

Le false novità della ricerca clinica

Silvio Garattini, Vittorio Bertele'

Riassunto. Nonostante quanto sostengono i clamori della pubblicità, l'area farmacologica non è ricca di innovazione come sembra. Vi sono diversi fattori che contribuiscono a creare una falsa immagine di novità nel settore farmaceutico. Questi fattori condizionano varie fasi della ricerca e sviluppo e della commercializzazione di un nuovo prodotto: dall'individuazione dei bisogni che generano le ipotesi degli studi clinici, all'adozione della metodologia che serve a verificare quelle ipotesi, all'interpretazione e alla divulgazione dei risultati. Ciascuna di queste fasi può essere distolta dall'obiettivo prioritario dello sviluppo di un farmaco che è quello dell'interesse dei pazienti e può essere orientata invece a quello commerciale delle imprese: legittimo, certo, ma subordinato a quello della salute pubblica. Si deve esercitare grande attenzione e spirito critico da parte delle autorità regolatorie, dei SSN, dei medici prescrittori e dei pazienti, perché il falso in questo settore possa essere prontamente riconosciuto e bandito. L'utilizzo clinico di false novità, infatti, pone a rischio la salute dei pazienti, dato che esse si sostituiscono ad altri farmaci più efficaci o meno tossici; tale utilizzo, inoltre, sperpera risorse che potrebbero essere destinate a rispondere ad altri bisogni reali con trattamenti efficaci. Premiando l'assenza di innovazione, si demotiva l'interesse per la ricerca dell'eccellenza e si riduce la competitività delle imprese.

Parole chiave. Abatacept, acido acetilsalicilico, antipsicotici, ciclosporina, clopidogrel, conflitto di interesse, Cobix, deferiprone, European Medicines Agency, fluoxetina, innovatività, proglitazone, ricerca farmaceutica indipendente, tacrolimo.

Summary. *False innovations of the clinical research.*

Pharmaceutical innovation is actually poorer than it seems, largely because of "false" innovations. Various factors help create an image of novelty in the pharmaceutical area. These factors act throughout the research and development process and in the post-marketing stages affecting the selection of study hypotheses, the adoption of the appropriate study methodology, and the interpretation and publication of results. Each of these steps may be diverted from the priority objective of patients' interest and shifted towards to the defence of the drugs companies' commercial interests. Regulators, NHS, physicians and patients must be vigilant to recognise and get rid of false innovations which can prevent the use of more effective and safer drugs and waste resources useful for effective treatments in other areas. Rewarding this lack of innovation discourages research for excellence and reduces the competitiveness of the pharmaceutical industry.

Key words. Abatacept, antipsychotic drugs, aspirin, cyclosporin, clopidogrel, conflict of interest, COX 2 inhibitors, deferiprone, European Medicines Agency, fluoxetine, independent drug research, innovation, tacrolimus.

Introduzione

Secondo un noto rapporto dell'agenzia statunitense FDA (Food and Drug Administration), degli oltre mille (1035) farmaci approvati negli anni Novanta solo un terzo era rappresentato da «new molecular entities» e solo un quarto dei nuovi prodotti brevettati offriva un vantaggio rispetto ai prodotti già presenti sul mercato¹. Meno di un terzo dei prodotti approvati dall'EMA (European Medicines Agency) dall'inizio della sua attività di agenzia europea dei farmaci nel 1995 presenta caratteri di notevole innovazione; più della metà dei

farmaci approvati attraverso procedura centralizzata è poco o nulla innovativa². Eppure, la procedura centralizzata è il collettore naturale delle procedure di autorizzazione dei farmaci più importanti: la revisione della legislazione europea in materia di farmaci nel 2004³ ha stabilito che diverse categorie di farmaci adiscano obbligatoriamente questo *iter* regolatorio; tra queste categorie figurano i prodotti anti-HIV/AIDS, gli antitumorali, i prodotti per disordini neurovegetativi, quelli per il diabete, i farmaci orfani per le malattie rare, i trattamenti per le malattie autoimmuni e per le malattie virali.

Per legge, i prodotti biotecnologici hanno fatto ricorso alla procedura centralizzata fin dall'inizio dell'attività dell'EMEA, proprio perché i prodotti biotecnologici sono modelli per autonomia di innovazione tecnica e terapeutica. Tuttavia, anche questi prodotti hanno spesso deluso le attese. Dei 61 farmaci registrati per indicazioni terapeutiche tra il 1995 e il 2003, solo 15 presentavano un grado elevato di innovatività: si trattava di trattamenti per malattie senza efficaci terapie, o trattamenti più efficaci di quelli esistenti, o efficaci in pazienti resistenti ad altri trattamenti. Ventidue prodotti hanno offerto vantaggi non terapeutici, in termini di sicurezza e di comodità d'uso. I restanti ventiquattro erano "me-too" o copie di farmaci già disponibili⁴. Scarsa anche l'innovazione per i farmaci orfani destinati a malattie rare. Nonostante gli incentivi proposti dalla nuova legislazione in materia⁵, nei primi quattro anni di operatività della legge sono stati autorizzati solo 18 dei 255 farmaci che avevano ottenuto il riconoscimento di stato orfano, una percentuale di approvazione (7,1%) largamente inferiore a quella delle autorizzazioni per i farmaci non orfani (79,3%)⁶. Questo è il risultato anche dalla modesta qualità dei dossier regolatori che accompagnano la richiesta di commercializzazione dei farmaci orfani: solo la metà sottoposti a trial randomizzati, tutti – tranne uno – controllati con placebo⁶.

Ma se questo è il quadro dell'innovazione in campo farmacologico, che cosa suggerisce l'idea che ci sia tanto di nuovo nel settore?

Ipotesi false

Ipotesi false generano false novità. La scelta dell'ipotesi sottintende a volte una posizione equivoca dello sperimentatore clinico, che dovrebbe essere neutrale rispetto alle possibilità di esito della verifica della sua ipotesi, ma è parziale nella scelta dell'ipotesi. L'ipotesi di uno studio clinico, infatti, deve riflettere una reale incertezza circa il modo migliore di rispondere a un bisogno reale per i pazienti, un bisogno cioè la cui soddisfazione allunga la sopravvivenza o ne migliora la qualità. A volte, invece, nella scelta dell'ipotesi interessi commerciali sembrano sostituirsi subdolamente a quelli del paziente. Un esempio ci viene dallo studio MATCH⁷. Lo studio MATCH si propone di verificare se un antiaggregante piastrinico di recente introduzione e quindi presumibilmente innovativo come il clopidogrel si giovi dell'associazione con il vecchio acido acetilsalicilico (Asa) nella prevenzione degli eventi vascolari. Il clopidogrel è un analogo della ticlopidina di cui da

alcuni anni ha preso il posto sul mercato, quando il brevetto di questa è scaduto. Aggiungere Asa al clopidogrel significa rovesciare artificiosamente la gerarchia delle evidenze in campo e modificare arbitrariamente una situazione che, invece, dovrebbe considerare il vecchio farmaco come standard di riferimento e il nuovo come un'aggiunta di cui, appunto, verificare efficacia e sicurezza. La giustificazione addotta per difendere la scelta del clopidogrel come farmaco di riferimento in luogo dell'Asa è la migliore efficacia mostrata dal primo nello studio CAPRIE⁸. Ma il cumulo di evidenze a carico dell'Asa⁹ non può essere messo in discussione dai risultati di uno studio, pur importante come il CAPRIE. In questo studio, il confronto tra

acido acetilsalicilico e clopidogrel nella prevenzione degli eventi vascolari in soggetti a rischio si risolve a vantaggio del clopidogrel. Ma il beneficio è limitato alla riduzione di 5 eventi (ictus, infarto o morte vascolare) ogni 1000 pazienti trattati; 995 pazienti trattati con acido acetilsalicilico avrebbero lo stesso esito clinico di quelli trattati con clopidogrel. La signifi-

catività statistica di tale vantaggio è evanescente: risicata per l'endpoint primario (ictus, infarto o morte vascolare), assente se si considera tra le misure di esito l'amputazione maggiore, un endpoint che avrebbe dovuto essere considerato ineludibile per i pazienti con arteriopatia periferica che rappresentavano un terzo della popolazione dello studio. Nell'interesse dei pazienti e del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) l'ipotesi vera per lo studio MATCH, quindi, avrebbe dovuto riconoscere il ruolo di trattamento standard e la migliore cost-effectiveness dell'Asa. Tale riconoscimento avrebbe comportato una diversa formulazione dell'ipotesi, cioè se l'aggiunta del nuovo farmaco al vecchio Asa offrisse vantaggi ai pazienti con rischio cardiovascolare. L'ipotesi erronea, invece, conduce comunque a risultati erronei e non innovativi. In assenza di un confronto con il vero standard di riferimento, cioè con Asa, l'uso del clopidogrel da solo o in associazione con Asa non rappresenta nessuna provata innovazione.

Il nuovo senza collocazione: il confronto con placebo

La scelta del placebo in luogo di un comparatore attivo, anche nei casi in cui questo sia disponibile, comporta la verifica di un'efficacia soltanto intrinseca del farmaco sottoposto a sperimentazione. Tale scelta rappresenta una rinuncia a esplorare e definire il "place in therapy", un'informazione deducibile solo dal confronto con farmaci già disponibili per la stessa indicazione.

L'illusione della novità terapeutica nasce da diversi fattori: alcuni, intrinseci agli studi clinici, riguardano il bilancio tra beneficio e rischio associato a un intervento farmacologico; altri sono estranei a questi ma non di minore impatto sull'immagine di innovazione che si cerca di promuovere attorno a ciascun farmaco. Scopo di questa rassegna è una ricognizione di alcuni di questi fattori che adulterano l'innovazione farmacologica e ne camuffano le falsità.

L'area dell'artrite reumatoide si è recentemente arricchita di un nuovo trattamento capace di un nuovo meccanismo d'azione, l'abatacept, un inibitore dell'attivazione dei linfociti T. Questo prodotto ha dimostrato una buona attività antireumatica rispetto al placebo¹⁰. Ma l'assenza di trial di confronto con gli antagonisti del Tumor Necrosis Factor (TNF), così come a suo tempo era avvenuto per questi farmaci rispetto al metotrexate e agli altri Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), rende l'utilizzo di questi farmaci problematico nella pratica clinica, perché di essi non si conosce la corretta gerarchia di utilizzo né si conosce la popolazione di pazienti che più se ne può giovare. La novità che non ha collocazione è come una bella fuoriserie senza sterzo: non si sa come usarla né dove ci conduce.



Solo il confronto diretto tra vecchio e nuovo può indicare il grado di innovatività di quest'ultimo. L'innovatività, beninteso, non si esprime solo in termini di maggiore efficacia o sicurezza, ma anche, ad esempio, attraverso una migliore tollerabilità del farmaco o una maggiore facilità d'uso, qualità che se avessero una ricaduta clinica (ad esempio: migliore tollerabilità = migliore compliance = maggiore efficacia) potrebbero essere anche apprezzate e remunerate dai SSN.

Il nuovo come il vecchio: equivalenza e non-inferiorità

Un'altra rinuncia *a priori* a documentare l'innovatività di un prodotto è rappresentata dalla scelta di verificarne non più la superiorità rispetto a farmaci disponibili per la stessa indicazione clinica, ma solo l'equivalenza o addirittura semplicemente la non-inferiorità. Come l'utilizzo del placebo, l'adozione di un disegno di non-inferiorità riflette una logica commerciale, che ritiene prioritario trovare al nuovo farmaco una collocazione purchessia sul mercato, invece che nella rosa delle opzioni terapeutiche disponibili. **Documentare la non-inferiorità è più facile che documentare la superiorità.** E, soprattutto, meno rischioso: se un trial di superiorità fallisce, inevitabilmente il farmaco sperimentale viene considerato inferiore al farmaco di confronto già presente sul mercato e questo mette a rischio la sua approvazione. Le autorità regolatorie, invece, accettano come evidenza di efficacia e come base di autorizzazione al commercio la non-inferiorità, anche se questa include uno spettro di situazioni molto lontane da una sostanziale equivalenza (quella effettiva è puramente teorica e mai raggiungibile). In sostanza, il farmaco sperimentale è giudicato non-inferiore a quello di controllo, anche se la sua efficacia si dimostra, entro certi limiti prestabiliti, un po' superiore o un po' inferiore

re a quella del farmaco di riferimento. A volte, il range prestabilito è tanto ampio da includere una franca inferiorità^{11,12}, un fatto, questo, che solleva non pochi dubbi circa l'eticità degli studi di equivalenza o di non-inferiorità¹³. La differenza tra il risultato di questi studi e il risultato negativo di un test di superiorità può quindi essere solo formale; ma un'eguale sostanza di esito dei due tipi di studio – l'inferiorità del nuovo farmaco rispetto a quello esistente – conduce a diversi atteggiamenti regolatori.

Come la superiorità nei confronti del placebo, anche l'equivalenza o la non-inferiorità rispetto a un comparatore attivo non può definire una novità terapeutica.

Anzi, entrambe le situazioni possono aprire il mercato a farmaci che in realtà sono meno efficaci, sicuri o tollerabili rispetto a quelli già esistenti.

Il nuovo "dopato": controllo inadeguato o a dosi improprie

L'innovatività può essere enfatizzata dal confronto con un controllo che non rappresenta il miglior trattamento attualmente disponibile o, come più spesso capita, con dosi improprie di uno standard riconosciuto.

È questo, ad esempio, il caso del confronto tra tacrolimo e ciclosporina nella prevenzione del rigetto del trapianto renale¹⁴: dosi subterapeutiche di ciclosporina proteggevano dal rigetto acuto meno della metà dei pazienti, mentre dosi terapeutiche di tacrolimo proteggevano oltre i due terzi dei pazienti. L'apparente maggiore efficacia avrebbe resistito all'adozione di pari condizioni sperimentali per i due farmaci?

Sempre nell'area del trapianto renale, la migliore efficacia del micofenolato rispetto all'azatioprina nella prevenzione del rigetto acuto scompare, se in luogo di una vecchia formulazione di ciclosporina utilizzata negli studi a scopo registrativo viene usata una microemulsione di questo farmaco dato in associazione¹⁵.

La scelta della dose del farmaco di controllo è un'arma non casualmente utilizzata per promuovere indebitamente l'innovazione: ad esempio, quando la fluoxetina rappresentava una novità nel campo degli antidepressivi, come farmaco sperimentale veniva utilizzata a dosi superiori a 30 mg/die nel 43% degli studi clinici con beneficio registrato nel 70% dei pazienti. Una volta invecchiata, dovendo cedere lo scettro del mercato a nuovi arrembanti attori, la fluoxetina veniva usata a quelle dosi solo nel 13% degli studi che la mettevano a confronto con i nuovi farmaci, mostrando un beneficio soltanto nel 58% dei pazienti¹⁶.

Le misure di esito clinico

La definizione degli endpoint è una scelta critica per definire l'innovatività di un farmaco. Dei 48 studi clinici che hanno rappresentato la base per l'approvazione di farmaci antitumorali da parte dell'EMA nel primo decennio di attività (1995-2004), solo quattro hanno adottato la sopravvivenza come misura di efficacia, 14 hanno considerato il tempo alla progressione o la sopravvivenza senza progressione, 30 la risposta del tumore¹⁷.

Di queste situazioni si danno di seguito alcuni esempi.

Tra i fattori che più influenzano l'immagine di innovatività dei nuovi farmaci figura certamente l'esito clinico, cioè il risultato degli studi clinici a supporto della loro efficacia e sicurezza e di tutto quanto concorre a definirne il profilo di beneficio e rischio: tale profilo si manifesta in quadri diversi, in cui qualcosa riesce sempre a smentire l'apparente vantaggio.

MENO EVENTI DI UN TIPO, PIÙ DI UN ALTRO

Tra i possibili condizionamenti intrinseci figura una visione parziale del risultato di uno studio clinico (il cosiddetto outcome o esito clinico). Nello studio PROactive¹⁸, che valuta la protezione del pioglitazone rispetto al placebo in 5238 pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare, gli autori concludono che il farmaco riduce, nel loro complesso, mortalità da qualsiasi causa, infarto miocardico e ictus cerebrale. In effetti, il pioglitazone ha prodotto una riduzione di 58 di tali endpoint clinici, ma al suo uso è associato un aumento di 115 eventi di scompenso cardiaco e di altri 221 episodi di edema non attribuibili a scompenso. Il profilo di beneficio-rischio è oltremodo condizionato da questi eventi avversi e il vantaggio è quantomeno dubbio.

MENO TOSSICITÀ DA UN LATO, MENO SICUREZZA DALL'ALTRO

La vicenda degli inibitori della cicloossigenasi-2 (inibitori della Cox-2 o Coxib) è un esempio ancor più complesso di progressiva disillusione circa i meriti a torto lungamente vantati per un'intera classe di farmaci. Questi farmaci sono stati accolti dal plauso generale come i nuovi antiinfiammatori non gastro-tossici. La premessa era basata sul fatto che questi farmaci risparmiavano la Cox-1, che predomina a livello gastrico dove produce prostaglandine protettive, mentre inibiscono selettivamente la Cox-2 che produce alcuni dei mediatori responsabili di segni e sintomi dell'infiammazione. Ma i Coxib hanno progressivamente disatteso le promesse. Dapprima i risultati dello studio Vigor¹⁹ (confronto tra rofecoxib e naproxene su 8076 pazienti con artrite reumatoide) hanno mostrato che, a fronte di una riduzione significativa degli eventi gastroenterici, la probabilità di essere vittime di un evento cardiovascolare è oltre il doppio nei pazienti in trattamento con rofecoxib (rischio relati-

vo 2,38, intervallo di confidenza al 95% 1,39-4,00, $p=0,002$). Questo dato, a lungo trascurato, sarà più tardi confermato anche per altri coxib e imporrà il loro ritiro dal mercato e restrizioni all'uso di altri prodotti della classe.

La stessa novità della ridotta gastrolesività ha sollevato a volte perplessità. Non c'è differenza tra farmaci antinfiammatori non steroidei e Coxib come promotori di danno gastrico se tale effetto tossico è misurato nel lungo termine (12-15 mesi invece di 6)²⁰. Inoltre, il trattamento per sei mesi con omeprazolo più diclofenac si è dimostrato egualmente efficace rispetto al celecoxib nel prevenire la ricorrenza del sanguinamento gastrico²¹.

MAGGIORE TOLLERABILITÀ, MAGGIOR CONSUMO, MENO SICUREZZA

Ma ciò che più conta è che la convinzione di disporre di antinfiammatori meno gastro-tossici ha comportato un aumento dell'utilizzo nella popolazione anziana di questi farmaci (+ 41%), quasi esclusivamente rappresentati dai Coxib, e questo a sua volta ha prodotto un aumento del 10% dei ricoveri per emorragia gastrointestinale²². La novità di una migliore tollerabilità non si è tradotta in maggiore sicurezza.

Ancora una volta, il nuovo non necessariamente innova.

MAGGIORE FACILITÀ D'USO, MA MINORE EFFICACIA E/O SICUREZZA

Il deferiprone è un chelante del ferro utile nelle situazioni di sovraccarico di ferro di origine trasfusione. Somministrabile per via orale, offre indubbi vantaggi rispetto alla deferoxamina, che richiede lunghe infusioni sottocute nei bambini talassemici. Uno studio comparativo tra i due farmaci ha mostrato una pari efficacia²³; ma c'è ancora incertezza riguardo alla capacità del deferiprone di mantenere i livelli epatici di ferro al di sotto della soglia di epatotossicità. Preoccupano inoltre alcuni eventi avversi, quali l'agranulocitosi, che potrebbero limitare l'uso prolungato del deferiprone.

GLI EVENTI AVVERSI CERCATI E QUELLI NON CONSIDERATI

La vicenda dei Coxib più sopra ricordata rappresenta l'esempio tipico di una falsità, che è generata dalla ricerca scrupolosa di alcuni eventi avversi (quelli legati alla presunta ridotta gastro-tossicità dei coxib, appunto) e dalla contemporanea disinvolta disattenzione per altri (quelli legati al rischio trombotico di questi farmaci).

Questa visione strabica della realtà pare abbia causato negli USA 28.000 eventi cardiovascolari gravi a carico del solo Rofecoxib in pochi anni di sua commercializzazione dal 1999 al 2003²⁴.

Ma altri esempi si possono citare: degli antipsicotici di seconda generazione, cosiddetti atipici, con capostipite il risperidone, si è sempre vantata la minore propensione a scatenare effetti extrapiramidali, fastidiosi per i pazienti; ma l'attenzione si è poco concentrata sulla loro propensione a determinare aumento di peso, di rischio di diabete e di conseguente rischio cardiovascolare rispetto agli antipsicotici tipici di prima generazione, come clorpromazina e aloperidolo. Nello studio CATIE²⁵ i pazienti abbandonano meno – e quindi presumibilmente tollerano di più – l'olanzapina di seconda generazione rispetto alla perfenazina, antipsicotico di prima generazione (ma anche rispetto ad altri antipsicotici atipici come il risperidone e la quetiapina); ma il trattamento con olanzapina determina anche un maggior aumento di peso corporeo, di emoglobina glicosilata, di colesterolo e trigliceridi senza alcun apparente vantaggio in termini di efficacia rispetto agli altri farmaci. Considerando che i circa 4 milioni di schizofrenici negli USA, trattati con antipsicotici atipici in luogo di quelli di vecchia generazione, possano aumentare di 4 kg mediamente nell'arco di dieci anni, si è calcolato che ciò produrrebbe un aumento di 92.720 casi di intolleranza al glucosio, 120.760 casi di ipertensione e 24.560 morti²⁶.

Ciò che si pubblica e ciò che non si pubblica

Un dato non divulgato non si conosce; è come non esistesse. La divulgazione scientifica – se selettiva, squilibrata – può rendere falso un dato vero.

Publicando prevalentemente risultati di studi che dimostrano l'efficacia di un nuovo farmaco e nascondendo contemporaneamente i risultati negativi, non si altera nessun dato, ma si modifica il contesto e la sua complessità: in sostanza si altera la realtà. È quello che è successo con una nuova classe di antidepressivi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, i cosiddetti SSRI. Su 42 studi condotti contro placebo, 21 diedero risultati favorevoli, 21 diedero risultati sfavorevoli ai nuovi farmaci. Dei 21 con dati positivi ben 19 vennero pubblicati; dei 21 con dati negativi ne furono pubblicati solo 6²⁷: questo comporta la proiezione al pubblico di un'immagine parziale e non veritiera della realtà.

La dipendenza dell'EMA non si limita a una dipendenza politica. Anche economicamente, l'EMA dipende dall'industria, che garantisce all'Agenzia due terzi del suo budget annuo attraverso le tasse pagate per ottenerne i servizi. L'indipendenza dell'EMA sarebbe meglio salvaguardata se la Commissione Europea si facesse carico interamente dei costi del suo funzionamento, pur sulla base – ovviamente – di fondi creati dalle tasse raccolte dall'industria.

Ciò che si prevede e ciò che si riferisce

Una delle regole nella ricerca della verità è quella di non lasciare al caso la possibilità di giocare un ruolo e di determinare il risultato. Per questo, nel protocollo, si pianifica tutto quanto si può, dalla dimensione del campione agli endpoint, all'analisi dei dati. Non sempre il piano dello studio viene seguito con correttezza nell'analisi. A volte, il risultato mancato su un endpoint può suggerire allo sperimentatore di attirare l'attenzione su un'altra misura di outcome, che ha dato esito migliore. In tal modo si trasforma un fallimento in un successo, un successo probabilmente falso, però. In una revisione di oltre cento studi clinici randomizzati, il confronto tra la pubblicazione dei risultati e il protocollo ha messo in evidenza che circa due terzi degli studi (62%) aveva almeno un endpoint che era stato cambiato, aggiunto o omesso²⁸.

I conflitti di interesse

I conflitti di interesse finanziario e di altra natura possono influenzare le conclusioni degli autori, in particolare l'interpretazione dei risultati degli studi clinici: se e quanto essi sono favorevoli o no al trattamento sperimentale.

Di questo si è più volte avuto riscontro nella realtà: ad esempio, tra i clinical trial sul mieloma multiplo²⁹ e sugli antipsicotici³⁰ quelli che avevano più probabilità di mostrare un vantaggio del trattamento sperimentale erano quelli finanziati dall'industria farmaceutica. Una rassegna che prende in considerazione i trial pubblicati sul *British Medical Journal*, rivista che richiede agli autori di segnalare la fonte di finanziamento dello studio e altri potenziali conflitti di interesse, conclude che – in studi clinici condotti in aree diverse – conflitti di interesse di natura finanziaria erano associati a un esito favorevole per i trattamenti sperimentali.

Lo squilibrio istituzionale

Procedendo in questa direzione centripeta verso i più lontani condizionamenti che influenzano il vero e il falso in medicina, si giunge a un confine ultimo che ingloba e in qualche modo giustifica tutto il resto: **il confine entro cui tutto il resto si gioca è rappresentato dalla dipendenza politica ed economica dell'EMA**. L'Agenzia che decide l'autorizzazione, la revoca e tutto quanto ha a che fare con la politica del farmaco in Europa dipende non già dal Ministero della Salute della Commissione Europea (il DG Sanco).

A differenza di quanto avviene per tutte le agenzie del farmaco a livello dei singoli stati membri dell'Unione, l'EMA dipende dal dicastero dell'industria, il DG Enterprise. Il fatto che neppure la recente revisione della legislazione europea in tema di regolamentazione del mercato dei farmaci³ abbia risolto questa palese stravaganza, suggerisce che essa è proprio voluta e ad ogni costo mantenuta, **forse perché gli interessi economici legati al "prodotto farmaco" sono considerati prevalenti rispetto agli interessi di salute pubblica.**



Conclusioni

La genuinità dell'innovazione in campo farmacologico è minacciata da tanti condizionamenti che ne minano la veridicità. Dall'individuazione dei bisogni che generano le ipotesi all'adozione della metodologia che serve a verificarle, all'interpretazione e alla divulgazione dei risultati, tutto è condizionabile e può essere distratto dall'obiettivo prioritario dell'interesse dei pazienti a quello commerciale delle imprese: legittimo, certo, ma subordinato a quello della salute pubblica.

Si deve esercitare grande attenzione e spirito critico da parte di tutti coloro che comprano, prescrivono e consumano farmaci: i SSN, insomma, i medici e i pazienti. Il falso in questo campo va assolutamente riconosciuto e bandito, perché l'utilizzo di false novità pone a rischio la salute dei pazienti, che potrebbero assumere altri farmaci più efficaci o meno tossici e sperperare risorse che potrebbero essere destinate a rispondere ad altri bisogni reali con trattamenti efficaci. Remunerando e premiando l'assenza di innovazione, si demotiva la ricerca industriale, perché si vanifica l'interesse per la ricerca dell'eccellenza, e si riduce la competitività delle imprese.

Bibliografia

1. National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation: Changing patterns of pharmaceutical innovation. NIHCM Foundation, Washington: 2002.
2. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 475-8.
3. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. *Official Journal L* 136, 30/4/2004;1-33.
4. Joppi R, Bertele' V, Garattini S. Disappointing biotech. *BMJ* 2005; 331: 895-7.
5. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official Journal L* 18: 22/1/2000: pp 1-5.
6. Joppi R, Bertele' V, Garattini S. Orphan drug development is progressing too slowly. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 355-360.
7. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331-7.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
9. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
10. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144: 865-76.
11. Bertele' V, Torri V, Garattini S. Inconclusive messages from equivalence trials in thrombolysis. *Heart* 1999; 81: 675-6.
12. Barbui C, Violante A, Garattini S. Does placebo help establish equivalence in trials of new antidepressants? *European Psychiatry* 2000; 15: 1-6.
13. Garattini S, Bertelé V, Li Bassi L. How can research ethics committees protect patients better? *BMJ* 2003; 326: 1199-201.
14. Margreiter R. European Tacrolimus vs Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002; 359: 741-6.
15. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 503-12.
16. Barbui C, Hotopf M, Garattini S. Fluoxetine dose and outcome in antidepressant drug trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 379-86.
17. Apolone G, Joppi R, Bertelé V, Garattini S. Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures *Br J Cancer* 2005; 93: 504-9.
18. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, on behalf of the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
19. Bombardier C, Laine L, Reicin AD, et al. for the Vigor Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
20. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002; 324: 1287-8.

21. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104-10.
22. Mamdani M, Juurlink DN, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Gastrointestinal bleeding after the introduction of COX 2 inhibitors: ecological study. *BMJ* 2004; 328:1415-6.
23. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28:196-208.
24. Matthew AW, Martinez B. E-mails suggest Merck knew Vioxx's dangers at early stage. *Wall Street Journal* 2004: A1.
25. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-23.
26. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Lakshminarayanan M, Casey DE, Allison DB. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 2001; 101: 277-88.
27. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine—selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; 326: 1171-3.
28. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291: 2457-65.
29. Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, Kuderer NM, Lyman GH. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000;356: 635-8.
30. Wahlbeck K, Adams C. Beyond conflict of interest. Sponsored drug trials show more-favourable outcomes. *BMJ* 1999; 318: 465.