

227° Workshop Internazionale ENMC: finalizzazione di un piano per garantire la qualità nella ricerca traslazionale per le malattie neuromuscolari

Data: 10 – 11 Febbraio, 2017

Avere dati di ricerca traslazionale di alta qualità è fondamentale per avere successo nel processo di sviluppo di nuovi farmaci, dal banco del laboratorio al letto del paziente, in particolare per le malattie neuromuscolari rare. Lo sviluppo di nuovi farmaci per le malattie rare inizia per lo più in un laboratorio universitario, dove i ricercatori seguono un'idea o un'ipotesi e pianificano i primi esperimenti per testarne la validità. Tali ricerche “proof of concept” sono studi che indagano il meccanismo di azione di un farmaco a livello molecolare, o che provano in sistemi cellulari e in topi se un farmaco ha un effetto su una caratteristica patologica. In una fase successiva, sono necessari studi più dettagliati su modelli animali della patologia per vedere se il farmaco migliora complessivamente la patologia degli animali (studi di efficacia). Questa fase pre-clinica finale dovrebbe essere accuratamente progettata per cercare di riprodurre precisamente le condizioni da utilizzare in un potenziale studio clinico nell'uomo utilizzando questo stesso farmaco. Se questi ultimi studi sugli animali danno risultati positivi, si può prendere in considerazione l'applicazione del farmaco in uno studio clinico sui pazienti per vedere se l'efficacia è dimostrata anche nell'uomo. Il passaggio dalla fase di studio preclinico sugli animali alla fase clinica sulle persone è chiamata “traslazione”.

I ricercatori universitari registrano i progressi compiuti nei loro progetti di ricerca attraverso la pubblicazione di articoli (papers) che per essere pubblicati vengono sottomessi alle riviste scientifiche. Il numero di articoli e le riviste nei quali questi vengono pubblicati hanno enorme importanza per la carriera dei ricercatori e per la probabilità futura di ottenere finanziamenti per le loro ricerche. Gli editori delle riviste selezionano la qualità degli articoli che ricevono mediante il processo di “peer reviewing” e sono ovviamente interessati a pubblicare documenti che assicurino loro un impatto, perché questi saranno citati in futuro e aumenteranno ulteriormente la loro visibilità. Per queste ragioni, i titoli degli articoli a volte suggeriscono risultati sorprendenti anche per studi “proof of concept” ancora in fase molto precoce.

Fortunatamente, negli ultimi dieci anni l'interesse nella ricerca di cure e farmaci per le malattie rare è aumentato considerevolmente. Un numero maggiore di progetti di ricerca vengono finanziati; un numero maggiore di studi clinici vengono promossi sia da università che da aziende farmaceutiche. Lo scambio di know-how tra clinici (esperti della malattia), pazienti (esperti nella gestione quotidiana della malattia), ricercatori (che hanno familiarità con gli esperimenti e la loro valutazione), le aziende (molto avanzate nello sviluppo di farmaci e nell'organizzazione di sperimentazioni cliniche) ed agenzie regolatorie (esperte nei requisiti per l'approvazione dei farmaci) diventa importante. Cresce notevolmente la necessità di selezionare i trattamenti più promettenti prima di iniziare costose sperimentazioni cliniche. Il fallimento in passato di molti studi sull'uomo ha richiamato l'attenzione alla qualità del lavoro preclinico pubblicato: gli esperimenti sugli animali sono stati condotti con il medesimo rigore di uno studio clinico? Possono essere riprodotti da un altro laboratorio? I risultati avevano la potenza necessaria a supportare le dichiarazioni fatte?

In questo panorama, per selezionare in modo più rigoroso sperimentazioni cliniche fortemente motivate, abbiamo identificato i seguenti temi di discussione ed abbiamo invitato le parti interessate per concordare insieme alcune proposte per promuovere la collaborazione tra i professionisti ed una traslazione più efficiente ed efficace del lavoro preclinico:

- Come aumentare lo scambio di informazioni (cross-talk), tra i clinici, i ricercatori, l'industria ed i pazienti

- Come migliorare la qualità degli studi sugli animali che mirano a dimostrare l'efficacia di un trattamento per una particolare malattia
- Come incoraggiare il finanziamento e la pubblicazione dei studi non "innovativi" che mirano a riprodurre i dati osservati da altri, e la pubblicazione anche dei risultati negativi.

Dopo una prima serie di discorsi introduttivi e testimonianze, i partecipanti si sono divisi in gruppi di discussione, e sono stati concordati i seguenti risultati finali:

- 1) Saranno organizzati Workshop nell'ambito di incontri internazionali per informare le parti interessate su argomenti con i quali non tutti hanno familiarità, al fine di migliorare a tutti i livelli l'efficienza dello sviluppo dei farmaci. In particolare, è stato suggerito di utilizzare l'ampio expertise rappresentato dal comitato TACT, un gruppo creato da TREAT-NMD per valutare realisticamente la possibilità di traslazione di un farmaco o di un trattamento sull'uomo.
- 2) Gli editori delle riviste hanno accettato di fare uno sforzo nel richiedere alcuni standard nella presentazione di studi preclinici definendoli esplicitamente nelle istruzioni per gli autori. Ciò aiuterebbe anche i revisori nella valutazione di tali criteri nei manoscritti sottomessi. Essi suggeriscono tuttavia che si avrebbe un impatto maggiore sulla qualità degli esperimenti condotti se i requisiti di qualità fossero stabiliti da parte delle agenzie di finanziamento prima che un progetto venga finanziato. Essi riconoscono che la pubblicazione di risultati negativi non è attraente per molte riviste. Tuttavia, alcune riviste stanno affrontando questo importante problema, in quanto è fondamentale, per fornire un quadro più equilibrato, che siano pubblicati anche gli studi che non supportano l'uso di un farmaco. Questo gruppo suggerisce anche che prima di un grande studio clinico piccoli studi pilota controllati su esseri umani potrebbero aiutare a prevedere le possibilità di traslazione.
- 3) Le agenzie di finanziamento hanno proposto di promuovere la consapevolezza sulla ricerca preclinica di alta qualità tra le organizzazioni di pazienti più piccole che non hanno a disposizione una commissione scientifica di esperti per valutare la qualità dei progetti, e hanno proposto anche di assumere un ruolo di primo piano nella formazione di tali organizzazioni. Inoltre, propongono di utilizzare la leva finanziaria che loro hanno sulle industrie per richiedere forti dati preclinici prima di impegnarsi in un trial clinico.

Al Workshop hanno partecipato ricercatori, clinici, rappresentanti di industrie attive nel campo delle malattie neuromuscolari; organizzazioni di pazienti che finanziano progetti di ricerca e le principali riviste che pubblicano nell'ambito della ricerca neuromuscolare. Sono arrivati dall'Europa, Stati Uniti e Australia. Parent Project Muscular Dystrophy USA ha gentilmente sostenuto le spese di viaggio di tutti i partecipanti d'oltremare.