

LA RICERCA INDIPENDENTE? UN'OCCASIONE MANCATA

Dopo anni di silenzio l'Aifa pubblica la graduatoria del bando 2012 per gli studi no-profit e annuncia quello del 2016. Intanto la Fondazione Gimbe documenta sprechi milionari e criticità di un sistema che tuttavia resta fondamentale, come spiega Silvio Garattini, per il nostro Servizio sanitario nazionale

■ **Cristina Tognaccini**
AboutPharma and Medical Devices
ctognaccini@aboutpharma.com

Oltre 9,5 milioni di euro sono i fondi destinati alla ricerca indipendente dall'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) andati sprecati tra il 2005 e il 2009. E potenzialmente altri 4,6 milioni di euro potrebbero essere tali. Questi i risultati di uno studio condotto dalla Fondazione Gimbe (Gruppo italiano per la medicina basata sulle evidenze) in collaborazione con la stessa Agenzia, che di recente ha suscitato non poche polemiche da parte dei ricercatori italiani. Lo scorso aprile, infatti, sulle pagine di Sanità24 è comparso un articolo a firma di Carlo Tomino, dell'Ircs San Raffaele di Roma e Giuseppe Traversa, primo ricercatore dell'Istituto superiore di sanità, sotto la cui gestione sono state rilevate le criticità mostrate dalla ricerca Gimbe, seguito subito dopo dalla risposta di Nino Cartabellotta presidente della Fondazione. Lo studio Gimbe-Aifa, indipendente e autofinanziato, in sostanza ha valutato lo stato dei 207 progetti di ricerca no-profit, rivolti ad aree marginali o di scarso interesse commerciale, finanziati dall'ente regolatorio italiano tra il 2005 e il 2009 con un fondo apposito. Fondo, previsto dalla legge istitutiva dell'Agenzia e costituito dal contributo del 5% delle spese promozionali versato dalle aziende. In particolare Corrado Iacono del Comitato Etico Bologna-Imola che ha condotto la ricerca, ha esaminato lo status di registrazione nella piattaforma dell'Organizzazione mondiale della Sanità (Oms), il gap temporale tra approvazione del grant e avvio dello studio, lo stato del-

lo studio (mai avviato, interrotto, in corso, concluso) e lo status di pubblicazione per esteso dei risultati (con espressa esclusione di meeting abstract e pubblicazioni relative al protocollo). Ne è emerso che solo il 25% degli studi è stato inserito in registri a pubblico accesso; il gap temporale tra l'approvazione del grant da parte dell'Aifa e l'avvio degli studi è stato in media di 515 giorni; tre studi (2%) non sono mai stati avviati, 36 (17%) sono ancora in corso, 44 (21%) sono stati interrotti e 124 (60%) sono conclusi. Le motivazioni principali dell'interruzione dei trial (il cui spreco in termini economici corrisponde a 9,5 milioni di euro come detto in precedenza) sono stati: reclutamento insufficiente, default contrattuale, indisponibilità di farmaco o placebo, problematiche nell'attivazione dei centri e obsolescenza del quesito di ricerca. Inoltre 22 degli studi conclusi (di cui oltre la metà da oltre 24 mesi) non sono ancora stati pubblicati generando potenzialmente altri 4,6 milioni di sprechi. "Tengo a sottolineare che lo studio Gimbe-Aifa non ha mai messo in discussione la necessità e l'importanza del programma" spiega Cartabellotta. "Né aveva tra i suoi obiettivi quello di additarlo come esempio di spreco. L'unico scopo era fornire utili suggerimenti sul modus operandi al momento della ripresa del programma. Viste le numerose polemiche emerse dopo la pubblicazione dei risultati preliminari, vorrei precisare che la definizione di spreco identifica, rispetto al finanziamento erogato, l'assenza di risultati per la comunità scientifica, conseguente sia all'interruzione degli studi, sia alla man-

cata pubblicazione degli studi completati, indipendentemente dal risultato".

Secondo quanto riportato dalla campagna Lancet-Reward (REduce research Waste And Reward Diligence) – a cui la Fondazione Gimbe aderisce e si è ispirata per la realizzazione dello studio – la maggior parte delle risorse investite in ricerca – stimate secondo i ricercatori nell'85% dei finanziamenti – andrebbero sprecate perché questa non migliora l'assistenza sanitaria né la salute delle popolazioni. Il sistema attuale, secondo gli studiosi, genera ingenti sprechi a cinque livelli: definizione delle priorità, metodologie di pianificazione, conduzione e analisi statistica, processo di gestione e regolamentazione, accessibilità e utilizzabilità dei risultati. "Tutto questo anche quando vengono rispettate le norme di buona pratica clinica che sono sì necessarie, ma non sufficienti" sottolinea Cartabellotta. "Da questo punto di vista il programma di ricerca indipendente Aifa rappresenta un modello virtuoso, che ha permesso ai ricercatori italiani di pubblicare 'pietre miliari' della ricerca, ma questo non significa che non ci siano margini di miglioramento, come dimostrato dal nostro studio".

I risultati dello studio Gimbe-Aifa fanno pensare che il sistema messo in piedi dall'ente regolatorio italiano per sostenere la ricerca indipendente possa essere ancora migliorato, a partire dalla fase di selezione dei progetti sino alla pubblicazione dei risultati. "I dati preliminari della nostra ricerca – continua Cartabellotta – dimostrano che oltre a migliorare i criteri per la definizione delle priorità della ricerca

no-profit, in particolare rendendo obbligatoria una revisione sistematica delle evidenze disponibili per giustificare la necessità dello studio, occorre riformulare le regole sia per erogare le tranche di finanziamento, sia per recuperare le risorse nel caso di studi interrotti. Inoltre, è necessario semplificare le procedure di approvazione etica e quelle amministrative al fine di ridurre il gap temporale tra approvazione del grant e avvio dello studio. È indispensabile poi rendere obbligatorie a livello contrattuale sia la registrazione degli studi in registri a pubblico accesso, sia l'accessibilità anche ai dati grezzi, tramite pubblicazione o inserimento dei clinical study reports nei registri".

Insomma in parte un'occasione sprecata per la ricerca indipendente italiana che di certo non naviga in buone acque tra bandi bloccati e finanziamenti in calo. La graduatoria del bando relativo all'anno 2012, infatti, è stata pubblicata solo lo scorso marzo mentre quello precedente risaliva al 2009. I fondi Aifa destinati alla ricerca no-profit sono calati drasticamente, passando dai circa 35 milioni di euro del 2005 a meno di 10 nel 2009, secondo i dati Gimbe, per tornare sopra i 12 con il bando del 2012. A questo proposito Sandra Petraglia direttore dell'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica dell'Aifa ha spiegato che "la percentuale e le modalità di ripartizione del fondo non sono cambiate negli anni e la quota totale dipende dalle spese promozionali donate delle aziende. Va de sé che se tale importo diminuisce, diminuisce anche la quota a disposizione della ricerca indipendente Aifa". Insomma se la ricerca indipendente nel nostro Paese è rimasta a un punto morto per diversi anni, sarebbe colpa delle aziende che hanno smesso o ridotto i fondi destinati a questa attività. Di conseguenza è calato anche il numero degli studi senza scopo di lucro, diminuiti del 38% tra il 2008 e il 2012. Lo stesso presidente dell'Aifa Mario Melazzini ha affermato come l'approvazione della graduatoria del bando 2012 – seguita dopo l'estate dall'uscita del bando 2016 – dia il via al rilancio del sistema della ricerca indipendente in Italia, ma segni anche la necessità di mettere paletti precisi sull'erogazione dei finanziamenti, sui tempi di avvio degli studi, sulla loro conduzione e la pubblicazione dei risultati. "Il mancato rispetto di questi

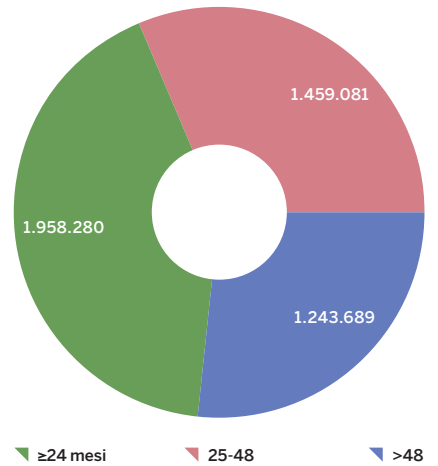
vincoli comporterà contrariamente al passato – dice Melazzini – la restituzione dei fondi assegnati, perché non possiamo permetterci di sprecare nemmeno un singolo centesimo".

Ma di ricerca indipendente non si può fare a meno e anzi il bisogno cresce con l'aumentare dell'età media delle popolazioni, delle patologie croniche e del moltiplicarsi dei trattamenti disponibili, sempre più costosi. A sottolinearlo ancora una volta è Silvio Garattini, direttore dell'Istituto di ricerche farmacologiche Irccs Mario Negri di Milano durante un convegno sui farmaci essenziali, promosso dall'Università degli Studi di Milano in collaborazione con l'Oms, svoltosi a Milano a fine aprile. "La ricerca senza scopo di lucro permette di arrivare a dati oggettivi, nati dal bisogno di rispondere alle necessità dei pazienti. Domande che altrimenti rimarrebbero insoddisfatte perché poco attraenti per l'industria farmaceutica. Come lo sviluppo di medicinali per le malattie rare che riguardano un numero limitato di pazienti; lo studio dei farmaci nelle popolazioni più fragili, o nella real life, che ha condizioni differenti rispetto gli studi clinici controllati; l'ottimizzazione dei tempi e delle dosi di somministrazione; le politerapie e le interazioni tra farmaci; o ancora gli studi comparativi di efficacia che servono a dimostrare la supremazia di un trattamento rispetto alla classe di farmaci con le stesse indicazioni terapeutiche, che di certo le società farmaceutiche non hanno interesse a condurre. In questo senso la ricerca no-profit rappresenta anche la miglior miglior forma di spending review se può dimostrare che un trattamento costoso non ha differenze rispetto a uno più economico". Dato che va a vantaggio sia dei Paesi sviluppati, dove i prodotti sempre più costosi stanno mettendo a dura prova i sistemi sanitari, che di quelli più poveri dove questo tipo di studi può rappresentare la chiave di accesso ai farmaci essenziali. "Dovremmo utilizzare solo i medicinali migliori dal punto di vista costo beneficio" spiega Garattini. "Se ci fossero pochi farmaci a basso costo sarebbero più accessibili per tutti, ma per identificarli servono studi no-profit".

Di fatto i clinical trial senza scopo di lucro, secondo il professore, presentano meno bias nei protocolli legati agli interessi commer-

Gli sprechi potenziali

€ 4.661.049 erogati al 16/01/2016 agli studi conclusi non pubblicati



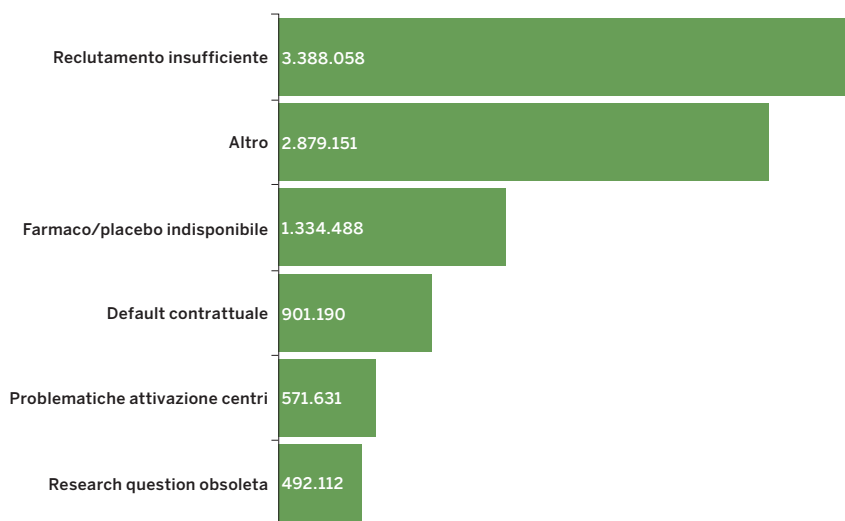
*dalla data fine contratto, inclusa proroga

Fonte: Fondazione Gimbe, 2016

ciali: come l'uso del placebo quando esiste già un farmaco efficace, gli studi di non inferiorità, o ancora il riferimento a endpoint surrogati e la pubblicazione solo dei dati "positivi". A questo proposito si apre un altro importante capitolo sulla trasparenza, la condivisione e la pubblicazione di tutti i dati degli studi clinici, obiettivo che può essere totalmente raggiunto solo con la ricerca no-profit. Insomma, stando a Garattini, i trial indipendenti dovrebbero essere parte essenziale del Servizio sanitario nazionale, disporre di procedure amministrative e approvazioni dei comitati etici più rapide e ricevere almeno l'1% dei fondi destinati alla sanità. Non solo, sarebbe anche opportuno che la legislazione europea oltre a qualità e sicurezza mettesse in conto di stimare anche il valore terapeutico aggiunto nella valutazione di un nuovo medicinale e chiedesse almeno uno studio clinico indipendente per ottenerne l'approvazione. Nulla da dire insomma sull'importanza della ricerca no-profit e dei bandi Aifa. Come ricordano Tomino e Traversa in un lavoro pubblicato di recente su Orphanet Journal of Rare Diseases (Italian program for independent research on drugs: 10 year follow-up of funded studies in the area of rare diseases) proprio grazie a questo programma in dieci anni sono stati raggiunti importanti risultati nel campo delle ma-

e quelli reali

€ 9.566.630 erogati al 16/01/2016 agli studi interrotti



Fonte: Fondazione Gimbe, 2016

lattie rare (un terzo circa di tutti gli studi finanziati dall'Agenzia). Gli autori hanno condotto uno studio di coorte sui progetti che sono stati finanziati dall'ente italiano nel settore delle malattie rare, proprio per dimostrare che questi fondi non sono andati sprecati. I dati parlano di 62 progetti finanziati durante il periodo 2005-2007, 39 dei quali randomizzati e di questi 22 condotti con un gruppo di controllo che aveva ricevuto un trattamento attivo. "Per 39 trial – scrivono gli autori – abbiamo pubblicato i dati su una rivista peer reviewed. Il tempo mediano alla pubblicazione è stata di 74 mesi e, e l'impact factor medio è stato di 5,4 (in un range che va da 1,4 a 52,4). Considerando la rilevanza clinica, più del 30% degli articoli pubblicati ha mostrato risultati conclusivi; mentre un ulteriore 10% ha raggiunto potenziali scoperte innovative". Lo stesso Cartabellotta ricorda come il programma Aifa per la ricerca indipendente abbia permesso ai ricercatori italiani di pubblicare studi molto importanti per la salute pubblica. "Tanto che uno dei prossimi step dello studio sarà proprio quello di stimare il valore, in termini di produttività scientifica e di impatto sui servizi sanitari, per ogni singolo progetto finanziato".

Questo però non significa che il processo non sia perfezionabile. La stessa Petraglia ha

parlato di modifiche che saranno introdotte con l'approvazione dei prossimi bandi dell'Agenzia. "L'interruzione anticipata di uno studio è un'eventualità che può intercorrere per diversi motivi anche indipendenti dalla volontà del ricercatore. In questo caso è prevista la restituzione dei fondi erogati, ma non spesi dai ricercatori. Già dal contratto per gli studi vincitori del bando 2012 l'Aifa ha introdotto regole ancora più stringenti per la gestione e conclusione dello studio in tempi certi, correlando la tranches finale del finanziamento alla pubblicazione dei risultati del lavoro su riviste scientifiche autorevoli. Il bando 2016 prevederà regole altrettanto rigorose, e tematiche rivolte ad aree per le quali è necessaria un'evidenza robusta, che dovranno avere ricadute concrete per il sistema sanitario in tempi certi. Il ruolo centrale dell'Agenzia quale autorità competente per le sperimentazioni cliniche – a differenza di quanto avvenuto per gli studi dei bandi precedenti, svolti ancora in una situazione di frammentazione del sistema di controllo della ricerca – agevolerà ulteriormente sia il compito della supervisione e monitoraggio, sia il supporto necessario per lo svolgimento delle sperimentazioni".

A proposito delle criticità individuate dallo studio Gimbe, Petraglia ha aggiunto che l'Agenzia ha sempre svolto attività di

monitoraggio di tutti gli studi nel corso del loro svolgimento. "I contratti prevedono infatti l'invio di relazioni intermedie (comprendenti di relazione scientifica e rendicontazione economica) con scadenze almeno annuali specificate nel contratto stesso, propedeutiche all'erogazione delle tranches di finanziamento. Gli studi clinici hanno l'obbligo di rispettare le normative nazionali e internazionali; per quelli sperimentali è obbligatorio l'inserimento nella Banca dati europea EudraCT e nell'Osservatorio nazionale sulle Sperimentazioni cliniche. È comunque responsabilità degli sperimentatori registrare gli studi in altre banche dati (ad es. Isrctn dell'Oms). Per gli studi interrotti o non conclusi, l'eventuale pubblicazione dopo la risoluzione del contratto rimane anch'essa responsabilità dello sperimentatore. Anche la pubblicazione dei risultati della ricerca su riviste scientifiche dotate di peer review è obbligatoria, infatti a partire dal 2012 una tranches del finanziamento è proprio subordinata a tale pubblicazione".

A proposito delle numerose obiezioni piovute sul lavoro della Fondazione Gimbe, Nino Cartabellotta conclude dicendo che "alcune critiche sono arrivate, sia in forma pubblica che privata, da ricercatori irritati semplicemente perché il nostro studio ha portato alla luce del sole che una parte delle risorse assegnate dall'Aifa non ha prodotto alcun risultato per la comunità scientifica e, di fatto, è stata sprecata. Altri hanno strumentalizzato i dati del nostro lavoro, insinuando che la Fondazione Gimbe abbia messo in discussione la necessità e la rilevanza del programma di ricerca indipendente Aifa, mentre lo scopo era identificare eventuali sprechi, proprio per fornire utili suggerimenti al momento della ripresa del programma. Il vero problema però, emerso chiaramente da questa vicenda, è che nel nostro Paese non c'è l'abitudine a essere valutati da organizzazioni indipendenti".

Parole chiave

Ricerca indipendente, no-profit, bandi Aifa, studi clinici, malattie rare

Aziende/Istituzioni

Agenzia italiana del farmaco, Fondazione Gimbe, Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano, Irccs San Raffaele Roma, Istituto superiore di sanità, Organizzazione Mondiale della Sanità, Comitato Etico Bologna-Imola