occupano posizioni sociali ed economiche più favorevoli.
Gli indicatori di bisogno diretto, invece, intendono misurare la morbosità, cioè la distribuzione delle malattie all'interno della popolazione. Purtroppo, gli indicatori di morbosità sono carenti, dal momento che non esistono sistemi informativi in grado di rilevare in maniera sistematica la prevalenza di condizioni patologiche ad un livello di dettaglio che non sia quello regionale (come accade con le indagini campionarie sulla salute condotte ogni cinque anni dall'ISTAT). Ovviamente, la mortalità coglie solo parzialmente il bisogno di salute di una popolazione:

innanzitutto coinvolge solo condizioni patologiche di gravità tale da portare a morte, escludendo tutte quelle condizioni non gravi, ma tali comunque da richiedere un ricorso a terapie farmacologiche. Poi, non consente agevolmente di comprendere quanto le differenze di mortalità siano attribuibili a una diversa insorgenza di patologie (e quindi una diversa esposizione a fattori di rischio) e quanto a una diversa efficacia delle terapie disponibili. I principali vantaggi nell'uso dei dati di mortalità sono rappresentati dalla facile reperibilità, dalla buona qualità e dalla lunga esperienza del loro utilizzo in tutto il mondo.

In realtà, sono oggi disponibili altri sistemi informativi correnti che potrebbero contribuire alla misura della morbosità; tra questi, i ricoveri ospedalieri e le prescrizioni farmaceutiche. Nel caso dei ricoveri ospedalieri, tuttavia, non è facile distinguere il contributo della morbosità da quello dell'offerta. Invece, l'utilizzo delle prescrizioni farmaceutiche come proxy della morbosità può avvenire solo nel caso in cui vi sia una corrispondenza biunivoca tra farmaco (o insieme di farmaci) e patologia e per condizioni in cui la prescrizione non sia discrezionale, ma necessaria (per esempio diabete tipo 1 e insulina in soggetti giovani, oppure nitroderivati e cardiopatia ischemica, o ancora, GH e deficit di crescita). Quindi questa fonte, utile per alcune condizioni specifiche, non si presta ad un uso sistematico.

3.2 Le principali cause di mortalità

I dati forniti dalla WHO relativi alla mortalità mondiale (*fig.7)* mostrano al primo posto nella classifica dei "killer" le malattie cardiovascolari (infarto e ictus a causare circa un quarto dei decessi), seguite dalle infezioni delle basse vie respiratorie. Sono inoltre rilevanti i dati di mortalità imputabili a malattie infettive croniche quali l’AIDS, la tubercolosi e la malaria. Tali patologie colpiscono principalmente le popolazioni dei paesi in via di sviluppo, che rappresentano i 2/3 di quella mondiale.

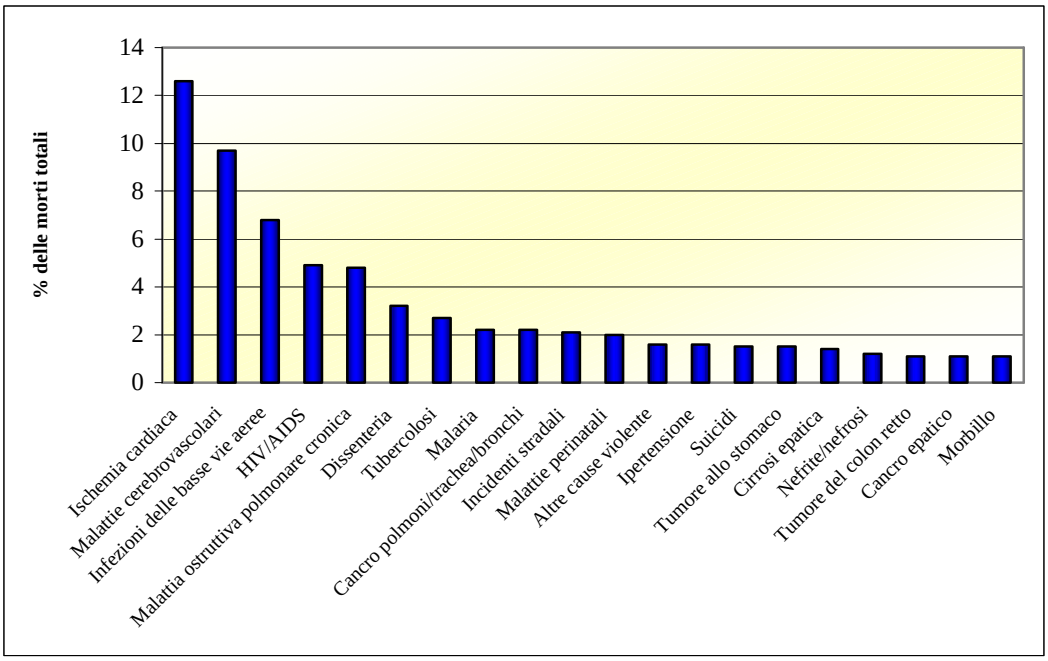


Fig.7 *La figura mostra le prime 20 cause di morte nel mondo e le relative percentuali (Fonte: The World Health Report, 2003, The World Health Organization)*

Citando le statistiche OMS 2005, su un totale mondiale di circa 58 milioni di morti circa 38 milioni, ossia il 60%, sono state causate dalle malattie croniche(*fig.8*). E' spesso assunto, che quest'ultime siano ristrette alla popolazione anziana, ma in realtà non è così scontato. Il dato preoccupante, infatti, è che circa 16 milioni di morti per malattie croniche interessano persone al di sotto dei 70 anni di età. Le malattie cardiovascolari che sono la maggiore causa di morte, sono responsabili del 30% dei decessi mondiali totali.

Approssimativamente, il 30% delle morti sarebbero dovute alle malattie infettive (incluse HIV/AIDS, tubercolosi, malaria), malattie perinatali e carenze nutrizionali, mentre il cancro è responsablile solo del 13% dei decessi mondiali totali. Le malattie respiratorie croniche, il diabete e altre malattie causano un ulteriore 18% di

morti. I restanti 5 milioni di decessi, circa il 9% del totale, sarebbero implicabili a incidenti e violenze.

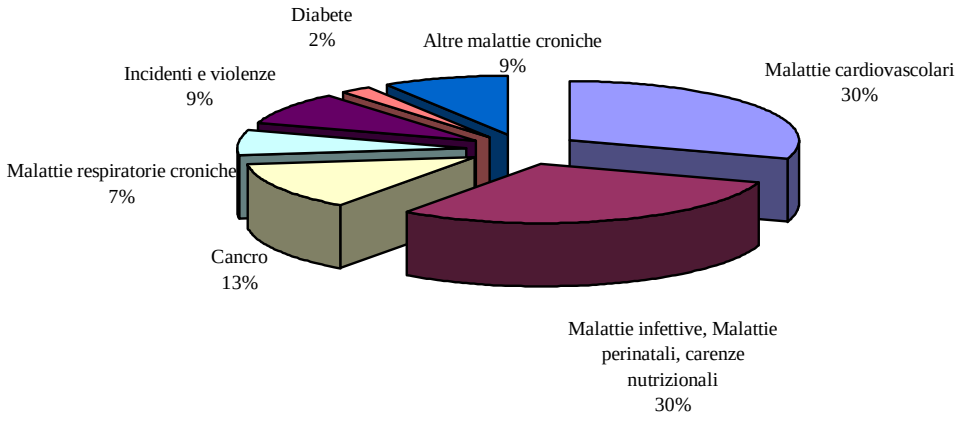


Fig. 8 *maggiori cause di mortalità stimate in tutto il mondo per tutte le età (Fonte: OMS 2005)*

L' ultima indagine ISTAT (2002) sulle principali cause di morte della popolazione italiana, mostra una situazione pressocché in linea con quella mondiale*(fig.9)*. I tassi di mortalità per le malattie cardiovascolari, infatti, risultano essere i più elevati insieme a quelli relativi ai tumori che in Italia però sembrano avere un peso maggiore. Pertanto il rapporto malattie cardiovascolari/tumori è sensibilmente inferiore rispetto a quello mondiale.

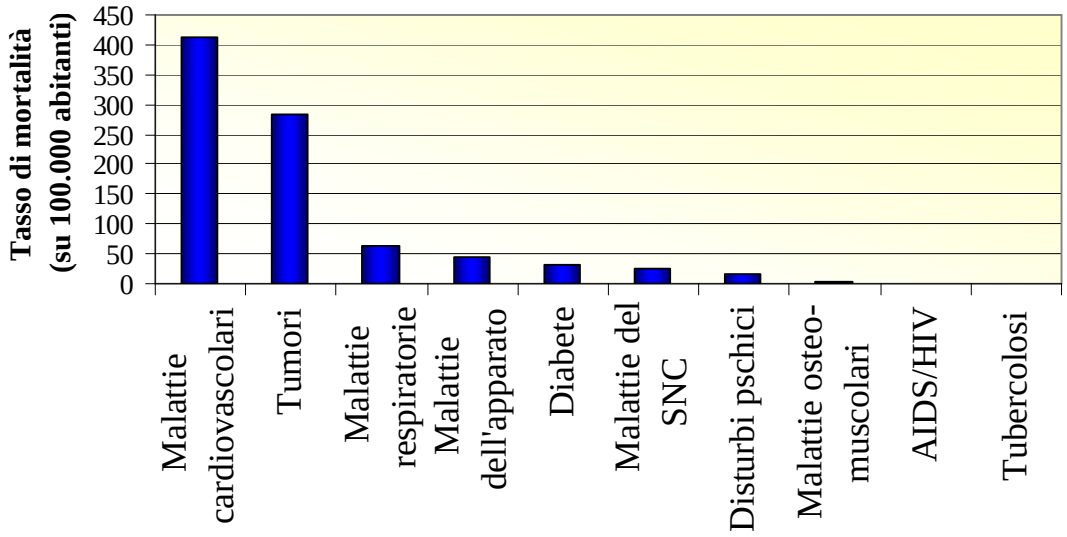


Fig.9 *Tasso di mortalità della popolazione italiana per le maggiori* malattie (Fonte: ISTAT 2002) **.**

3.3 Evoluzione della domanda e dell'offerta di salute

La dinamica demografica precedentemente descritta si associa a profondi cambiamenti epidemiologici, contraddistinti dalla marcata riduzione nell'incidenza delle malattie infettive (soprattutto ma non esclusivamente da un punto di vista della loro rilevanza come causa di morte) e all'affermarsi di patologie cronico-degenerative che caratterizzano la società con maggiore percentuale di anziani. Tra le malattie cronico-degenerative alcune, come le malattie cardiovascolari e le neoplasie, sono notoriamente importanti come causa di morte. La loro distribuzione nelle diverse popolazioni, pertanto, è ben rappresentata dall'analisi della mortalità causa-specifica. Secondo le stime WHO, la cardiopatia ischemica e l'ictus sono - e rimarranno almeno fino al 2020 - la principale causa di morte nel mondo *(tab.7).* Aumenterà l'importanza di alcuni tumori (stomaco e fegato), diminuirà in genere

quella delle malattie infettive acute, ma non di quelle croniche, quali la tubercolosi e l'AIDS (quest'ultima guadagnerà ben 21 posti). Inoltre, nonostante le stime WHO prevedano una diminuzione dell'incidenza della malaria nei prossimi dieci anni, essa rimane oggi un enorme problema di salute pubblica. La malattia, secondo i dati OMS, risulta essere endemica in 101 paesi e territori: 45 paesi africani, 21 in Sud america, 4 paesi Europei, 14 nella zona del mediterraneo mediorientale, 8 nella regione del sud-est asiatico e 9 in quella del Pacifico occidentale.

Tali cambiamenti epidemiologici comportano una continua evoluzione della domanda di salute. Analogamente, sul versante dell'offerta, il tradizionale paradigma prevenzione-diagnosi e cura è in crescente evoluzione grazie alle nuove frontiere della scienza e della medicina che offrono nuove opportunità, modalità di cura e terapie. Il crescente invecchiamento della popolazione, l'aumento delle patologie croniche e delle disabilità, la maggiore consapevolezza del cittadino-paziente del proprio stato di salute, sono tutti fattori che concorrono a definire una "nuova" domanda di salute a cui gli operatori del sistema devono saper rispondere in modo adeguato. Dal lato dell'offerta, si è registrato, nel corso del tempo, un passaggio da una concezione universalistica, per cui valeva il principio "tutto a tutti", ad una concezione economicistica ispirata a "il tutto secondo i bisogni" e sotto il vincolo delle risorse scarse.

Nel contesto attuale, la sfida per tutti coloro che operano nel mondo della salute è la capacità di personalizzare l'assistenza e le terapie. Allo stesso tempo emerge con forza la necessità di umanizzare le cure per rispondere alla crescente richiesta da parte del paziente di ricevere trattamenti personalizzati.

Il contributo delle aziende farmaceutiche alla personalizzazione dei trattamenti è di elevata importanza. Nella società moderna è aumentata la speranza di vita, è migliorato lo stato di salute della popolazione e l' innovazione assume maggiore importanza, in quanto, essa si esprime anche nella migliore tollerabilità, minori effetti collaterali e maggiore efficacia. Tutto ciò a vantaggio dei pazienti, che chiedono una risposta "personalizzata" ai propri bisogni di salute.

Un altro aspetto che va considerato è la centralità dell'Uomo; l'insieme delle attività volte allo sviluppo di un farmaco hanno infatti come fulcro la definizione di nuovi

strumenti assistenziali che assicurino un reale vantaggio ai pazienti nel percorso di cura. Un percorso terapeutico non può infatti prescindere dal "vissuto" del paziente. Ciò che dice il malato dei suoi sintomi e della sua patologia è un fattore che il medico deve ricollocare nel contesto delle sue conoscenze. Il tutto permette la costruzione di un giudizio affidabile che tiene conto di come la terapia interagisce con il malato poiché essa deve curare la persona malata prima ancora che la malattia.

Causa	**Posizione in graduatoria**		**Variazione posizione**
	1990	**2020**	
Cardiopatia ischemica	1	1	0
Ictus	2	2	0
Infezioni basse vie aeree	3	4	1
Dissenteria	4	11	7
Malattie perinatali	5	16	11
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	6	3	-3
Tubercolosi	7	7	0
Morbillo	8	27	19
Incidenti stradali	9	6	-3
Neoplasie apparato respiratorio	10	5	-5
Malaria	11	29	18
Traumatismi autoindotti	12	10	-2
Cirrosi epatica	13	12	-1
Neoplasia dello stomaco	14	8	-6
Diabete Mellito	15	19	4
Altre cause violente	16	14	-2
Traumatismi bellici	20	15	-5
Cancro epatico	21	13	-8
AIDS	30	9	-21

Tab.7 *Graduatoria delle principali cause di morte nel mondo, 1990 e 2020 (da Murray CJ,* et al. 4).

3.4 La ricerca clinica risponde ai bisogni dei pazienti?

Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, oggi, sono ancora molte le aree di ricerca "dimenticate". Esistono infatti malattie di cui nessuno si occupa (ad esempio, le malattie rare o diverse malattie infettive croniche, quali l'AIDS, la tubercolosi e la malaria). Quasi tutte le associazioni sarebbero disposte a partecipare a protocolli di ricerca, sottolineando la necessità di essere più vicini al malato. D'altro canto le barriere più frequentemente riscontrate dalle associazioni riguardano tre aspetti:

- il coinvolgimento (molti soggetti non sono mai state coinvolti in ricerche cliniche pur essendo disponibili a farlo)
- l'accesso e la trasparenza (molti non sono nemmeno a conoscenza delle ricerche in corso)
- la metodologia (servono casistiche ampie e fondi, strumenti di cui spesso la ricerca clinica risulta carente).

Cresce quindi la necessità di coinvolgere i pazienti nella ricerca per un principio generale di equità e democrazia, ma soprattutto perché i pazienti esprimono diverse priorità e richiamano l'attenzione su aree di ricerca poco considerate.
I bisogni dei pazienti, infatti, spesso non coincidono con gli interessi dei clinici e delle case farmaceutiche. Inoltre è importante ricordare che non c'è nessuno più esperto del paziente nella sua malattia. Bisognerebbe, pertanto, non solo aumentare la quantità e la qualità degli studi, per sostenere la cultura della ricerca, ma anche e soprattutto coinvolgere i cittadini, dopo averli correttamente informati sui benefici della ricerca clinica. Lo sviluppo di farmaci innovativi e la messa a punto di differenti dosaggi, risponde proprio alla necessità di fornire un’ampia gamma di opportunità di cura. I pazienti infatti non sono tutti uguali, ma sono individui con bisogni diversi che necessitano di una terapia mirata. Un paziente può non rispondere ad una terapia, oppure un determinato farmaco potrebbe presenta effetti collaterali o controindicazioni non tollerate da una tipologia di soggetti.

La forte personalizzazione dei prodotti e dei consumi accentuerà la questione, già oggi centrale per il valore del farmaco, della partecipazione informata del paziente. Il ruolo dei soggetti coinvolti nel consumo farmaceutico è profondamente mutato. Fino a poco tempo fa le categorie direttamente interessate erano principalmente tre: le industrie farmaceutiche, che ideavano e realizzavano i prodotti, al centro i medici, con funzioni di mediazione, ed alla base i pazienti-consumatori. Oggi questa "piramide" non sembra essere più rappresentativa. Si assiste infatti ad un passaggio da una medicina che riconosceva al medico il ruolo di unico depositario delle conoscenze e quindi del potere, ad una medicina con il paziente depositario di un "potere informato".

3.5 Il punto di vista dei cittadini

Sono stati formulati dei questionari per i cittadini/pazienti, allo scopo di valutare la loro conoscenza degli studi clinici e la percezione soggettiva dei bisogni di salute della società.

Lo strumento elaborato rispetta questo mandato:

- poche domande finalizzate a una prima profilatura del soggetto;
- un semplice sistema per raccogliere le impressioni del singolo in merito alle patologie più diffuse e alle aree terapeutiche per le quali bisognerebbe investire di più in termini di ricerca clinica.

Il questionario è stato somministrato a 100 soggetti di entrambi i sessi, di età compresa tra i 19 e i 76 anni. Di tutto il campione considerato 67 soggetti (quasi il 70% degli intervistati) hanno risposto alla nostra richiesta, dimostrando una buona disponibilità ad esprimere un parere in merito alle proprie esigenze di salute.

3.5.1 I cittadini sanno cos'è uno studio clinico?

Dai dati raccolti è emerso che l' 85% degli intervistati che hanno risposto ai nostri quesiti sa che cos'è uno studio clinico *(fig. 10)*; la restante parte si colloca per lo più in una fascia di età compresa tra i 49 e i 78 anni.

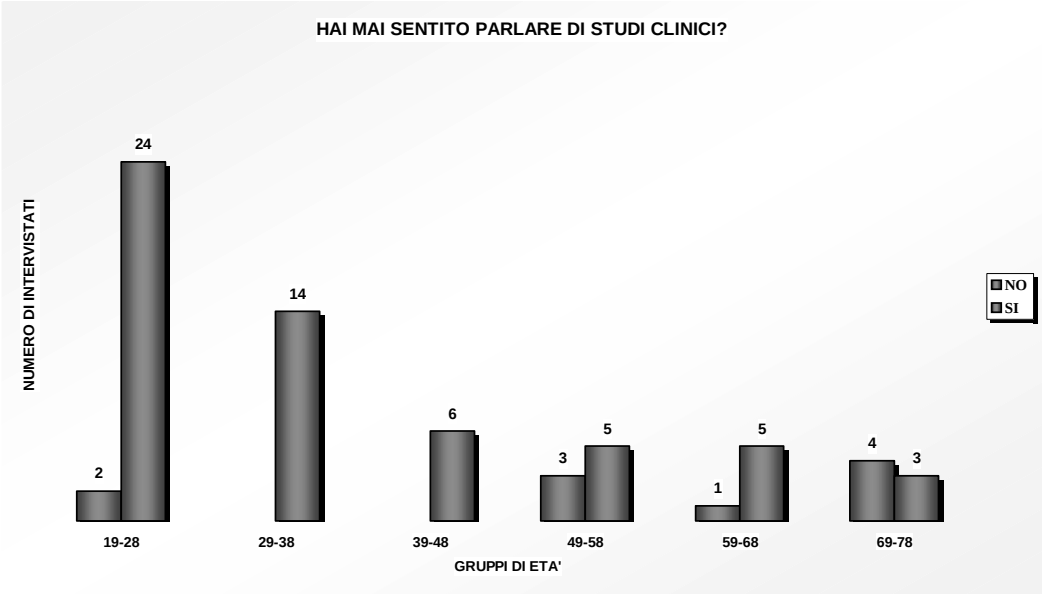


Fig.10 *Il grafico mostra gli intervistati suddivisi per fasce di età; in verde e in arancio sono indicati rispettivamente coloro che sanno cos'è uno studio clinico e coloro che invece non lo sanno.*

3.5.2 Quali sono le patologie oggi più diffuse al mondo secondo i cittadini?

L'indagine condotta ha rivelato una buona consapevolezza da parte del cittadino circa le patologie che maggiormente affliggono la popolazione. Tra gli intervistati, infatti, 46/76 (61%) ritengono che le malattie cardiovascolari insieme ai tumori, 40/76 (53%) preferenze espresse, siano le più diffuse (Fig.11); seguite dal diabete e dall' HIV, indicate rispettivamente da 15 e 9 soggetti . Tuttavia, è evidente che, in

generale, non si è consapevoli della minaccia che oggi la tubercolosi e la malaria costituiscono per la salute mondiale.

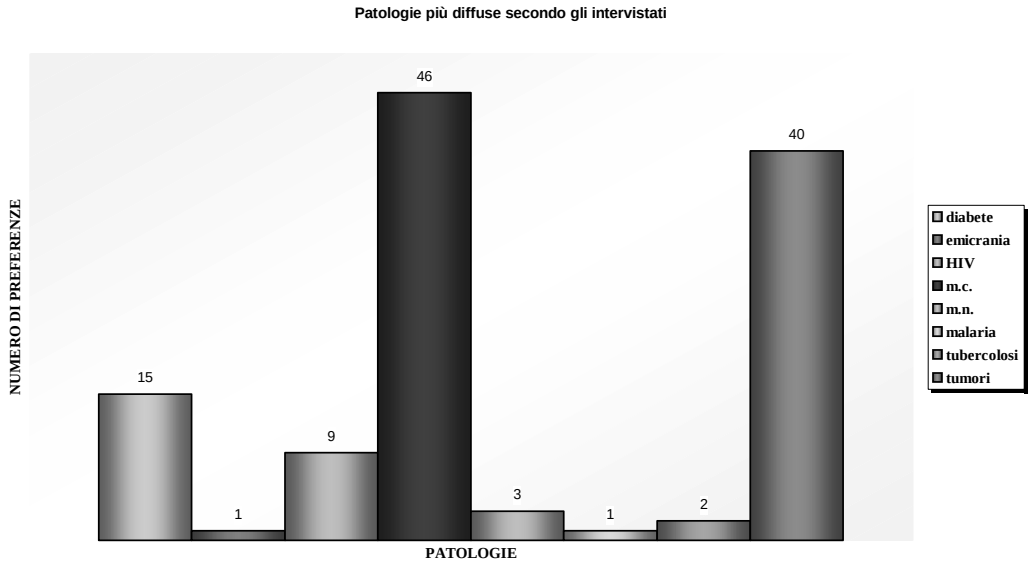


Fig.11 *Il grafico mostra le preferenze espresse dagli intervistati (76) in merito alle patologie che a loro parere sono attualmente più diffuse al mondo.*

3.5.3 Per quali patologie bisognerebbe investire di più in termini di ricerca clinica?

In ultimo, agli intervistati è stato chiesto per quali malattie i farmaci attualmente disponibili non fossero ritenuti sufficienti e/o efficaci. Il quesito mirava a mettere in luce le patologie per le quali, a loro avviso, occorrerebbero un numero maggiore di studi clinici finalizzati allo sviluppo e alla messa in commercio di nuovi farmaci. E'

emerso che, per la maggior parte degli intervistati (il 72%) bisognerebbe effettuare un numero maggiore di studi clinici per la cura dei tumori, per il 49% per la cura dell' HIV, per il 37 % per le malattie neuromuscolari. Solo il 21% di essi indirizzerebbe la ricerca clinica verso nuove terapie per la cura delle malattie cardiovascolari*(fig.12)*.

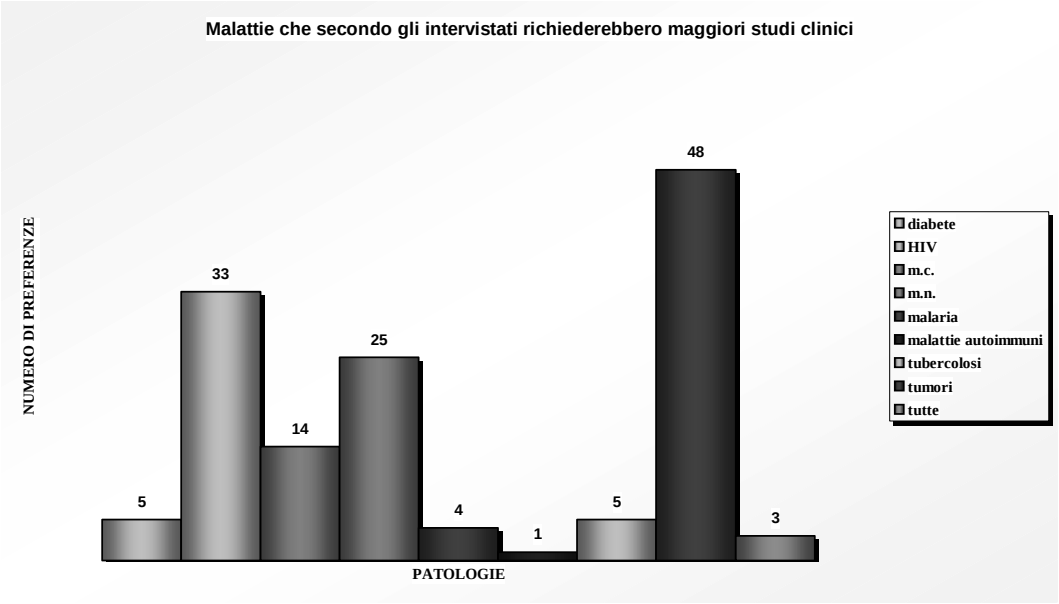


Fig.12 *Il grafico mostra le preferenze espresse dagli intervistati (76) in merito alle patologie per le quali richiederebbero lo sviluppo di nuovi e/o più efficaci farmaci*.

4.FARMACI TRASCURATI DALLE SPERIMENTAZIONICLINICHE: ANTIMALARICI E ANTITUBERCOLARI

Dall’analisi dei dati relativi ai farmaci attalmente in sperimentazione clinica si evince che la ricerca clinica sui farmaci antimalarici e antitubercolari è estremamente limitata.

Citando le statistiche dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) le malattie infettive rappresentano circa un terzo di tutte le cause di decesso, mentre il cancro è responsabile solo del 12% delle morti.

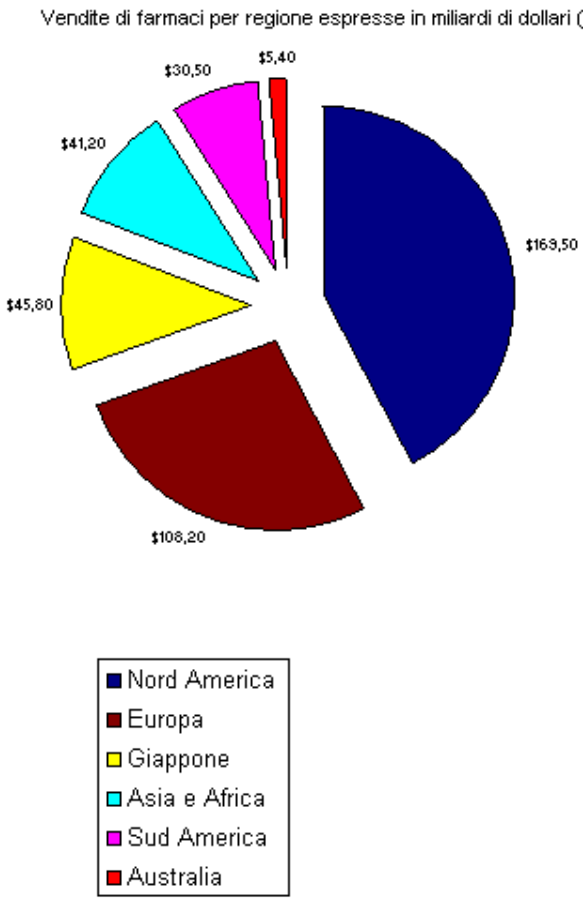
Nel 2001, il gruppo creato da Medici senza frontiere (Msf) per studiare le malattie "dimenticate" ha pubblicato un rapporto dal titolo "Fatal Imbalance" (squilibrio fatale). Il rapporto concludeva che, nonostante alcune malattie abbiano un impatto su milioni di persone in maniera significativa e che esse potrebbero essere potenzialmente curate, quasi nessuna ricerca è stata condotta sulle malattie che riguardano in primo luogo i poveri.

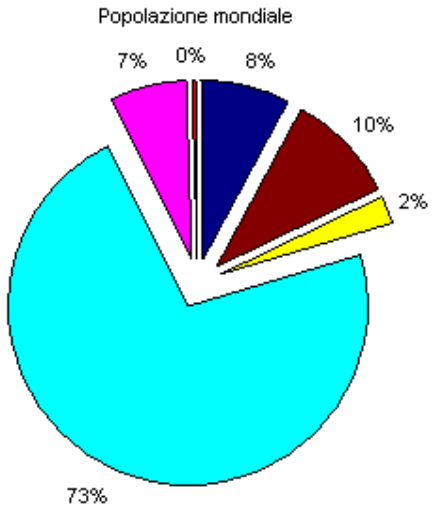
Il titolo del rapporto "Fatal Imbalance" mette in risalto il dato che solo il 10% dei progetti di ricerca in materia di sanità (compresi quelli che vengono avviati da Università e dai governi) è dedicato alle malattie che colpiscono il 90% dei malati nel mondo.

Questo fenomeno è conosciuto come il "10/90 gap". Le malattie tropicali appartengono alla categoria delle malattie dimenticate. Su un totale di 1.393 farmaci che sono stati immessi sul mercato fra il 1975 e il 1999, solo tre (1%) sono stati prodotti per il trattamento di una malattia tropicale.

Infatti la maggior parte dei farmaci attualmente disponibili risalgono all’epoca coloniale, alcuni sono difficili da tollerare e altri ancora si stanno dimostrando inefficaci a causa di agenti patogeni resistenti.

La situazione è ancora più grave se si considera che tali malattie sono diffuse soprattutto in Asia e in Africa che insieme costituiscono un terzo della popolazione mondiale ma solo l'8% del mercato farmaceutico mondiale a fronte del l'85% occupato da Nord America, Europa e Giappone.





Alla luce di quanto detto è fondamentale approfondire i dati epidemiologici relativi alla malaria e alla tubercolosi, i farmaci attualmente in commerci e qual è l'orientamento strategico delle aziende a riguardo.

4.1.Malaria

Dopo diversi decenni di calma, la malaria sta prepotentemente ritornando a creare allarme negli ambienti medici di tutto il mondo, a causa del crescente aumento dei casi accertati e della resistenza del plasmodio e del suo vettore ai farmaci e agli insetticidi usati per combatterli.

Questa patologia è presente in più di 100 Paesi al mondo e minaccia circa la metà della popolazione mondiale, mentre nel solo continente africano è responsabile di circa il 25% delle morti.

La malaria uccide più dell'Aids e riceve meno fondi per la ricerca e lo sviluppo dei trattamenti. Dal 1950 il tasso mondiale di mortalità per causa della malaria è diminuito da 39/1000 a 1/1000; nell'Africa subsahariana, il tasso di mortalità è aumentato dopo il 1970 e ha raggiunto il 97/1000 nel 1997.

Dal 1970 la malaria è resistente alla clorochina. Nel 1993 è stato introdotto un nuovo farmaco (Fansidar) la cui resistenza si sta diffondendo in Africa. La Terapia Combinata basata sull'Artemisinina (TCA) è riconosciuta scientificamente come un farmaco efficace contro il paludismo resistente alla clorochina e al Fansidar.

Altri farmaci utilizzati sono la meflochina, il chinidino, la alofantrina, ma attualmente la terapia considerata ideale è l'ACT (artemisinin-based combination therap). Si tratta di una terapia che riduce notevolmente le probabilità di sviluppo di una resistenza combinando l'uso di due farmaci con diversi meccanismi d'azione: uno è sempre un derivato dell' artemisinina , l'altro dipende dal tipo di resistenze esistenti in ogni paese .

La ACT non è molto diffusa come risposta alla malaria perché costa dieci volte di più degli altri due farmaci.

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	PRODUTTORE
ALOFANTRINA	HALFAN	SMITHKLINE BEECHAM
b-ARTEMETER	ARTEMAM	
ARTEMETER+LUMEFANTRINA	COARTEM/RIAMET	NOVARTIS
ATOVAQUONE+PROGUANILE	MALARONE	GLAXO
CHININO SOLFATO	CHININO SOLFATO	ZETA FARMACEUTICI
CLOROCHINA	CLOROCHINA	BAYER
CLOROCHINA	AVOCLOR	ZENECA LIMITED
CLOROCHINA	NIVAQUINE	AVENTIS
CLOROCHINA	RESOCHINE	BUYER
CLOROCHINA	ARALENE	
IDROXICLOROCHINA	PLAQUENIL	SANOFI
MEFLOCHINA	LARIAM	ROCHE
MEFLOCHINA	MEPHAQUINE	MEPHA PHARMA
SULFADOSSINA + PIRIMETAMINA	FANSIDAR	ROCHE
SULFALENE+ PIRIMETAMINA	METAKELFIN	PFIZER

4.2.Tubercolosi

La tubercolosi (TBC) è la seconda malattia infettiva più comune al mondo ed è la maggiore causa di morte per i pazienti affetti da AIDS. Ogni anno 8 milioni di persone contraggono la malattia e si verificano 1,6 milioni di morti a causa della TBC, nonostante la cura sia a disposizione da più di 50 anni. E' stimato che nel 2010 ci saranno 10 milioni di casi di TBC; che attualmente uccide nel mondo una persona ogni quindici secondi.L'80% delle vittime ha un'età tra i 15 e 49 anni; il 95% delle persone contagiate e il 98% dei deceduti vive in paesi a basso reddito ; negli ultimi dieci anni del secolo i casi sono aumentati del 20%. Nei prossimi quindici anni vi saranno altri trenta milioni di morti di tubercolosi; L'incidenza globale della TBC sta crescendo all'incirca di uno 0.4%/anno , ma molto più velocemente nell'Africa Subsahariana e nella ex Unione Sovietica.

La situazione è preoccupante anche in Europa, infatti secondo le stime dell’OMS, nel 2004 si sono registrati 450.00 nuovi casi e 69.000 decessi causati dalla TBC, che equivalgono a 50 nuovi casi o 8 decessi ogni ora.

I farmaci attualmente in uso sono: etambutolo, isionazide,rifampicina, pirazinamide, capriomicina, cicloserina, metionamide, levofloxacina, PAS, amikacina, kanamicina. Non tutti i pazienti rispondono a questi farmaci; per queste persone "ultraresistenti" la cura è sostanzialmente inesistente.

Inoltre, secondo l'ultimo rapporto mondiale dell'OMS, l'Europa presenta zone con i più alti tassi di TBC farmaco-resistente al mondo, Pertanto sarebbe fondamentale un maggiore impegno delle aziende nello sviluppo di farmaci antitubercolari, destinati soprattutto ai casi di ultra-resistenza.

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	PRODUTTORE
Rifabutina	Mycobutin	Pharmacia Italia
Rifampicina	Rifadin	Lepetit
Rifampicina	Rifapiam	Vecchi&Piam
Isoniazide	Isoniazide	Ecobi
Isoniazide	Nicozid	Vecchi&Piam
Isoniazide	Nicizina	Pharmacia Italia
Etambutolo	Etambutolo Cloroidrato	Ecobi
Etambutolo	Etapiam	Vecchi&Piam
Etambutolo	Miambutolo	Teofarma
Pirazinamide	Piraldina	Bracco
Streptomicina	Streptomicina Solfato Squibb	Bristol
Amikacina	Amikacina	Teva
Lefloxacina	Levoxacin	Glaxosmithkline
Lefloxacina	Tavanic 500	Aventis Pharma

4.3.L'impegno delle aziende farmaceutiche nella lotta contro la malaria e la tubercolosi.

Nonostante la situazione inerente a tali patologie sia abbastanza grave, negli ultimi anni alcune aziende si stanno impegnando nello sviluppo di nuovi farmaci per le malattie dimenticate, aderndo ai PPPs, cioè progetti di organizzazioni no-profit .

Alla fine del 2004 i progetti di ricerca erano 63 ed hanno raggiunto quasi quota 80 nel 2006. L' aumento del numero di progetti è accompagnata da cambiamenti strutturali quali, a partire dal 2000, la nascita di nuovi istituti dedicati alla ricerca sulle malattie dimenticate, che coinvolgono più di 200 scienziati e la creazione di molti PPPs che costituiscono i ¾ dei progetti totali.

Le partnership principali sono:

- **Medicines for Malaria Venture** (MMV). Una delle prime PPPs, nata a Ginevra nel 1999; viene finanziata principalmente da fondazioni filantropiche, agenzie governative o internazionali,
- **Institute for OneWorld Health** (IOWH). Compagnia farmaceutica no-profit americana, nata nel 2000, finanziata principalmente dalla Gates Foundation.
- **Global Alliance for TB Drug Development** (TB Alliance). Fondazione no-profit
- **Drugs for Neglected Diseases Initiative** (DNDI). Composta da istituzioni occidentali e dei paesi più poveri.

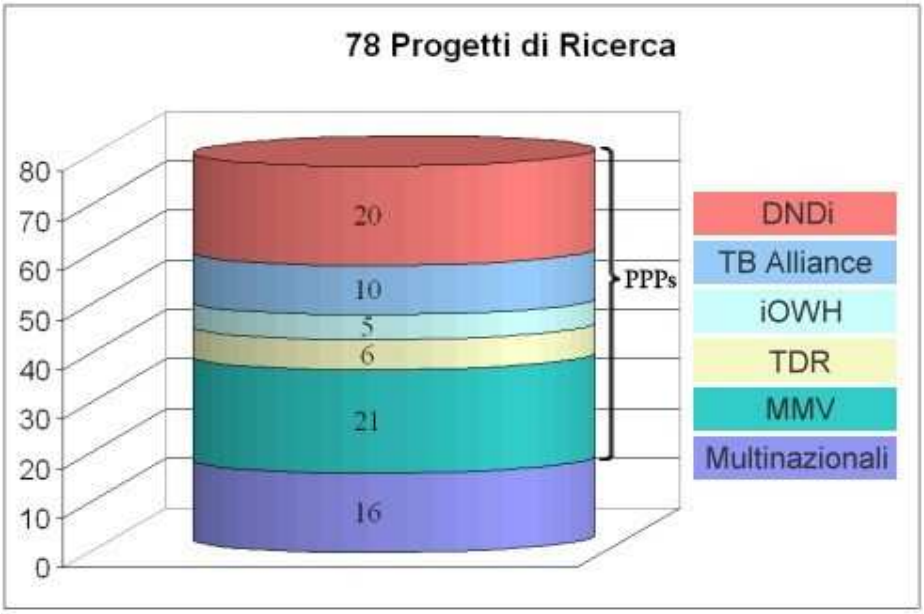


Fig. 13 Progetti di ricerca sulle malattie dimenticate classificati per Istituzione *(fine 2005) DNDi, Drugs for Neglected Diseases Initiative; IOWH, Institute for OneWorld Health; MMV, Medicines for Malaria Venture.*

I PPPs si stanno dimostrando uno strumento innovativo per la ricerca sulla malattie dimenticate, correggendo, almeno parzialmente, i gravi difetti della ricerca farmaceutica puramente guidata dal mercato e portando all'attenzione dell'opinione pubblica mondiale l'essenzialità dei nuovi farmaci. La collaborazione con piccole e grandi compagnie farmaceutiche, spinte a collaborare da ragioni di carattere etico ed economico, non può che favorire la realizzazione dei diversi progetti, fornendo talenti e capacità essenziali per la ricerca farmaceutica.

Tra le principali multinazionali attive in questo campo sono GlaxoSmithKline, Novartis, AstraZeneca e Sanofi–Aventis, ecc.. Tali multinazionali non sono motivate da obiettivi strettamente commerciali ma da considerazioni a lungo termine quali, minimizzare il rischio di pressioni dell'opinione pubblica per un mancato impegno nei problemi sanitari dei paesi poveri, poter collaborare con ricercatori qualificati ed a basso costo provenienti da paesi in via di sviluppo e accedere ai mercati emergenti. Probabilmente ha giocato un ruolo alquanto importante la riduzione dei costi nella

ricerca farmaceutica, evitando un grosso impegno in pochi progetti molto costosi e concentrandosi in attività di ricerca meno onerose. Inoltre la collaborazione con istituti pubblici o no-profit ha permesso la riduzione dei costi dei trial clinici, i quali possono essere eseguiti in paesi del Terzo Mondo, e la condivisione del rischio costituito dai trial stessi.

Per quanto riguarda le compagnie di scala minore, queste si muovono principalmente spinte da interessi commerciali, che come nel caso di malaria e tubercolosi, possono giustificare sostanziosi investimenti. I PPPs favoriscono questo tipo di compagnie nella ricerca di fondi e di capacità necessarie per la ricerca, inoltre i risultati in R&D di farmaci per le malattie dimenticate possono essere pubblicizzati per favorire interessi commerciali riguardanti prodotti che hanno maggior mercato

4.3.1 I principali progetti delle aziende farmaceutiche

GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline in collaborazione con il Malaria Vaccine Initiative, supportato dalla fondazione Bill e Melinda Gates, ha sviluppato un vaccino per la malaria ,che è attualmente sperimentato nel Gambia. Il vaccino, Rts,S/ASo2, ha mostrato un tasso di efficacia pari al 70% nella protezione degli adulti contro l'infezione, dopo un breve periodo di tempo. Altri vaccini candidati alla sperimentazione clinica sono attesi nei prossimi due anni

Inoltre ha sviluppato un altro vaccino in collaborazione con la Walter Reed Army Institute.

Sanofi-aventis

1° marzo 2007: la multinazionale Sanofi-Aventis, in collaborazione con la fondazione DNDi - Drugs for Neglected Diseases initiative (Iniziativa per i farmaci contro le malattie dimenticate) ha annunciato che sarà tra breve posto sul mercato un nuovo medicinale anti-malarico, chiamato ASAQ, dai principi attivi che ne formano

il composto, l'Artesunato (AS) e l'ETD-Amodiachina (AQ). che prende il nome di FACT - Fixed-dose, Artemisinin-based Combination Therapy,

Tale ritrovato sarà commercializzato a prezzo "politico" e non sottoposto a protezione brevettuale da parte dei produttori per venire incontro ai Paesi ove la malattia è endemica e le condizioni economiche sono di estrema povertà.

Al fine di avviare la produzione di ASAQ sono già stati perfezionati venti protocolli in Africa e Indonesia e alcune decine di milioni di persone potranno presto beneficiarne.

L'Asaq è solo un esempio dello storico impegno nella lotta contro la malaria del gruppo Sanofi-Aventis che si è concretizzato in un programma, denominato Impact Malaria. ll prezzo di un trattamento con l'Asaq non dovrebbe superare un dollaro per un adulto e la metà per un bambino. È il primo farmaco nato da una collaborazione tra il settore pubblico e privato.

Sigma-tau

Nel 2006 la Sigma-tau in collaborazione con Chongqing Holley Holding, l'azienda farmaceutica cinese che ha identificato il farmaco , l' Università di Oxford, che coordina la parte clinica e Medicines for Malaria Venture (MMV) ha sviluppato Eurartekin un nuovo farmaco per sconfiggere la malaria.

Si tratta di un'associazione fissa a base di diidroartemisinina e piperachina, un farmaco già registrato in Cina. Attualmente sono in corso due fra i più grossi studi clinici sulla malaria mai condotti in Africa ed Estremo Oriente su oltre 2500 pazienti i cui risultati non dovrebbero tardare.

Novartis

Nel rapporto 2005 di Novartis, emerge l'impegno, a livello globale, in progetti e iniziative di responsabilità sociale. Novartis ha fondato nel 2003 the Novartis Institute for Tropical Diseases a Singapore per sviluppare farmaci per combattere la

rapida diffusione di malaria e tubercolosi. E' il primo istituto di questo tipo focalizzato sulla drug discovery per le malattie infettive. in progetto ci sono almeno 2 composti in clinical trias entro il 2008 e un nuovo composto disponibile per i pazienti entro il 2012.

Un nuovo studio pubblicato sulla rivista scientifica *The Lancet* dimostra che la combinazione fissa di artemetere e lumefantrina, distribuita da Novartis con il nome di Coartem, costituisce il più efficace trattamento antimalarico per bambini nelle aree dell'Africa dove si manifesta un'elevata resistenza ai farmaci antimalarici convenzionali. Sviluppato e prodotto da Novartis in collaborazione dell'Istituto di Microbiologia ed Epidemiologia di Pechino , La Novartis ha registrato il farmaco sotto la denominazione "Riamet". Coartem è attualmente registrato in 79 paesi nel mondo e più di 6 milioni di pazienti ha potuto beneficiare di questo innovativo trattamento a partire dalla sua prima registrazione nell'ottobre 1998. Coartem è stato sottoposto a numerosi studi in trial clinici multicentrici che hanno interessato oltre 3 mila pazienti.

Astrazeneca

AstraZeneca è la sola azienda leader farmaceutica impegnata nel Progetto “NewMedicines for TB” (Nuovi farmaci per la TB), iniziato nel 2006.

Altre iniziative

La Chiron Vaccines italiana è impegnata anch'essa sul fronte della malaria con la formulazione di un vaccino a dna. Anche negli Stati Uniti è a buon punto il progetto, realizzato dal Naval Medical Research Institute, di un vaccino a DNA i risultati ottenuti nei roditori appaiono incoraggianti, tanto che la sperimentazione sull'uomo potrebbe cominciare entro l'anno.

Tra queste aziende si è riscontrata la mancanza del leader mondiale Pfizer. Inoltre è del 24 aprile 2007 la notizia della sospensione da parte della Pfizer della produzione

della Nicizina, farmaco utile per la cura e la profilassi della tubercolosi, utilizzato in Italia da circa 10-20.000 persone.

Alla luce del notevole impegno nella lotta alla malaria e alla tubercolosi delle aziende farmaceutiche precedentemente citate, si è ritenuto opportuno intervistarle al fine di conoscere le motivazioni che hanno determinato le loro scelte a riguardo. Pertanto, è stato elaborato un questionario per ottenere ulteriori informazioni sui farmaci attualmente in sperimentazione, sulle collaborazioni di tali aziende con organizzazioni pubbliche e/o no profit e sulle loro strategie future.
Alle aziende Glaxosmithkline, Sanofi-Aventis, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, Sigma-tau, previamente contattate, sono stati inviati i questionari via e-mail. Nonostante continui solleciti solo la Sigma-tau ha risposto alle nostre domande. Dopo aver analizzato le risposte, l'azienda è stata ricontattata telefonicamente e, nella persona del Dott. Marco Corsi, ci ha rilasciato un'intervista in cui sono state approfondite le tematiche affrontate nel questionario.

4.3.2 Questionario

D: Quali sono state le spinte che vi hanno portato ad impegnarvi sul fronte delle malattie "dimenticate" come la malaria?
R: Cinque motivazioni.
1) In Italia c'è un forte patrimonio storico e scientifico sulla malaria. Essendo un'Azienda italiana, abbiamo potuto usufruire facilmente di questo patrimonio.
2) La Sigma Tau è, nel mondo, una azienda farmaceutica di dimensioni medie, medio-piccole. A differenza quindi delle grandi multinazionali non abbiamo bisogno di fatturati enormi per sostenerci. Anche farmaci che abbiano un prezzo finale molto basso sono sufficienti a garantirci la sopravvivenza.
3) Abbiamo necessità di essere più presenti a livello internazionale.
4) A livello di ricerca, c'è molta minore competitività nel campo delle terapie delle malattie "dimenticate".

5) Eravamo certi di avere tra le mani il miglior farmaco antimalarico tra quelli della classe delle cosiddette ACTs (Artemisinin-based Combination Therapies). La diidroartemisinina è un derivato dell'artemisinina, sostanza che viene estratta da una pianta inizialmente coltivata in Cina (Artemisia annua), ma che ora viene coltivata anche in altri Paesi (Kenya, Madagascar, Nigeria, Brasile, Spagna, Vietnam).

D: Quali sono state le difficoltà incontrate collaborando con organizzazioni pubbliche e/o no profit nella lotta contro tali malattie?

R: Nessuna difficoltà particolare. Gli enti con i quali abbiamo più collaborato sono stati l'OMS e Medicine for Malaria Venture (MMV) che ha finanziato gran parte del progetto

D: Quali sono le strategie future?

R: Oltre all'Eurartesim (diidroartemisinina + piperaquina) che cura la malaria "normale", cioè quella non-complicata (ma invalidante) che rende conto dei circa 550 milioni di episodi ogni anno, abbiamo quasi concluso lo sviluppo dell'artesunato per via endovenosa che è molto efficace nei casi di malaria "severa" quando, cioè, i globuli rossi parassitari conglomerano tra loro ostruendo le piccole arterie determinando infarti a livello cerebrale o cardiaco o renale. La malaria severa determina circa 2,5 milioni di morti ogni anno. Soprattutto bambini sotto i 5 anni.

Abbiamo anche un programma che prevede una piccola modifica chimica della diidroartemisinina che potrebbe prolungare la stabilità delle compresse oltre i 2 anni attuali. Avere, ad esempio, 3 o 4 anni di stabilità sarebbe molto importante in Africa.

Infine stiamo esaminando proposte di collaborazione per sviluppare farmaci altre terapie neglette come, ad esempio, leishmania e tripanosmiasi.

D: Continueranno tali collaborazioni?

R: Certamente. Vi sono molte organizzazioni internazionali e no-profit che sono molto attive nel sostenere le cosiddette PPPs (Public-Private-Partnerships). La Bill & Melinda Gates Foundation è in prima linea nel finanziare iniziative per ciò che riguarda AIDS, tubercolosi e malaria.

D: Il farmaco Eurartekin è ancora in sperimentazione clinica? Se si, in quale fase è attualmente?

R: L'Eurartesim (il nome è ancora cambiato e non sappiamo se sarà quello finale della commercializzazione) ha concluso l'iter delle sperimentazioni cliniche. Sono stati studiati circa 2700 pazienti affetti da malaria sia in Africa che nel sudest-asiatico. Abbiamo riscontrato ottima attività (>97% di cura), tre sole somministrazioni in tre giorni, terapia virtualmente priva di effetti collaterali.

D: Potrebbe darci ulteriori informazioni circa lo stato della sperimentazione clinica dell' antimalarico Eurartesim?

R: Il Farmaco era già in commercio in Cina, ma per uniformarlo alla legislazione internazionale è stato sottoposto ad ulteriori studi clinici governati dalle GCP (Good Clinical Practice).

La sperimentazione oggi è conclusa. E' stata seguita su 1500 bambini africani e su 1150 adulti del SUD-EST asiatico.

Attualmente stiamo preparando il dossier, abbiamo ottenuto lo Staus di Orfan Drugs.

D: Nel rispondere al questionario inviatoLe, ha affermato che a livello di ricerca c'è molta minore competitività nel campo delle terapie delle malattie "dimenticate". Chi riconoscete come vostri diretti competitors?

R: Tra la nostra diretta concorrenza c'è la Novartis. Il Coartem (antimalarico della Novartis) è stato utilizzato nelle sperimentazioni come farmaco di confronto.

5 LA CRISI DELL'ATTIVITA' DI R&D

5.1 Aumentano gli investimenti in Ricerca & sviluppo ma diminuiscono i nuovi farmaci: la crisi delle proporzioni.

Dopo aver analizzato quali sono i farmaci attualmente in sperimentazione clinica e quali quelli trascurati, è importante contestualizzare queste informazioni prendendo in considerazione l'andamento dell'innovazione farmaceutica e dell'attività di R&S a livello mondiale.

Individuare farmaci innovativi dotati di elevato valore aggiunto terapeutico/clinico è un obiettivo sempre più cruciale per l'industria farmaceutica e la Sanità pubblica. Purtroppo, da diversi anni si assiste ad un enorme deficit di innovazione che compromette la vitalità del settore farmaceutico e ostacola il progresso in campo terapeutico e clinico.

Nonostante gli investimenti mondiali in R&S di nuovi farmaci siano aumentati notevolmente a partire dai primi anni novanta, il numero di nuove molecole lanciate sul mercato mondiale ha continuato a diminuire, fino a toccare il minimo storico nel 2003, con 26 nuove molecole *(fig.14).*

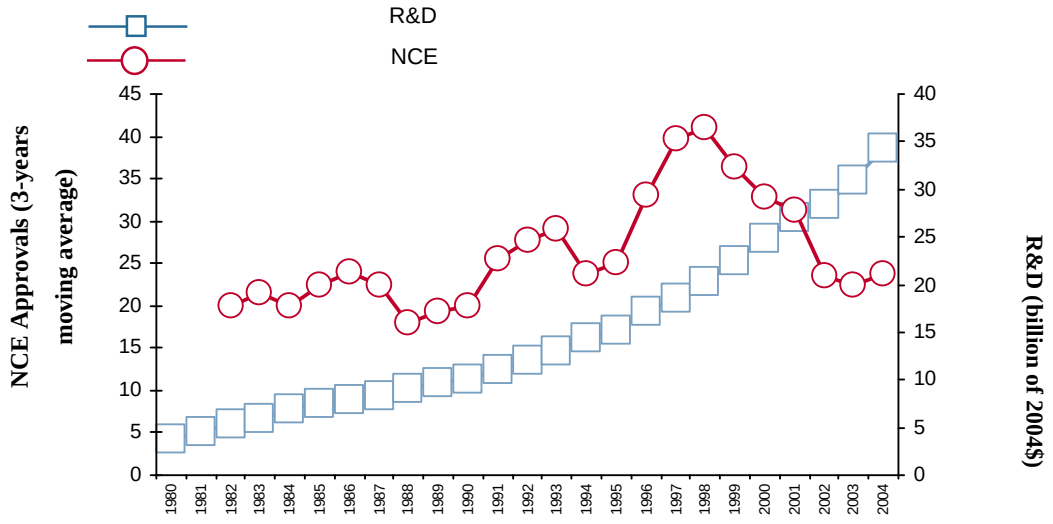


Fig.14 *: Rising R&D, Fewer New* Compounds

E’ opinione diffusa che la crisi in atto sia imputabile alle industrie farmaceutiche, eccessivamente marketing-oriented e poco propense a investire in R&S. Secondo le stesse, le vere cause della crisi della produttività delle attività di R&S sembrerebbero altre. L’applicazione di nuove tecnologie e i progressi in ambito scientifico, soprattutto nel campo della genomica e della biologia molecolare, hanno potenziato enormemente le capacità di drug discovery, rivelando un elevatissimo numero di possibili target biologici: ciò ha consentito di aumentare significativamente il numero di composti da candidare allo sviluppo clinico. Per contro, la fase di sviluppo non solo non ha beneficiato dei progressi in campo scientifico e tecnologico, ma avrebbe subito un brusco rallentamento a causa dell'inasprimento del clima regolatorio. La brusca accelerazione e la decelerazione che hanno interessato rispettivamente la fase di drug discovery e quella di sviluppo hanno prodotto quella che è stata definita una "paralysis by novelty". Nel complesso, la fase di sviluppo clinico sarebbe diventata il collo di bottiglia dell'intero processo di R&S.

Un altro problema riguarda il fatto che gli easy target sono stati ampiamente sfruttati, e il focus delle attività di R&S si sta spostando su target biologici inesplorati e su patologie cronico-degerative complesse. Ciò aumenta i costi e i rischi associati alla R&S di nuovi farmaci.

A metà degli anni Novanta era stato previsto che il flusso dei farmaci biotecnologici avrebbe ampiamente compensato il deficit di farmaci innovativi proposti dall'industria farmaceutica. I fatti hanno invece dimostrato che il contributo dei farmaci biotecnologici all'output totale di nuove molecole, pur sostanziale, ha avuto un andamento oscillante nel tempo e ha raggiunto il minimo storico nel 2002.

5.2 R&D:Confronto tra Stati Uniti e Unione Europea

A fronte di questa generalizzata crisi di produttività della R&S a livello mondiale, il sistema di ricerca statunitense continua, comunque, ad essere molto più competitivo rispetto a quello europeo. I motivi di questo gap vanno ricercati soprattutto nelle più favorevoli condizioni degli Stati Uniti. Il contesto americano garantisce una performance innovativa migliore di quella dell'Unione Europea e giustifica l'attrazione dall'estero di quote sempre più importanti di investimenti in R&S e di capitale umano.

In particolare bisogna considerare che il sostegno alla ricerca di base è tradizionalmente molto forte e si basa su ingenti finanziamenti messi a disposizione delle Agenzie governative. Inoltre negli Stati Uniti la ricerca viene svolta in cooperazione tra imprese e università. Ciò crea nuove opportunità imprenditoriali (spin-off), che contribuiscono a radicare le attività di R&S sul territorio, favorendo anche l'integrazione tra ricerca di base e ricerca applicata.

Per contro, nell'Unione Europea la cooperazione tra imprese e mondo accademico non è forte come negli Stati Uniti. Ciò penalizza la mobilità dei ricercatori e lo sfruttamento dei risultati della ricerca di base, riducendo le opportunità imprenditoriali locali (spin-off). Inoltre, l'esistenza di una grande varietà di sistemi sanitari e di meccanismi di fissazione del prezzo e rimborso dei farmaci causa ritardi nel lancio di nuove molecole sul mercato. Questo vale soprattutto per i Paesi con meccanismi di rimborsabilità più stringenti che si contraddistinguono per il ridotto numero di nuovi farmaci immessi sul mercato.

Si sta cercando di reagire a questa situazione di crisi con delle politiche di incentivazione che si rivolgono ai vari attori che partecipano al processo innovativo (imprese, università, organizzazioni di ricerca pubblica, etc.). Affinché il sostegno

all'innovazione sia efficace, gli strumenti di incentivazione devono non solo sostenere la redditività delle attività di R&S, ma anche incidere sul contesto istituzionale e sul clima nel quale le attività di R&S hanno luogo. In sostanza, gli incentivi devono, da un lato rimuovere i vincoli specifici dell'innovazione (costi elevati di R&S, elevato rischio, scarsità di finanziamenti,etc.), dall'altro migliorare le condizioni di sistema (sviluppo dell'imprenditorialità, miglioramento dell'efficienza dei mercati finanziari, aumento della concorrenza, fiscalità favorevole, stabilità macroeconomica).

6 CONCLUSIONI

Prendendo in considerazione i dati relativi ai trials clinici analizzati a livello mondiale si è visto che le aree terapeutiche del cardiovascolare, respiratorio e oncologico sono le più rappresentate a livello mondiale. Questo dato è in contrasto con l'orientamento nazionale, dove, la ricerca clinica è maggiormente orientata verso l'oncologico.

In particolare, in Italia si evidenzia un maggior numero di farmaci oncologici in fase II di sperimentazione rispetto a quelli in fase III.

Tale dato potrebbe mettere in luce una maggiore attenzione nei confronti della malattia soprattutto negli ultimi anni.

Tuttavia, se si tiene conto dei dati epidemiologici che indicano l'Italia come uno dei paesi a più alto tasso di mortalità per cause oncologiche, si potrebbe ipotizzare che l'orientamento verso tale area terapeutica potrebbe essere dovuto ad una più facile reperibilità dei soggetti da arruolare negli studi clinici.

Interessante il parere espresso dagli intervistati, i quali indicando le malattie cardiovascolari e i tumori come le più diffuse, sembrano avere una piena consapevolezza dello stato di salute generale.

Tuttavia indirizzerebbero la ricerca clinica verso le aree terapeutiche dell'oncologia e delle malattie infettive (HIV). Tali aree come essi stessi affermano, sono ritenute quelle più carenti di farmaci efficaci.

A livello mondiale il cancro è responsabile solo del 13% delle morti totali a fronte del 30% delle malattie cardiovascolari; per tanto l'orientamento della ricerca clinica a livello mondiale è in linea con i bisogni di salute della popolazione.

Per quanto riguarda le malattie infettive (HIV, tubercolosi, malaria etc.), che globalmente hanno un tasso di mortalità annua pari a quella delle malattie cardiovascolari, il numero degli studi ad esse destinate è estremamente inferiore, nonostante la loro incidenza sia in costante crescita.

Queste malattie affliggono in particolar modo le popolazioni africane ed asiatiche che da sole costituiscono i due terzi di quella mondiale, ma rappresentano solo l ‘ 8% del mercato farmaceutico. Lo scarso interesse nei confronti di tali malattie, pertanto, potrebbe essere ricercato nella bassa redditività del settore. In effetti poche sono le aziende che hanno deciso di investire in queste aeree terapeutiche aderendo a progetti di organizzazioni no-profit. Tra le principali farmaceutiche attive in questo campo ricordiamo: GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Novartis, Astra Zeneca e Sigma-Tau.

Solo quest’ ultima, è stata disposta a rilasciare un’ intervista circa le motivazioni che l’ hanno spinta ad orientarsi sul fronte di malattie “dimenticate” come la malaria. Sicuramente la più importante tra le dichiarate è quella di essere una piccola media azienda per la quale “anche farmaci che hanno un prezzo finale molto basso sono sufficienti a garantirne la sopravvivenza” inoltre sfruttano questa opportunità ”per essere maggiormente presenti a livello internazionale in un settore a minore competitività” . Le compagnie di piccola scala, inoltre, sono favorite da progetti con organizzazioni no-profit nella ricerca di fondi, inoltre i risultati in ricerca e sviluppo di farmaci per le malattie dimenticate possono essere pubblicizzati e favorire così interessi commerciali di prodotti che hanno maggiore mercato. Dopo aver analizzato i farmaci attualmente in sperimentazione clinica e quelli trascurati si è visto che nell’ ambito della ricerca e sviluppo negli ultimi anni gli investimenti sono aumentati notevolmente nonostante il numero di nuove molecole lanciate sul mercato mondiale sia in continua diminuzione. La spiegazione apportata dalle aziende a tale contraddizione è un rallentamento della fase di sviluppo del farmaco a causa di un inasprimento del clima regolatorio. Tuttavia le reali motivazioni potrebbero essere ricercate in un atteggiamento eccessivamente marketing-oriented delle case farmaceutiche.

Bibliografia

1. Alessandro Liberati; Centro Cochrane Italiano; Istituto Mario Negri Milano. *Coinvolgere i pazienti nella ricerca e nella diffusione dei risultati: cosa possiamo imparare dalle esperienze straniere?* Clinical Trial Day, Milano, 18 maggio 2007.

2. Amref Italia Onlus. 25 Aprile 2007: *Giornata mondiale della malaria*, (www.amref.it).

3. Amref Italia Onlus. *Il ritorno della tubercolosi in Europa ed il forum ministeriale europeo/oms sulla TBC*, (www.amref.it).

4. Articolo redatto dal dott. Enrico Aitini, Vice-Direttore della Divisione di Oncologia Medica ed Ematologia dell'Ospedale Carlo Poma di Mantova. Estratto da *Civiltà Mantovana* n° 106 anno XXXIII del Maggio 1998.

5. Assistenza cura e ricerca, (www.ministerosalute.it).

6. *Bulletin Clinical Trials of Drugs in Italy*, OsSC, 2006.

7. Carlo Toscan; *Malaria, primo farmaco no-profit per il terzo mondo, costerà 1 dollaro*, (www.repubblica.it 27-02-2007).

8. Centro Cochrane Italiano, La *Cochrane Library*, (http://cochrane.it/it/clib.html).

9. *Considerazioni su R&D delle malattie dimenticate*,(www.malattiedimenticate.net).

10. Davide Caocci. *Asaq: il primo farmaco open source contro la malaria,* (www.kultunderground.org 19-03-2007).

11. Fondazione CENSIS. *Dalla solidarietà allo sviluppo: salute e globalizzazione. Sintesi dello studio.* (Roma, 18 luglio 2001).

12. GIoFIL, Banca Dati Sanitaria Farmaceutica.

13. *Gli esperti chiedono un rafforzamento dell'azione comunitaria contro le malattie infettive,*(www.molecularlab.it 15-06-2005).

14. Giuseppe Di Napoli. *Malaria, nuovo allarme nel mondo,* (magazine.enel.it).

15. Health at glance: OECD indicators - 2005 edition - ISBN-92-64-012621 - *OECD 2005.*

16. *I bisogni di salute e di assistenza.* Atlante Sanitario della Regione Piemonte, 2002.

17. Innovazione in campo farmaceutico. *Ricerca & sviluppo e nuovi farmaci: è vera crisi*? (www.careonline.it).

18. Istituto Nazionale di Statistica. *Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari,* anno 2005.

19. Istituto di ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano. *La ricerca clinica risponde ai bisogni dei pazienti?* (www.altroconsumo.it), 24/05/2007.

20. Istituto Superiore di Sanità. *La mortalità per causa in Italia: 1980-2002*.

21. M. Di Bari et al. *Invecchiamento nel mondo: compressione della mortalità, della morbilità, della disabilità.* G.gerontol 2004.

22. Medici senza frontiere. *Il mercato ha fallito: urgono nuove strategie contro la tubercolosi*, (www.medicisenzafrontiere.it) 30-10-2006.

23. Mensile dei missionari saveriani; Teresa Foncades Villa: *crimini e abusi dell'industria farmaceutica 2006.*

24. Ministero della Salute, Organizzazione Mondiale della Sanità, *Public Health Agency of Canada.* Prevenire le malattie croniche un investimento totale. *Parte uno, panoramica generale.*

25. Mosconi P, Giolo A, Poli P, Apolone G. 2003. *Do health consumers and citizens differ on attitude toward clinical research? Results from two surveys in Italy. Journal of Preventive Medicine and Hygiene.*

26. Nicoletta Dentico; *Curare i paesi più poveri: la grande sfida per un'industria in crisi*, (www.aspeninstitute.it).

27. Osservatorio nazionale degli studi clinici, (http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it /).

28. Paola Mosconi. *Come cittadini, pazienti e loro associazioni possono influenzare la ricerca clinica*. International Clinical Trials' Day (Giornata internazionale della ricerca clinica), 20/05/2006.

29. Paul Ricard. *Sanità: nuovo farmaco contro la malaria*, (www.vita.it), 24-03-2006.

30. Partecipa salute, (http://www.partecipasalute.it/cms/?q=node/558).

31. Romi R, Boccolini D, Majori G. Malaria surveillance in Italy: 1997 analysis and 1998 provisional data. *Eurosurveillance* 1999.

32. Romi R, Boccolini D, Majori G. Incidenza e mortalità per malaria in Italia, 1999-2000. Eurosurveillance 2001.

33. Sabatinelli G, Majori G. Malaria surveillance in Italy: 1986-1996 analysis and 1997 provisional data. *Eurosurveillance* 1998.

34. Sabatinelli G, Ejov M, Joergensen P. Malaria nella Regione Europea dell'OMS (1971-1999). Euro Surveill 2001.

35. *The Cochrane Library*, (http://www3.interscience.wiley.com/cgibin/mrwhome/106568753/ HOME? CRETRY =1&SRETR=0).

36. Semestre italiano di presidenza UE: iniziative del Ministero della Salute, (www.ministerosalute.it).

37. World Health Organization. *Terminology of malaria and of malaria eradication*. Geneva: WHO, 1963.

38. http://www.cirb.it

39. http://www.eurosurveillance.org/em/v06n10/0610-221.asp

40. swww.pubmedcentral.nih.gov

41. http://www.unipr.it/~bottarel/epi/intro/mal_uom.htm