

# Opinioni

## Note sulla ricerca clinica sul farmaco in Italia

Luigi Tavazzi<sup>1</sup>, Silvio Garattini<sup>2</sup>, Pier Mannuccio Mannucci<sup>3</sup>, Giuseppe Remuzzi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, <sup>2</sup>Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano, <sup>3</sup>Centro Emofilia e Trombosi "Angelo Bianchi Bonomi", Milano, <sup>4</sup>Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Bergamo

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (1): 62-67)

© 2006 CEPI Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Ricevuto il 23 settembre 2005.

Per la corrispondenza:

Prof. Luigi Tavazzi

Dipartimento  
di Cardiologia  
IRCCS Policlinico  
San Matteo  
Piazzale Golgi, 2  
27100 Pavia  
E-mail:  
l.tavazzi@smatteo.pv.it

Questo documento sulla ricerca clinica sul farmaco segue una giornata di dibattito, svoltasi a Milano in data 1 ottobre 2004. Proponenti dell'iniziativa erano il gruppo delle aziende farmaceutiche europee coordinato dal Dr. Giacomo Di Nepi e i Proff. Silvio Garattini, Pier Mannuccio Mannucci, Giuseppe Remuzzi, Luigi Tavazzi. Il Dr. Giuliano Buzzetti ha tenuto la regia e l'organizzazione sia della fase preparatoria che dell'incontro.

Due atti rilevanti sono avvenuti subito prima e dopo quell'evento: 1) l'istituzione dell'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA) e 2) la pubblicazione del Decreto del Ministero della Salute riguardante "la sperimentazione clinica dei medicinali condotta ai fini del miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria"<sup>1</sup>. L'impatto che ciò avrà sul futuro della ricerca clinica resta da vedere. Può quindi essere utile un documento che manifesti il pensiero di alcuni ricercatori clinici in proposito, nell'intento di aiutare ad orientare azioni ed eventuali atti normativi ulteriori nelle direzioni più opportune per la migliore ricerca e pratica clinica. In particolare, si intende offrire un'occasione di riflessione sul problema della ricerca sulla terapia farmacologica, che in Italia appare languente, in uno scenario che va configurando il nostro paese come area di consumo di farmaci piuttosto che di produzione di conoscenza terapeutica. Siamo convinti che esistano nel nostro paese cultura e professionalità adeguate perché venga sviluppata una ricerca di buona qualità ma che le condizioni generali politico-organizzative frustrino queste potenzialità.

Scopi di questo documento sono:

- annotare alcuni aspetti rilevanti contestuali, metodologici e operativi di una ricerca clinico-terapeutica efficace "patient-oriented";

- sottolineare alcuni aspetti che appaiono critici nello scenario attuale della ricerca sul farmaco a livello nazionale e internazionale;
- delineare le caratteristiche della ricerca indipendente e il profilo e i confini di una collaborazione con l'industria eticamente e operativamente accettabile sia dai ricercatori che dai partner industriali.

Non sono tra gli scopi di questo documento approfondimenti metodologici, né analisi critiche dei problemi della ricerca in generale e dell'etica medica, anche se queste aree del sapere e dell'agire sono rilevanti per la ricerca terapeutica. Ciò che si intende proporre ha prevalente carattere pragmatico. Viene recepito e, comunque, interamente condiviso il documento del Gruppo 2003 "Per una rinascita della ricerca scientifica in Italia"<sup>2</sup>, i cui principi si ritengono applicabili anche al settore di ricerca di cui questo documento si occupa.

### Quale ricerca?

La ricerca clinico-terapeutica ha come finalità lo sviluppo della conoscenza riguardo ai processi che alterano lo stato di salute dell'uomo e alle condizioni e agli interventi appropriati per prevenirli o controllarli. Si possono grosso modo distinguere diversi orientamenti di ricerca clinica: "basic-oriented" (se indotta da ipotesi derivanti direttamente dalla ricerca di base), "disease-oriented" (se indotta da ipotesi generate da aspetti fisiopatologici irrisolti), "patient-oriented" (se indotta da problemi emergenti dalla diretta osservazione dei pazienti). Quest'ultima può essere di intervento e osservazionale. La ricerca di interesse qui è prevalentemente la ricerca "patient-oriented".

## Contesto e metodologie

Insieme ai classici studi di intervento (efficacia-sicurezza) e interpretativi di fisiopatologia, la ricerca “patient-oriented” richiede una sistematica analisi di contesto che la orienti e ne verifichi i risultati. Ci riferiamo in particolare all’uso complementare di diversi metodi di ricerca osservazionale (larghi e brevi flash su problemi clinici, “surveys” per verificare e dimensionare i bisogni, registri di lungo termine per evidenziare la dinamica di problemi sanitari, studi di appropriatezza, di outcome, di costo/utilità). Vari elementi sono rilevanti per contestualizzare la ricerca farmacologica. Tra gli altri:

- monitoraggio epidemiologico e analisi continuative dei bisogni clinici e del loro mutare nel tempo in determinate aree di interesse (paese, regioni, ecc.);
- misure di aderenza della comunità medica alle linee guida (prescrizione appropriata dei farmaci) come verifica della loro incorporazione e praticabilità;
- misure di impatto (clinico ed economico) delle strategie terapeutiche adottate in risposta ai bisogni.

Riguardo ai ricercatori e ai metodi, servono in particolare:

- ricerche per individuare e verificare strumenti e metodologie di misura per le diverse situazioni cliniche di interesse (emergenza, acuzie, cronicità, prevenzione);
- l’attivazione di meccanismi che inducano larghe partecipazioni alla ricerca di operatori della salute (intere aree professionali come medici specialisti, medici di medicina generale, infermieri) e altrettanto diffuse incorporazioni delle metodologie necessarie per garantire qualità e credibilità alle informazioni.

Servono inoltre organi pensanti, al servizio della comunità, che individuino aree di ricerca e metodi appropriati per esplorarle quali:

- Task Force di esperti che facciano periodicamente il punto su stato e prospettive di sviluppo delle conoscenze su aree specifiche di interesse per la salute pubblica. Coordinatore potrebbe essere il Ministero della Salute;
- tavoli permanenti per aree disciplinari che includano esperti clinici (da Società Medico-Scientifiche, Istituto Superiore di Sanità, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Università, Enti di Ricerca), l’AIFA e rappresentanti aziendali per discutere e condividere le aree di interesse primario per la ricerca clinico-terapeutica e verificare i risultati delle iniziative intraprese (inclusa la disponibilità di nuovi farmaci, di nuove indicazioni, l’uso e l’efficacia di vecchi farmaci in nuovi contesti). L’AIFA dovrebbe essere il coordinatore/propulsore naturale di questa attività.

## Ricerca indipendente e aziendale

Vari soggetti sono interessati alla ricerca clinico-terapeutica e le risorse per attuarla possono derivare da sorgenti diverse. Principalmente: 1) erogatori istituzionali; 2) erogatori privati “no-profit” (Fondazioni, Charities,

ecc.); 3) erogatori “for-profit” (aziende). La fonte può condizionare le caratteristiche della ricerca e l’uso dei risultati. Discussioni e polemiche su questo aspetto chiave di sanità pubblica appaiono ogni giorno sulla stampa scientifica e laica<sup>3,4</sup>.

### *Ricerca indipendente*

Per “indipendente” si intende l’attività di ricerca che riconosce come responsabili soggetti non appartenenti al mondo imprenditoriale ed è finalizzata alla produzione di conoscenza non legata ad alcuna specifica prospettiva di ritorno economico. È indipendente quindi la ricerca condotta da ricercatori appartenenti alla comunità medico-scientifica con risorse pubbliche o private “no-profit”.

Può essere considerata come indipendente anche la ricerca clinica condotta con risorse erogate da imprenditori privati, che quindi aspettano un ritorno economico dall’uso dei risultati della ricerca, a condizione che i ricercatori siano interamente responsabili della conduzione degli studi, siano proprietari o co-proprietari dei risultati senza vincoli per usarli e il committente non abbia alcun potere riguardo alla conduzione (quindi all’eventuale interruzione) dello studio. In sintesi, il committente aziendale condivide una domanda scientifica con membri della comunità medico-scientifica e li delega ad intraprendere uno studio per ottenere la risposta. La serie di studi GISSI e molti studi osservazionali condotti in area cardiovascolare in Italia nell’ultimo ventennio, per lo più ad opera dell’ANMCO, appartengono a questa categoria. Ma sia a livello nazionale che internazionale sono una rarità.

In Italia e in molti altri paesi, nei quali le risorse pubbliche per la ricerca clinica sono scarse o nulle, le iniziative e i finanziamenti da parte di aziende costituiscono la pressoché unica risorsa consistente per l’effettuazione della ricerca clinica e i criteri di “indipendenza” degli studi spesso non corrispondono a quelli esposti sopra. Questo scenario non è soddisfacente per almeno due ragioni fondamentali: 1) la gestione della ricerca e la diffusione dei suoi risultati non è indipendente dai finanziatori, quindi può non essere neutrale, 2) la ricerca clinica di intervento non è motivata dai bisogni clinici ma dagli interessi aziendali, necessariamente orientati al profitto e quindi non necessariamente coerenti con finalità di salute pubblica.

Esistono tipi di ricerca che non saranno mai o molto improbabilmente condotti con finanziamenti aziendali. Tra questi: ricerche farmacologiche per malattie rare, tropicali, pediatriche o per donne in gravidanza, verifiche di utilità di farmaci consolidati in rapporto ai nuovi profili farmacologici, studi comparativi (anziché contro placebo) per verifiche non di equivalenza ma di superiorità tra farmaci delle stesse classi o di classi analoghe<sup>5</sup>. È indispensabile quindi che vengano messe a disposizione della comunità medico-scientifica risorse pubbliche per la ricerca clinica. L’AIFA potrebbe (dovrebbe) essere l’erogatore principale.

### **Ricerca aziendale**

Comunque, poiché di fatto le aziende producono farmaci e questi devono essere sperimentati in clinica è opportuno incentivare e orientare al meglio la ricerca condotta con risorse aziendali. Se è vero che solo un terzo dei nuovi farmaci prodotti dall'industria genera risorse che compensino le spese<sup>6</sup> e che – secondo le stime di Bain and Company – l'investimento medio per lanciare un farmaco di successo può giungere a 1.7 miliardi di dollari (dati 2002) e il ritorno può aggirarsi sul 5%<sup>7</sup>, sembra che un migliore orientamento nella produzione e nella gestione dei farmaci possa essere utile a tutti. L'obiettivo centrale è quello di favorire la ricerca che pur rispettando i criteri di imprenditorialità risponda a effettivi bisogni clinici. L'AIFA potrebbe intervenire efficacemente in questo contesto nel formulare giudizi di rilevanza per la pratica clinica insieme a valutazioni di correttezza metodologica su ricerche o progetti che riguardino lo sviluppo di farmaci, che vengano preliminarmente posti alla sua attenzione. Per ricerche di questo tipo e per i prodotti che ne derivino (quindi di interesse per il miglioramento della pratica clinica) potrebbero essere adottate, e in parte già lo sono<sup>1</sup>, misure di:

- detassazione di investimenti dedicati,
- semplificazioni burocratiche, amministrative ed assicurative delle ricerche,
- accelerazione della registrazione e immissione in commercio di prodotti giudicati innovativi,
- per alcuni di questi, giudicati di particolare rilevanza per la salute pubblica, rimborso con "premium price" remunerativo vincolando, quando è il caso, le aziende proprietarie all'esecuzione di trial comparativi per la determinazione quantitativa del valore aggiunto entro un periodo prefissato (in accordo con l'AIFA).

### **Prassi continuativa di verifica del beneficio incrementale e della sicurezza dei farmaci**

Esistono, tra gli altri, tre punti critici nella valorizzazione clinica dei farmaci, sotto il profilo sia dell'efficacia incrementale in rapporto al resto della terapia disponibile, che della sicurezza:

- l'approvazione per l'uso clinico di un farmaco non può avvenire solo a seguito di comparazioni con ogni altro farmaco in qualche misura paragonabile e/o dopo un'esperienza clinica così allargata da garantire la non esistenza di effetti indesiderati rari, anche se rilevanti. È quindi da attendersi che eventi sfavorevoli imprevedibili possano manifestarsi o essere percepiti dopo l'autorizzazione all'uso di un farmaco;
- quando per un farmaco cessa l'interesse commerciale (ad esempio per scadenza del brevetto) anche il monitoraggio di sicurezza può affievolirsi fino a sostanzialmente annullarsi;
- l'efficacia di un farmaco testato in un determinato

contesto terapeutico può ridursi fino ad annullarsi quando nuovi farmaci, anche di classi diverse, entrano nella prassi clinica.

Queste considerazioni suggeriscono l'opportunità di:

- dotare il sistema sanitario di strutture di farmacovigilanza che possano intervenire in modo autonomo qualora vengano evidenziati effetti inattesi dei farmaci che pongano a rischio gli utenti (sia le aziende che l'organo regolatorio approvante possono non essere neutrali nelle decisioni). È necessario inoltre incentivare la segnalazione degli effetti indesiderati o tossici dei farmaci che oggi viene stimata attorno all'1% dei casi reali. Iniziative in proposito sono state adottate in alcuni paesi. In Inghilterra il Prescription-Event Monitoring System monitorizza le prime 10 000 prescrizioni di nuovi farmaci riguardo ad eventi avversi, in Giappone un procedimento simile viene condotto nei primi 6 mesi dopo l'autorizzazione di un farmaco<sup>7</sup>. Sono soluzioni parziali. È necessaria la ricerca proattiva (non solo passiva attesa di segnalazioni volontarie) per una verifica continuativa della sicurezza dei farmaci;

- impostare un programma sistematico di verifica dell'efficacia dei farmaci quando muti sostanzialmente il contesto in cui vengono usati in rapporto a quello in cui sono stati sperimentati. Il carico economico potrebbe essere distribuito tra risorse pubbliche e private, queste interessate al mantenimento dei prezzi dei loro farmaci se il vantaggio terapeutico viene confermato, il finanziatore pubblico a non continuare a erogare risorse per un farmaco divenuto inutile;

- studiare modalità omogenee di raccolta dei dati clinici di routine che consentano verifiche di efficacia/sicurezza di farmaci analoghi mediante ricerche osservazionali, di costo relativamente basso e aderenti alla pratica clinica reale, senza attendere vanamente enormi trial comparativi che nessuno farà<sup>8</sup>.

### **Aspetti specifici**

Esistono e sono ampiamente dibattuti nella comunità medico-scientifica alcuni problemi di impostazione e di metodologia della ricerca clinica. Alcuni di questi verranno toccati di seguito. Non ci si addentrerà in aspetti metodologici, che non sono tra gli obiettivi di questo documento, ma verranno offerti pareri motivati come contributo allo sviluppo della ricerca collaborativa nel nostro paese.

#### **Studi di popolazione o studi "selettivi"?**

Uno degli aspetti dibattuti riguarda i megatrial cosiddetti "all comers" che tendono ad includere l'universo dei pazienti di interesse, con la minore selezione possibile (compatibilmente con la sicurezza dei pazienti arruolabili). Lo scopo è di ottenere risultati applicabili alla maggior parte dei pazienti affetti dalla patologia di interesse, partendo dall'assunzione che in malattie complesse le conoscenze limitate disponibili non con-

sentirebbero comunque di operare delle selezioni applicabili nella pratica clinica. La conseguenza è che, in rapporto ai risultati dei trial, tutti i pazienti vengono trattati con gli stessi farmaci e con gli stessi dosaggi target, o nessuno viene trattato in caso di risultati negativi, pur essendo evidenti differenze rilevanti tra un paziente e l'altro. Quando i farmaci in questione non hanno effetti evidenti e misurabili sui sintomi (tipicamente i farmaci usati in prevenzione), l'affidamento ai risultati dei trial è ancora più esclusivo. Per queste e altre ragioni, alcuni ritengono che sarebbe appropriato condurre una ricerca clinico-terapeutica su popolazioni selezionate e ben caratterizzate per comprendere meglio se, in chi e perché un farmaco agisce.

I firmatari di questo documento ritengono che, benché la ricerca fisiopatologica sia essenziale, i trial su grandi numeri lo siano altrettanto, in particolare in situazioni specifiche. Ad esempio quando la malattia è diffusa, il beneficio atteso è moderato, occorrono dati robusti di mortalità-morbilità e/o i centri arruolanti dovrebbero rappresentare realtà sanitarie (organizzativamente) diverse e diverse etnie/culture (anche riguardo alla sicurezza).

Va considerato anche che gli enti regolatori richiedono prove certe di efficacia e sicurezza ottenute in trial con campioni di numerosità appropriata e che le Società Medico-Scientifiche formulano le loro raccomandazioni in base agli stessi criteri. Tuttavia il problema dell'identificazione dei "responders" si pone in modo ineludibile, sia per non esporre a rischi inutili i "non responders" sia per limitare la moltiplicazione dei farmaci prescritti con le ovvie implicazioni negative sia in termini di compliance che di costi. Una soluzione ragionevole è che il disegno dei trial includa: a) sottogruppi ben caratterizzati di pazienti, definiti *a priori* e dimensionati in modo appropriato per analisi statistiche ragionevolmente fondate, b) sottostudi finalizzati a rispondere a quesiti fisiopatologici che consentano di inquadrare in modo razionale i risultati, e auspicabilmente identificare i "responders". Ciò non è sempre previsto né desiderato dalle aziende finanziatrici, ma andrebbe posto come condizione necessaria da enti regolatori e comunità medico-scientifiche.

#### **Studi di "superiorità" o di "beneficio incrementale" verso studi di "non inferiorità" o di "equivalenza"**

Un aspetto specifico della ricerca clinica che è divenuto vieppiù rilevante negli ultimi anni riguarda i concetti di ricerca "incrementale" o di "superiorità" verso studi di "non inferiorità" o di "equivalenza". Il rationale della ricerca incrementale o di superiorità è di testare nuovi strumenti terapeutici se esistono ragioni per ipotizzare che questi saranno preferibili a quelli esistenti in termini di efficacia, di sicurezza, di praticabilità o di costi. La ricerca di "non inferiorità" riconosce come razionale la possibilità di valutare uno strumento diagnostico e/o terapeutico anche se non esistono motivi per ritenere che sia superiore a quelli esistenti, ma per te-

stare l'ipotesi che il nuovo prodotto sia "equivalente" o "non inferiore" (concetti un po' diversi). Lo studio può essere motivato dalla prospettiva che un prodotto non inferiore per efficacia/sicurezza possa essere usato di più o più facilmente perché più praticabile o meno costoso. Altre volte non esiste una motivazione diversa dall'aspirazione di un'azienda a possedere un farmaco di potenziale largo impiego e proporzionale ritorno economico senza benefici aggiuntivi per la comunità.

Il problema metodologico, etico ed economico della non inferiorità è strettamente legato al problema non risolto, e probabilmente irrisolvibile con regole generali, dell'effetto di classe in rapporto all'effetto individuale dei farmaci appartenenti ad una stessa classe. La comparazione diretta di farmaci della stessa classe è auspicabile, ma metodologicamente difficile (tra gli altri, per il problema dell'equivalenza dei dosaggi) e costoso. Trial recenti di comparazione diretta tra betablocanti (COMET)<sup>9</sup> e statine (PROVE IT-TIMI22)<sup>10</sup> hanno dato risultati di non equivalenza di effetto dei farmaci testati, ma hanno sollevato vivaci discussioni metodologiche. Esiste inoltre il problema chiave della definizione di "non inferiorità". Un farmaco è inferiore quando nel gruppo trattato la mortalità appare più alta in un range del 5, 20 e 30%<sup>11</sup>.

I risultati di trial comparativi tra farmaci della medesima classe possono avere gigantesche implicazioni economiche e la discussione rischia di non mantenersi neutrale. Il moltiplicarsi dei trial di non inferiorità desta preoccupazione anche perché quanto più marginale è il beneficio atteso, tanto più numerose devono essere le popolazioni studiate e quindi tanto più elevati sono i costi. Il progressivo incremento dei costi della ricerca, e conseguentemente dei farmaci, sta rendendo il costo sanitario insostenibile per molti paesi<sup>12</sup>. Tutto ciò merita un'analisi attenta e una presa di posizione da parte della comunità medico-scientifica e degli organi pubblici responsabili. È nostra convinzione comunque che in termini di salute pubblica ogni nuovo farmaco dovrebbe essere prodotto e testato con l'obiettivo di ottenere un beneficio incrementale in rapporto agli esistenti in termini di efficacia, sicurezza, somministrabilità o costo. E quindi che il comparatore dovrebbe essere il farmaco più efficace disponibile e non il placebo, "on top" della terapia ottimizzata disponibile.

#### **Endpoint surrogati ed endpoint combinati**

Un problema metodologico critico della ricerca clinica riguarda la scelta degli endpoint, cioè i parametri di misura di efficacia e sicurezza. In particolare è dibattuto l'uso di endpoint surrogati o intermedi anziché dei dati di mortalità-morbilità come prove definitive di efficacia; e l'uso di endpoint combinati che includono in un'unica misura eventi e parametri clinici strumentali diversi. Entrambi sono motivati dal desiderio di contrarre tempi e dimensioni (quindi costi) degli studi. Esiste una larga letteratura su questi problemi, che non intendiamo svolgere qui.

Ci limitiamo a segnalare che errori gravi, concettuali e comportamentali, sono stati indotti dall'uso non critico di endpoint surrogati come prove finali di efficacia. In ogni caso, un endpoint surrogato può essere considerato un indicatore valido di efficacia se è non solo correlato con l'outcome clinico ma spiega una larga parte dell'effetto clinico del farmaco, il che supporta il fatto che la variabile scelta come endpoint riflette realmente il processo di malattia. Rimane poi da risolvere il problema della sicurezza.

L'uso degli endpoint combinati è una prassi largamente adottata negli studi clinici<sup>13</sup>. Qui il problema è concettualmente semplice e praticamente difficile. I componenti dell'endpoint combinato dovrebbero essere di peso clinico non eccessivamente diverso, plausibilmente legati all'effetto atteso del farmaco, non ridondanti né competitivi. Senza entrare in dettagli tecnici, il problema critico di solito è il primo. Un esempio tipico è l'endpoint combinato morte + infarto non fatale + angina pectoris largamente utilizzato in studi sulla cardiopatia ischemica. Morte e angina hanno significato e peso clinico ben diverso e un farmaco può influire su un endpoint e non sull'altro o viceversa. Inoltre usualmente è grossolanamente sbilanciata la numerosità dei componenti dell'endpoint combinato, essendo l'angina la componente dominante che di fatto finisce per essere il fattore che condiziona il risultato dell'analisi statistica. Occorre quindi competenza e capacità critica per scegliere endpoint combinati appropriati nel disegnare i trial e per analizzarne ed eventualmente adottarne i risultati. La risposta alla domanda se un farmaco è efficace deve specificare anche "su cosa" è efficace, e la risposta passa attraverso gli endpoint scelti.

### **Il problema dei tempi e del dosaggio**

A seguito della lievitazione dei costi della ricerca clinica, della contrazione dei tempi entro i quali una molecola originale viene riprodotta con caratteristiche funzionali simili da aziende concorrenti, e della riduzione temporale della validità dei brevetti, è divenuta molto forte la pressione per la rapida immissione in commercio di nuovi farmaci. Il tempo ne è l'elemento critico. Di conseguenza aumenta la tendenza a ridurre tempi e dimensioni della ricerca clinica di fase 2 per affrontare al più presto la valutazione di efficacia/sicurezza con trial randomizzati di mortalità-morbilità (o, peggio, con endpoint surrogati) che consentano di ottenere l'autorizzazione all'uso clinico dagli organi regolatori. Questa tendenza è pericolosa. Il rischio è di ridurre la conoscenza meccanicistica del farmaco e di ottenere informazioni approssimative sul rapporto dosi/effetti clinici, con la conseguente difficoltà ad identificare i "responders" e rischio di esporre i pazienti ad effetti non adeguatamente valutati prima degli studi pivotali. Conferma la rilevanza degli studi in fase 2 l'osservazione che la maggior parte dei 12 farmaci avviati alla sperimentazione e poi ritirati cadono proprio durante

gli studi di fase 2<sup>7</sup>. Da qui la necessità di percorsi di ricerca preliminari agli studi di mortalità-morbilità e della massima collaborazione tra industria e clinici anche attraverso gli enti regolatori, per non sprecare risorse ma nel contempo effettuare le ricerche necessarie.

Il problema del dosaggio dei nuovi farmaci è critico, ed è molto difficile. L'obiettivo è ovviamente di ottenere il migliore rapporto beneficio/rischio. La difficoltà consiste nella molteplicità degli effetti desiderati e indesiderati da valutare e dalla frequenza molto diversa con la quale si possono manifestare a livello clinico. Comunque gli studi di "dose-finding" sono essenziali. Sembrano potenzialmente utili analisi *post-hoc* in trial nei quali consistenti sottogruppi non abbiano raggiunto la dose target al fine di valutare le motivazioni e le conseguenze.

### **Farmacogenetica**

La ricerca clinica deve tendere all'individuazione sempre più precisa dei soggetti sensibili a una determinata terapia sia in termini di beneficio clinico che di rischio. Una via che dovrà essere percorsa sistematicamente in questa direzione riguarda la farmacogenetica. Le conoscenze di farmacogenetica sono largamente incomplete e poco diffuse. Tuttavia sono oggi conosciuti oltre 1 400 000 polimorfismi e l'elenco è destinato ad allungarsi. I polimorfismi dei target recettoriali e dei componenti delle vie metaboliche attivate dai farmaci possono differenziare, anche in modo rilevante, le risposte biologiche ai farmaci in soggetti diversi. È importante che questa area di ricerca venga sistematizzata valutando prospetticamente efficacia e sicurezza dei farmaci in genotipi definiti di consumatori. È possibile che questo non incontri il favore delle aziende finanziatrici la ricerca clinica, nel timore di una riduzione della platea degli utenti. Per questo gli enti regolatori dovrebbero prendere posizioni anche cogenti in questa area di ricerca.

Sarebbe opportuno:

- una caratterizzazione genetica delle vie biologiche attraverso le quali un farmaco agisce e viene metabolizzato;
- la genotipizzazione sistematica di aspetti rilevanti (se individuati e ragionevolmente limitati) per gli effetti del farmaco in pazienti arruolati in trial clinici, o quantomeno l'archiviazione del sangue per analisi successive;
- sottoanalisi fisiopatologiche e di outcome per gruppi geneticamente omogenei.

Anche l'industria potrebbe avere alcuni vantaggi dallo sviluppo di questo tipo di conoscenza:

- l'identificazione rapida del target terapeutico e dei "responders" (risparmio di tempo);
- evitare il rischio di risultati neutri o non convincenti per la diluizione dei "responders" tra i "non responders";
- la realizzazione di farmaci per gruppi genetici definiti, con la valorizzazione anche di nicchie ad alta efficacia;
- sviluppo di imprenditoria biotech dedicata.

## Bibliografia

1. Decreto Legislativo del 24 giugno 2003, n. 211 del Ministero della Salute. Prescrizioni e condizioni di carattere generale relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria. Gazzetta Ufficiale n. 184 del 9 agosto 2003.
2. Il Gruppo 2003. Il futuro della ricerca in Italia. [www.laricercainitalia-gruppo2003.org](http://www.laricercainitalia-gruppo2003.org)
3. Avorn J. Torcetrapib and atorvastatin. Should marketing drive the research agenda? *N Engl J Med* 2005; 352: 2573-6.
4. Waxman HA. The lessons of Vioxx. Drug safety and sales. *N Engl J Med* 2005; 352: 2576-8.
5. Remuzzi G, Schieppati A, Boissel JP, Garattini S, Horton R. Independent clinical research in Europe. *Lancet* 2004; 364: 1723-6.
6. Grabowski H, Vernon J, DiMasi JA. Returns on research and development for 1990s new drug introductions. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (Suppl 3): 11-29.
7. Oberholzer-Gee F, Inamdar SN. Merck's recall of rofecoxib - a strategic perspective. *N Engl J Med* 2004; 351: 2147-9.
8. Califf RM. Issues facing clinical trials of the future. *J Intern Med* 2003; 254: 426-33.
9. Poole-Wilson P, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
11. Moher D, Dulberg CS, Wells G. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA* 1994; 272: 122-4.
12. Xu K, Evans D, Kawabata K, Zeramdini R, Klavus J, Murray CJ. Household catastrophic health expenditure: a multi-country analysis. *Lancet* 2003; 362: 111-7.
13. Montori V, Permyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005; 330: 594-6.