

Presidenza del Consiglio dei Ministri



**IL SEGRETO NELLE PROCEDURE RIGUARDANTI IL
SISTEMA REGOLATORIO DEI FARMACI**

28 maggio 2010

INDICE

Presentazione	3
Documento	4
1. Il quadro di riferimento	4
2. Il sistema regolatorio europeo.....	4
3. Ciò che si sa e ciò che non si sa dei farmaci approvati	5
4. Le ragioni della segretezza	5
5. Le ragioni della trasparenza.....	6
6. Registri delle sperimentazioni cliniche	7
7. Ciò che si deve cambiare.....	7
Bibliografia	9

Presentazione

Il documento affronta le problematiche etiche relative alla segretezza dei dati sia nella procedura relativa all'autorizzazione dei nuovi farmaci sia nelle informazioni concernenti l'evoluzione del farmaco dopo l'immissione sul mercato. Le autorità regolatorie sono obbligate al segreto in base a disposizioni legislative europee e si limitano perciò a rendere pubblici solo documenti riassuntivi riguardanti la documentazione e le procedure in base alle quali viene autorizzato un nuovo farmaco all'immissione in commercio. Le industrie farmaceutiche ritengono che sia un loro diritto mantenere il segreto per evitare la diffusione di informazioni che potrebbero essere utili alla competizione dato l'importante investimento che devono sostenere per lo sviluppo di un nuovo farmaco.

Dopo una analisi del quadro normativo di riferimento a livello internazionale e nazionale, il CNB affronta gli argomenti di chi sostiene le ragioni della 'segretezza' e gli argomenti a sostegno della 'trasparenza'. Il Comitato ritiene che l'etica esiga la piena disponibilità dei dati – con regole ben definite – a società scientifiche o associazioni di pazienti e consumatori, limitatamente ai dati tossicologici ed agli studi clinici, visto che i pazienti partecipano gratuitamente e con rischio (seppur limitato) alla sperimentazione. La disponibilità di tali dati deve essere possibile solo dopo che siano terminate le procedure autorizzative o di diniego. Il CNB osserva che la *Food and Drug Administration* mette a disposizione tutti i dati mentre ciò non avviene a livello dell'ente europeo EMA e conseguentemente di tutte le agenzie nazionali. Il CNB auspica che venga tolto il segreto per far prevalere l'interesse degli ammalati rispetto agli interessi industriali.

Il documento è stato elaborato nell'ambito del gruppo di lavoro coordinato dal Prof. Silvio Garattini, con i contributi alla discussione dei Proff. Carlo Flamigni, Laura Guidoni, Assunta Morresi, Demetrio Neri, Andrea Nicolussi, Monica Toraldo. Sono stati auditi il Dott. Sergio Dompé, Presidente di Farmindustria e il Dott. Sergio Pecorelli, Presidente dell'AIFA.

Il documento è stato approvato all'unanimità dei presenti: Proff. Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Adriano Bompiani, Stefano Canestrari, Roberto Colombo, Bruno Dallapiccola, Antonio Da Re, Lorenzo d'Avack, Maria Luisa Di Pietro, Riccardo Di Segni, Carlo Flamigni, Romano Forleo, Silvio Garattini, Marianna Gensabella, Aldo Isidori, Assunta Morresi, Andrea Nicolussi, Laura Palazzani, Vittorio Possenti, Lucetta Scaraffia, Monica Toraldo di Francia, Giancarlo Umani Ronchi. Il Prof. Francesco D'Agostino e la Dott.ssa Laura Guidoni, assenti alla seduta, hanno espresso la loro adesione.

Il Presidente
Francesco Paolo Casavola

Documento

Questa nota intende discutere gli aspetti etici sollevati dalla secretazione dei dati sia nella procedura per l'autorizzazione di nuovi farmaci sia nelle informazioni riguardanti la fase successiva alla loro immissione sul mercato. Come verrà chiarito in seguito, il motivo solitamente addotto per giustificare la segretezza è quello di non danneggiare l'industria farmaceutica impegnata nella ricerca connessa alla produzione di nuovi farmaci, avvantaggiando indebitamente la concorrenza attraverso la divulgazione di dati e di informazioni particolarmente rilevanti. Il presente documento sostiene tuttavia che l'argomento della tutela dell'iniziativa economica privata e della protezione delle privative industriali vada non solo adeguatamente precisato in relazione alla sua effettiva portata giustificatrice del segreto, ma anche integrato da altri punti di vista che devono essere tenuti presenti per una completa valutazione bioetica della materia. Occorre in altre parole operare un bilanciamento con altri principi rilevanti sia sul piano propriamente etico sia su quello dei valori costituzionali.

1. Il quadro di riferimento

Anzitutto va ricordato che l'iniziativa economica privata non è un valore tutelato in modo assoluto dalla nostra Costituzione, secondo la quale essa «non deve svolgersi in contrasto con l'utilità sociale o in modo da recare danno alla sicurezza, alla libertà, alla dignità umana» (art. 41 Cost.). Tale principio corrisponde del resto alle linee fondamentali della regolazione europea del mercato, improntata al principio di tutela dei consumatori. In particolare, non può essere dimenticato il diritto alla tutela della salute, riconosciuto dalla Costituzione come diritto fondamentale dell'individuo e interesse della collettività (art. 32 Cost.). Tale diritto impone di evitare abusi che possano favorire il consumo di farmaci la cui efficacia terapeutica non sia adeguatamente sperimentata e comprovata. La segretezza inoltre potrebbe rivelarsi in contrasto col diritto dei pazienti, sia attuali che futuri, di essere debitamente informati. Sul piano dell'interesse generale, la disciplina del segreto deve essere compatibile col valore costituzionale della ricerca scientifica e tecnica (art. 9 Cost.), la cui promozione richiede la divulgazione di informazioni e dati concernenti le procedure e gli esiti della sperimentazione. Come si può constatare, si tratta di principi che non devono essere sottovalutati né tanto meno sacrificati, consentendo di estendere la segretezza oltre quanto è giustificato dalle esigenze di tutela contro l'indebito sfruttamento commerciale delle idee altrui.

Le informazioni che si ritiene necessario rendere disponibili sono sia quelle che possono influire sulla salute e il benessere dei pazienti sia quelle utili per l'avanzamento delle conoscenze scientifiche.

2. Il sistema regolatorio europeo

L'EMA (*European Medicines Agency*) è l'ente regolatorio europeo, che si serve del suo organismo tecnico scientifico, il CHMP (*Committee on Human*

Medicinal Products), per valutare i dossier relativi ai nuovi farmaci. La valutazione del CHMP determina l'obbligatorietà della immissione in commercio del nuovo farmaco in tutti i Paesi della Unione Europea. Il CHMP, composto da esperti rappresentanti dei 27 Paesi dell'Unione Europea, riceve dalle industrie la documentazione relativa a un nuovo farmaco per quanto riguarda la qualità, l'efficacia e la sicurezza. Si tratta di un dossier di oltre un centinaio di volumi preparato esclusivamente dall'industria. Il dossier riporta anche la valutazione di un esperto esterno, che però viene reclutato dall'industria e quindi non garantisce l'imparzialità del giudizio (1). Analogamente la documentazione che viene presentata dopo la commercializzazione del prodotto, sulle dosi, sugli effetti tossici o per aggiungere nuove indicazioni terapeutiche è di esclusiva origine industriale. I dossier vengono affidati ad un relatore e ad un correlatore che ne valutano il contenuto e pongono domande di chiarimento all'industria interessata. Se il dossier è fatto oggetto di critiche sostanziali, l'industria può ritirare la richiesta di approvazione per non subire un parere negativo. Se il CHMP oppone un rifiuto alla commercializzazione, l'azienda può fare ricorso; ma è sempre il CHMP, non un altro comitato, che riesamina il dossier anche in sede di "appello".

3. Ciò che si sa e ciò che non si sa dei farmaci approvati

Nel caso di un parere positivo l'EMA ne dà comunicazione attraverso un breve comunicato stampa. In seguito, insieme con l'industria interessata, redige l'EPAR (*European Public Assessment Report*, che riassume le caratteristiche del prodotto e le modalità con cui si è decisa l'approvazione), il SPC (*Summary of the Product Characteristics*, una scheda tecnica rivolta al medico prescrittore), ed un foglietto illustrativo che viene inserito nelle confezioni farmaceutiche per l'informazione del paziente (2). Al di là di questi documenti che vengono resi pubblicamente disponibili, l'EMA e tutti i suoi membri - collaboratori, consulenti, inclusi i componenti del CHMP - sono tenuti al segreto. Non è quindi possibile rendersi conto in modo diretto se le ragioni per l'approvazione o la disapprovazione di un nuovo farmaco siano coerenti con la documentazione prodotta dall'industria proprio perché non è possibile avere accesso alla documentazione originale. Tantomeno è possibile avere a disposizione, perché normalmente non vengono nemmeno trasmesse all'EMA le schede per la raccolta dei dati individuali su cui sono stati elaborati i risultati presentati dall'industria (3). Nonostante i miglioramenti della trasparenza effettuati dall'EMA non è ancora possibile risalire ai documenti originali, né tantomeno conoscere il parere espresso dalla minoranza quando il parere del CHMP non sia unanime (3).

Una politica differente è seguita dalla *Food and Drug Administration* (FDA) degli Stati Uniti, che mette a disposizione i dati relativi a tutte le ricerche cliniche quando vengano richieste per ragioni scientifiche da gruppi accademici o dalle associazioni dei pazienti o dei consumatori; inoltre rende note le valutazioni dei membri dell'*Advisory Committee* che vengono consultati prima di elaborare il parere finale (3).

4. Le ragioni della segretezza

Perché la legislazione europea dispone il segreto sull'attività dell'EMA? Perché sostanzialmente recepisce le indicazioni derivanti dagli interessi dell'industria farmaceutica rappresentata in Europa dall'EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*).

La fondamentale ragione per mantenere la segretezza è quella di non ledere la proprietà intellettuale dell'industria che ha speso ingenti risorse per realizzare lo sviluppo e ottenere l'approvazione di un nuovo farmaco. E' vero che l'industria detiene il brevetto, sostiene l'EFPIA, ma la divulgazione delle informazioni relative ai dati necessari per l'approvazione darebbe comunque un vantaggio ai competitori e quindi danneggerebbe gli interessi industriali e in definitiva i profitti. Diminuendo i profitti l'industria avrebbe meno possibilità di investire in ricerca e alla fine gli stessi pazienti sarebbero svantaggiati, perché vi sarebbero meno prodotti per curare le loro malattie (4).

5. Le ragioni della trasparenza

Questa formulazione, in apparenza ragionevole, presenta tuttavia molti punti deboli. L'asserita definizione dell'industria per cui la ricerca generata con fondi privati deve rimanere esclusiva proprietà dell'industria può essere contestata per almeno tre ragioni:

(i) La ricerca dell'industria attinge largamente dalla ricerca finanziata dalle agenzie pubbliche nazionali e internazionali. Senza questa ricerca di base sarebbe molto difficile per l'industria realizzare autonomamente tutte le ricerche da cui partire per formulare le ipotesi di sviluppo dei propri prodotti;

(ii) La ricerca clinica di fase 2 e 3 viene realizzata solo grazie alla disponibilità degli ammalati che in modo gratuito si prestano alla sperimentazione, spesso con sacrificio personale ed esponendosi ai rischi connessi alla scarsa conoscenza dei nuovi farmaci;

(iii) Nella maggior parte degli Stati Europei l'utilizzazione dei prodotti farmaceutici è garantita dai servizi sanitari nazionali o dalle assicurazioni pubbliche. Senza l'intervento di fondi pubblici pochi pazienti potrebbero acquistare farmaci che spesso hanno prezzi proibitivi.

In definitiva è chiaro che, nello sviluppo dei suoi prodotti, l'industria farmaceutica gode di molti aiuti pubblici e pertanto non è l'esclusiva fonte delle risorse necessarie; senza l'apporto pubblico lo sviluppo dei farmaci sarebbe molto più oneroso per l'industria.

Per quanto riguarda l'affermazione secondo cui l'abolizione della segretezza genererebbe un aiuto alla concorrenza e un danno per chi studia e produce nuovi farmaci, è necessario fare delle distinzioni (2). E' certamente giustificata la segretezza per quanto concerne le modalità di sintesi e di produzione di un farmaco, come pure deve essere preservata la protezione di dati relativi a metodologie specificamente sviluppate per scoprire un determinato farmaco. Tuttavia non si vede perché debbano essere nascoste le modalità con cui si è studiato a livello preclinico il potenziale tossico di un farmaco. Ad esempio, i dati riguardanti l'azione mutagena, cancerogena, embriotossica come pure gli effetti sulla riproduzione, sulla tossicità d'organo, etc. sono informazioni che devono essere disponibili e controllabili da chi - ricercatore o rappresentante di interessi pubblici - ha titolo per esaminare le caratteristiche tossiche dei prodotti che possono essere utilizzati da milioni di ammalati. Tantomeno vi sono argomentazioni per negare l'accesso alle informazioni relative alla sperimentazione clinica. Sono i dati più importanti,

quelli che determinano l'approvazione o la bocciatura di un nuovo farmaco. Non vi sono in realtà ragioni per ritenere che la disponibilità di queste informazioni possa giovare alla concorrenza, come è assai improbabile che questi dati possano essere importanti per produrre nuovi farmaci, soprattutto nel caso in cui le informazioni vengano messe a disposizione dopo l'autorizzazione del prodotto. Inoltre, se tutte le informazioni venissero messe a disposizione, eventuali danni e possibili vantaggi si ripercuoterebbero sull'insieme delle industrie farmaceutiche e alla fine si compenserebbero. Quanto ai danni che deriverebbero ai pazienti per la minore incentivazione della ricerca è bene ricordare che la quota di risorse che l'industria dedica alle ricerche è di circa tre volte inferiore a quella che dedica alla promozione. Si può quindi ritenere che l'abolizione della segretezza per alcuni aspetti della ricerca industriale permetterebbe un miglioramento della ricerca grazie alla possibilità di valutazione e di critica da parte di terzi, estranei a chi produce i dati e a chi li esamina per decidere la commercializzazione. Inoltre, visto che il sistema farmaceutico americano (FDA) convive con l'accesso ai dati tossicologici e clinici, non si capisce perché ciò non possa essere compatibile con il sistema europeo (EMA).

6. Registri delle sperimentazioni cliniche

Un'altra area in cui domina il segreto riguarda la possibilità di reperire i dati relativi alle sperimentazioni cliniche in corso per evitare da un lato inutili duplicazioni e dall'altro la pubblicazione solo dei risultati favorevoli ai farmaci oggetto di studio. Attualmente tutte le sperimentazioni cliniche dei medicinali sono inserite in Italia in un Registro nazionale presso l'AIFA e in un Registro Europeo delle Sperimentazioni Cliniche (EudraCT). Tuttavia, il Registro non è accessibile neppure al termine delle sperimentazioni e non riporta tutti i risultati.

7. Ciò che si deve cambiare

Il CNB ritiene necessari nella legislazione europea alcuni importanti cambiamenti, coerenti con la finalità della ricerca biomedica che deve essere sempre orientata alla tutela degli ammalati (art. 2 Convenzione di Oviedo) (5).

1. I dati della tossicologia sperimentale e i risultati degli studi clinici quando un farmaco viene commercializzato devono essere disponibili per ragioni di interesse pubblico. Un organismo terzo potrebbe essere responsabile della valutazione delle richieste e dell'autorizzazione dell'accesso alla documentazione disponibile.

2. L'attività dell'EMA deve essere più trasparente: dovrebbero essere messi a disposizione i documenti originali, i resoconti dei relatori, la discussione all'interno del CHMP, la posizione della minoranza. EPAR e SPC, devono essere preparati dal CHMP in modo indipendente, senza l'influenza dell'industria produttrice del nuovo farmaco. Il ricorso dell'industria farmaceutica di fronte a un parere negativo dovrebbe essere valutato da un ente indipendente dal CHMP.

3. Numerosi progressi sono stati fatti per ottenere la registrazione dei protocolli delle sperimentazioni cliniche dei farmaci. Tuttavia vi sono ancora troppi registri inaccessibili e diventa difficile la ricerca degli studi in corso e di quelli giunti a termine. Sarebbe utile che tutte le registrazioni confluissero

tempestivamente in un registro globale, accessibile a tutti e localizzato presso un'agenzia internazionale come la WHO.

4. Tutte le istituzioni scientifiche dovrebbero sottoscrivere contratti di ricerca che non impediscano la pubblicazione dei risultati e che garantiscano l'immediata comunicazione di qualsiasi effetto collaterale che possa danneggiare la salute. I Comitati etici che hanno il compito di valutare le sperimentazioni cliniche dei medicinali dovrebbero avere l'obbligo di controllare tali contratti di ricerca per accertare che gli studi vengano registrati e che tutti i risultati vengano resi pubblici.

In conclusione, è importante che alle istituzioni scientifiche e alle associazioni dei consumatori e dei pazienti sia consentito l'accesso a tutti i dati scientifici di carattere tossicologico e clinico riguardanti i farmaci, tramite un organismo terzo che valuti le richieste e le autorizzazioni all'accesso dei dati, in modo che l'interesse degli ammalati sia privilegiato rispetto agli interessi industriali.

Bibliografia

European Commission, *The Notice to Applicants*, vol. 2B. Medicinal products for human use. Presentation and format of the dossier. Common Technical Document (CTD), http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

European Commission, *The Notice to Applicants*, vol. 2A. Procedures for marketing authorization. Chapter 4: the centralized procedures, <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol/a/chap4rev200604%20.pdf>

Garattini S., Bertelè V., *Europe's opportunity to open up drug regulation*, in "BMJ", 2010, 340, pp. 842-3

O'Reilly J.T., *Implications of international drug approval system on confidentiality of business secrets in the U.S. pharmaceutical industry*, in "Intern Drug Approval Syst.", 1998, 53, pp.123-32

Consiglio d'Europa, *Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina* (Convenzione di Oviedo), 1996, <http://www.iss.it/binary/coet/cont/ConvOviedo.1128329819.pdf>