

## L'Agenzia del Farmaco Europea è tuttora troppo legata all'industria

**Nonostante i suoi 20 anni di esistenza, l'Agenzia non ha ancora scelto l'interesse dei pazienti come sua priorità.**

Sono ormai passati 15 anni dalla valutazione dei punti critici della politica e delle funzioni attribuite alla giovane Agenzia Europea (EMA) e del suo Comitato per i Prodotti Medicinali per uso Umano (CHMP)<sup>1</sup>.

Con lo stesso proposito di incoraggiare questa istituzione a mettere in posizione prioritaria la salute dei pazienti e i servizi sanitari pubblici, può essere utile un aggiornamento confrontando lo stato del 2000 *vs* quello del 2015 (tabella).

La posizione del direttorato generale di supervisione della Commissione Europea è certamente migliore: dal DG Enterprise, che rappresenta anche le industrie farmaceutiche, – in un notevole conflitto di interesse, – si è passati ora al DG Sanco, che è responsabile della salute e dei consumatori.

Il ritiro da parte di un'industria di una domanda di autorizzazione alla commercializzazione non preclude più la pubblicazione dell'opinione negativa motivata del CHMP. E quando il CHMP non approva all'unanimità un prodotto medicinale pubblica l'opinione della minoranza.

### ACCESSO AI DATI

Ogni dossier presentato per sostenere la richiesta di approvazione di un prodotto era strettamente confidenziale; ora c'è qualche possibilità che si possa accedere ai dati, ad esempio ai rapporti formali dei trial<sup>2</sup>. Rendere pubblici i dossier e i loro processi di approvazione potrebbe contribuire a migliorare ulteriormente la disponibilità dei dati<sup>3,4</sup>.

La situazione non è invece sostanzialmente cambiata per alcuni problemi irrisolti di EMA. Per esempio i criteri per la valutazione dei farmaci è tutt'ora la stessa: qualità, efficacia, sicurezza, sebbene un precedente suggerimento proponeva di includere *added therapeutic value*,

cioè un confronto esplicito con i migliori trattamenti disponibili per la stessa indicazione. Ancora oggi è possibile ottenere approvazioni senza studi di efficacia comparativa: trial di superiorità verso placebo (e di non-inferiorità verso prodotti attivi similari) sono tuttora benvenuti, così come lo sono le evidenze cliniche a sostegno dell'approvazione con risultati che si basano su misure surrogate.

Il fatto che non siano richiesti trial indipendenti, *pivotal*, favorisce un incredibile conflitto di interessi: ancora oggi si può arrivare alla valutazione solo facendo riferimento a studi promossi dall'industria. La documentazione che accompagna l'autorizzazione alla commercializzazione – il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo – è tutt'ora preparata dall'industria e omette importanti informazioni per i medici e per i pazienti, come per esempio il paragone con altri farmaci della stessa classe terapeutica.

Purtroppo alcuni aspetti di EMA peggiorano: per esempio il contributo dell'industria che era una volta di circa €39 m (£30.2 m; \$44.1 m), equivalente al 71% dell'intero budget, è oggi di circa €250 m equivalente all'83%. Una dipendenza economica di questo tipo è chiaramente incompatibile con un'agenzia che vuol essere considerata come indipendente. Non potrebbe essere ammesso a nessun comitato di valutazione di farmaci nessuno pagato per l'80% del salario dall'industria farmaceutica.

### TROPPO POTERE

Oggi il CHMP concentra ancora più funzioni di prima e ha troppo potere. In cambio di sostanziose retribuzioni fornisce consigli scientifici a esperti industriali per aiutarli a preparare gli studi che verranno poi giudicati dallo stesso comitato. Prende in considerazione appelli contro le sue stesse decisioni. È responsabile della farmacovigilanza e del ritiro di farmaci che ha autorizzato. Pareri scientifici, ricorsi in appelli, ritiro di farmaci dovrebbero essere condotti da comitati indipendenti dal CHMP.

Nel passato alcuni farmaci venivano approvati in "condizioni eccezionali" cioè in assenza di evidenze di efficacia e sicurezza. Oggi assistiamo

**POLITICHE DEL FARMACO** L'Agencia del Farmaco Europea è tuttora troppo legata all'industria

**Tabella. L'EMA, l'Agencia Europea dei Farmaci nel 2000 e nel 2015.**

	<b>2000</b>	<b>2015</b>
<b>Posizione istituzionale</b>	DG Enterprise	DG Sanco
<b>Supporto finanziario</b>	€39 m (71% del budget complessivo di €55 m) <sup>9</sup>	€251 m (83% di €302 m) <sup>10</sup>
<b>Consiglio di amministrazione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 rappresentanti per stato membro</li> <li>• 2 rappresentanti della Commissione Europea</li> <li>• 2 rappresentanti del Parlamento Europeo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 membri rappresentanti tutti gli altri membri</li> <li>• 4 rappresentanti del Parlamento Europeo</li> <li>• 2 rappresentanti della Commissione Europea (CE)</li> <li>• 2 membri rappresentanti l'industria (proposti da CE)</li> <li>• 1 membro rappresentante gruppi di pazienti (proposto da CE)</li> <li>• 1 membro rappresentante i medici (proposto da CE)</li> <li>• 1 membro rappresentante programmi di sicurezza sociale (proposto da CE)</li> </ul>
<b>Membri del Comitato per i prodotti medicinali ad uso umano</b>	2 membri per paese, esperti indipendenti, o rappresentanti di agenzie nazionali del farmaco	1 membro per paese, per lo più rappresentante di agenzia nazionale del farmaco
<b>Ruolo del comitato per medicinali ad uso umano</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pareri scientifici</li> <li>• Opinioni</li> <li>• Richieste di appelli</li> <li>• Arbitrati</li> </ul>	Come nel 2000 con l'aggiunta della farmacovigilanza <sup>11,12</sup>
<b>Criteri di valutazione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualità, sicurezza, efficacia</li> <li>• Non si richiede efficacia comparativa (superiorità v. placebo e non-inferiorità v. prodotti similari autorizzati)</li> <li>• Permessi end point surrogati</li> <li>• Non si richiede trial determinante</li> </ul>	Come nel 2000
<b>Riassunto delle caratteristiche del prodotto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparato dall'industria</li> <li>• Ha lo scopo di riempire le carenze di informazione del dossier</li> <li>• È centrato su singoli prodotti, non su una classe di prodotti con simili meccanismi d'azione e/o indicazioni cliniche</li> <li>• Si tratta di fonte di informazione per i medici poco attendibile e poco diffusa</li> </ul>	Come nel 2000
<b>Trasparenza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ritiro per evitare opinioni negative</li> <li>• Punti di vista della minoranza non resi pubblici</li> <li>• I dossier sui farmaci sono confidenziali</li> <li>• I processi decisionali sono confidenziali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il ritiro non può più nascondere le opinioni negative</li> <li>• I punti di vista delle minoranze sono pubblici</li> <li>• I dossier sono prevalentemente confidenziali, alcuni dati vengono pubblicati</li> <li>• I processi decisionali sono confidenziali</li> </ul>
<b>Approvazioni con riserva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Approvazioni in circostanze particolari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Approvazioni in circostanze particolari</li> <li>• Approvazioni condizionate</li> <li>• Procedure adattative di approvazioni</li> </ul>
<b>Procedimento di mutuo riconoscimento</b>	Un modo per uscire dai procedimenti centralizzati che sono obbligatori solo per i processi biotech	<p>Oltre ai prodotti biotech parecchi altri farmaci devono seguire processi centralizzati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prodotti anti-HIV/AIDS</li> <li>• Farmaci anticancro</li> <li>• Prodotti per il sistema neurovegetativo</li> <li>• Farmaci antidiabetici</li> <li>• Farmaci orfani per malattie rare</li> <li>• Trattamenti per malattie autoimmuni</li> <li>• Trattamenti per malattie virali</li> </ul>
<b>Rinnovo dell'autorizzazione alla commercializzazione</b>	Ogni 5 anni	Solo una volta dopo 5 anni, poi definitivo
<b>Medicina complementare</b>	Erbe e prodotti omeopatici non vengono esaminati	Erbe e prodotti omeopatici vengono esaminati con standard differenti dai farmaci

## POLITICHE DEL FARMACO L'Agencia del Farmaco Europea è tuttora troppo legata all'industria

anche ad "approvazioni condizionate" a cui non segue la documentazione richiesta da EMA al produttore<sup>5</sup>. L'Agencia sta anche iniziando a modificare un processo di autorizzazione descritto come "...un approccio flessibile, pianificato in prospettiva per la regolamentazione dei farmaci"<sup>6</sup> che essenzialmente tende a permettere che i farmaci vengano immessi nel mercato più velocemente grazie ad una richiesta di evidenze scientifiche minore rispetto alla convenzionale autorizzazione di commercializzazione<sup>7</sup>.

Più di 20 anni sono passati dalla decisione di promuovere una sola Agencia per l'approvazione dei farmaci, con l'obiettivo di facilitare la preparazione dei dossier da parte dell'industria e armonizzare la disponibilità dei farmaci in Europa<sup>8</sup>. Purtroppo gli interessi economici degli stati membri e la lobby industriale hanno fino ad ora impedito l'adozione di leggi e regole che favoriscano l'interesse dei pazienti.

BMJ 2016; 353: i2412 doi: 10.1136/bmj.i2412 (published 6 May 2016).

### Silvio Garattini

Direttore, IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano  
silvio.garattini@marionegri.it

Traduzione a cura di Aurora Bonaccorsi  
aurora.bonaccorsi@guest.marionegri.it

### BIBLIOGRAFIA

1. Garattini S, Bertele' V. Adjusting regulatory rules to public health needs. *Lancet* 2001; 358: 64-7.
2. European Medicines Agency. European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use. 2 Oct 2014. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf)
3. Banzi R, Bertele' V, Demotes-Mainard J, et al. Fostering EMA's transparency policy. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 681-4.
4. Banzi R, Bertele' V, Garattini S. EMA's transparency seems to be opaque. *Lancet* 2014; 384: 1847.
5. Banzi R, Gerardi C, Bertele' V, Garattini S. Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 572-84.
6. Eichler HG, Baird LG, Barker R, et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97: 234-46.
7. Health Action International, International Society of Drug Bulletins, Medicines in Europe Forum, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Nordic Cochrane Centre, Wemos. "Adaptive licensing" or "adaptive pathways": deregulation under the guise of earlier access. 16 Oct 2015. Available at [www.isdbweb.org/publications/view/adaptivelicensing-or-adaptive-pathways-deregulation-under-the-guise-of-earlier-access](http://www.isdbweb.org/publications/view/adaptivelicensing-or-adaptive-pathways-deregulation-under-the-guise-of-earlier-access)
8. Council regulation (EEC) no 2309/93 of 22 July 1993. *Official Journal of the European Communities* No L 214 Aug 24: 1.
9. European Agency for the Evaluation of Medical Products (European Medicines Agency). Sixth general report 2000. 2001. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2009/12/WC500016768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2009/12/WC500016768.pdf)
10. European Medicines Agency. Budget 2015. 18 Dec 2014. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2014/12/WC500179576.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500179576.pdf).
11. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010. *Official Journal of the European Union* No L 348/1 Dec 31. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF>.
12. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010. *Official Journal of the European Union* No L 348/74 Dec 31. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>