

## Autorizzazione all'immissione sul mercato di farmaci innovativi: sì, no, forse

Luciana Ballini

Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Regione Emilia-Romagna

**Riassunto.** L'European medicine agency (Ema) ha avviato a marzo 2014 un progetto pilota per gestire meglio la tensione tra le esigenze dei pazienti, dei sistemi sanitari e dell'industria. Su questo stesso tema si erano espressi i rappresentanti delle agenzie di Hta, delle agenzie regolatorie, della stessa Ema e dell'industria farmaceutica a febbraio dello stesso anno in occasione del *Policy Forum* della Società scientifica internazionale di Hta. Questo articolo vuole offrire un utile contributo al dibattito, approfondendo i temi della pianificazione prospettica del processo regolatorio, delle fasi iterative di valutazione e di autorizzazione, e della tempestività di accesso alle terapie innovative.

**Parole chiave.** Agenzia regolatoria, autorizzazione immissione in commercio, farmaco innovativo.

**Abstract.** In March 2014, the European medicine agency (Ema) started a pilot project aimed at better managing the pressure between the needs of the patients, of the healthcare system and of the industry. The representatives of the Hta agencies, of the regulatory ones, of Ema and of the pharmaceutical industry spoke about this topic in February 2014 on the occasion of the *Policy Forum* of the International scientific society for Hta. This article offers a useful contribution to the debate and further analyzes the topics of the perspective planning of the regulatory process, of the interactive assessment and authorization steps, and of the timely access to innovative treatments.

**Key words.** Marketing authorization, innovative drug, regulatory agency.

Una migliore gestione della tensione tra le esigenze dei pazienti, dei sistemi sanitari e dell'industria è tra gli obiettivi di un progetto pilota avviato dalla European medicine agency (Ema) a marzo del 2014. Si tratta di un processo innovativo di autorizzazione all'immissione sul mercato di farmaci innovativi, denominato *adaptive licensing*. Ad approfondire gli aspetti salienti di questa interessante proposta ci agevola un articolo di Don Husereau, Chris Henshall e Jamil Jivraqi uscito a giugno del 2014 sull'*International Journal of Technology Assessment in Health Care* (Husereau et al, 2014). L'articolo offre un resoconto della discussione su questo tema tenutasi in occasione del *Policy Forum* della società scientifica internazionale di Hta (Htai) a febbraio del 2014, poco prima del lancio ufficiale del progetto.

Il dibattito si è svolto tra rappresentanti di agenzie di Health technology assessment (Hta) (che valutano il profilo di rischio-beneficio e costo-efficacia dei farmaci), di agenzie regolatorie (che decidono la rimborsabilità dei farmaci nel proprio sistema sanitario), di Ema (che rilascia l'autorizzazione al mercato per i farmaci) e dell'industria farmaceutica.

Per meglio comprendere i giudizi, le perplessità, le critiche e gli apprezzamenti emersi dal dibattito, è utile ricordare le definizioni e le argomentazioni fornite a supporto dell'*adaptive licensing* da parte dei suoi promotori in un articolo di Eichler e collaboratori pubblicato nel 2012 (Eichler et al, 2012).

*Adaptive licensing* viene definito "un approccio alla regolamentazione dei farmaci prospetticamente pianificato e flessibile, attraverso fasi iterative di raccolta di evidenze – per la riduzione dell'incertezza – seguita da valutazione e adattamento dell'autorizzazione. *Adaptive licensing* cerca di massimizzare l'impatto positivo sulla salute pubblica dei farmaci innovativi, bilanciando l'accesso tempestivo per i pazienti con il bisogno di valutare e fornire adeguate informazioni, prodotte *in itinere*, su benefici e danni, per meglio informare le decisioni sulla cura dei pazienti".

Svilupperemo i tre punti principali di questa definizione: la pianificazione prospettica del processo valutativo, l'iterazione tra valutazione e autorizzazione, la riconciliazione tra accesso 'tempestivo' e incertezza.

### Pianificazione prospettica del processo regolatorio

La proposta di una *pianificazione prospettica* deriva dalla consapevolezza che la conoscenza si posa su una linea continua e non è una variabile binaria (sì/no) che in un momento ben definito ci rende sapienti o informati di tutto quanto ci è utile o necessario sapere. L'informazione completa e robusta si sviluppa e si consolida nel tempo: individuare un unico e preciso momento in cui dichiarare che l'informa-

zione è sufficiente è una pretesa irrealistica e poco scientifica. Esserne consapevoli permette di assumere un atteggiamento più dubitativo e favorevole alla progettazione di un percorso di costruzione delle informazioni e di evoluzione della conoscenza dei fatti. Il singolo *'magic moment'* che separa il pre e il post-autorizzazione verrebbe sostituito con un esplicito e trasparente programma per la gestione e progressiva riduzione dell'incertezza.

### Iterazione tra valutazione e autorizzazione

Questa pianificazione consentirebbe di modificare sostanzialmente l'attuale processo di autorizzazione, basato sulla presentazione dei risultati di studi randomizzati di fase III che soddisfano criteri predefiniti in termini di numerosità dei pazienti, tipologia di comparatore, di esiti e di grandezza dell'effetto. Il processo diventerebbe una sorta di tragitto a più tappe. Ad esempio, una iniziale autorizzazione potrebbe essere rilasciata sulla base di studi di modeste dimensioni e condotti su popolazioni molto selezionate (per probabilità di effetto e per prevedibilità di assenza di effetti avversi). Studi clinici progressivamente più complessi verrebbero successivamente condotti su popolazioni sempre più simili ai pazienti 'reali' e i nuovi risultati verrebbero analizzati per decidere sull'eventuale estensione delle indicazioni del nuovo farmaco. Un'altra ipotesi è una autorizzazione inizialmente concessa sulla base di studi non controllati – per esempio, nel caso di malattie rare – con susseguente raccolta di evidenze da successivi studi osservazionali, finalizzati a confermare l'effetto ottenuto negli studi preliminari e ad ampliare l'indicazione del nuovo farmaco.

Una delle immediate ricadute importanti di questo approccio 'adattivo' è la possibilità per il produttore di ottenere precocemente una valutazione che, in caso di esito negativo, di mancanza di effetto oppure in presenza di importanti effetti avversi, permetterebbe di abbandonare il piano di sviluppo di un determinato prodotto. In altre parole, senza incorrere nei costi di onerose sperimentazioni, sarebbe possibile capire precocemente se convenga o meno percorrere la strada intrapresa (*go/no go decision*). L'iniziale, e condizionale, autorizzazione permetterebbe nel frattempo di recuperare anticipatamente degli utili, mentre si sostengono gli oneri di cicli di sperimentazioni su popolazioni maggiormente rappresentative. Queste sperimentazioni, a loro volta, permetterebbero di raccogliere dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine su pazienti meno selezionati e più simili a quelli reali, contribuendo a ridurre l'incertezza più di quanto l'attuale processo di autorizzazione sia in grado di fare.

### Tempestività di accesso e incertezza

L'incertezza – in realtà – verrebbe inizialmente elevata e fatta gravare sulle sottopopolazioni di pazienti simili a quelli degli studi preliminari, che hanno portato ad ottenere l'autorizzazione iniziale. Questo è uno dei punti più delicati dell'argomento a favore dell'*adaptive licensing*, dove questa maggiore incertezza – e maggiore rischio – derivata dall'aver abbassato la qualità delle evidenze iniziali, verrebbe controbilanciata dalla possibilità di anticipare l'accesso ai farmaci innovativi. Il passaggio è delicato perché da un lato si tenta di definire una soglia di accettabilità dell'incertezza e del rischio – che corre il pericolo di risultare soggettiva, soprattutto per i pazienti – e dall'altro si insiste sull'esigenza di un accesso *tempestivo* alle innovazioni, quando in realtà questo accesso andrebbe più correttamente definito *precoce*. L'elevata incertezza su rischi e benefici che accompagna l'accesso a un farmaco autorizzato attraverso la prima fase dell'*adaptive licensing* sembrerebbe infatti contraddire il concetto di *accesso tempestivo* – inteso come momento più opportuno per l'utilizzo rispetto alle conoscenze acquisite. Tuttavia, questo aumentato rischio dovrebbe essere limitato al tempo necessario a raccogliere ulteriori dati e verrebbe accompagnato da energiche azioni di garanzia nei confronti dei pazienti, affinché essi siano informati dei limiti delle evidenze disponibili e siano supportati nell'assumere una decisione con piena consapevolezza dei rischi.

Proprio per questa assunzione di maggior rischio e per l'esigenza di concordare il piano di sviluppo delle evidenze necessarie a ridurre l'incertezza iniziale, questo innovativo approccio all'immissione sul mercato di farmaci innovativi necessita della partecipazione e del confronto tra tutte le parti in causa: agenzie regolatorie, agenzie di Hta, sistemi sanitari e altri finanziatori dell'assistenza sanitaria, associazioni di pazienti e professionisti, industria farmaceutica.

Non sorprende quindi che questa proposta, tanto innovativa quanto complessa nella sua attuazione, abbia suscitato un forte interesse nella comunità dell'Htai.

Gli esperti di Hta hanno già maturato un'esperienza in fatto di introduzione graduale di tecnologie sanitarie innovative, vincolata alla raccolta di evidenze utili a risolvere l'incertezza che le contraddistingue (vedi articolo sul *Coverage with evidence development*) (Ballini, 2009). C'è tuttavia una marcata differenza di prospettiva tra il procedimento applicato al settore dei dispositivi medici – per ottenere una maggiore restrizione – e quello applicato al settore dei farmaci, finalizzato ad ottenere una maggiore flessibilità. Nonostante le perplessità sulla ne-

cessità di estendere questo metodo ai farmaci, è stata accolta con favore l'opportunità di partecipare ad una discussione su un approccio che intende promuovere l'accesso dei pazienti alle innovazioni, affrontare il problema dell'incertezza, perseguire l'*effectiveness* per i pazienti 'reali' e migliorare il processo di sviluppo dell'Hta.

## La discussione al Policy Forum

La discussione intavolata al *Policy Forum* dell'Hta ha privilegiato riflessioni sui possibili problemi di efficace implementazione del nuovo sistema, che riassumiamo per i tre punti precedenti.

### *Pianificazione prospettica del processo regolatorio*

Sul tema della pianificazione prospettica della raccolta di evidenze necessarie a completare l'iter per l'autorizzazione è stata sottolineata la necessità di dotarsi di criteri di prioritizzazione per la scelta dei prodotti più meritevoli di un tale approccio. Sono state espresse perplessità sulle capacità di coordinamento per la reale conduzione degli studi successivi all'autorizzazione iniziale e preoccupazioni sulle responsabilità dei costi della ricerca. Il probabile frequente ricorso a studi che utilizzano dati dei sistemi informativi o dei registri ha sollevato timori di aspettative eccessive sulla qualità dei dati, sulla capacità di estrarli in tempi utili e sulle risorse necessarie ad inserirli ed analizzarli. Sono emersi dubbi sulla capacità delle diverse parti di accettare le eventuali decisioni di ritiro e diniego di accesso a farmaci inizialmente autorizzati, in quanto questo sistema potrebbe aumentare la frequenza di questi casi. Sostanziale ed irrisolta è apparsa la questione riguardante la necessaria dinamicità nei prezzi, coerentemente con il modificarsi dello stadio di sviluppo del prodotto: da un lato l'industria sembra avere poca fiducia nella disponibilità dei regolatori ad accettare successivi aumenti di prezzo, dall'altro i finanziatori dei sistemi sanitari sono poco propensi ad accettare da subito prezzi elevati per prodotti dai benefici e rischi incerti.

### *Iterazione tra valutazione e autorizzazione*

Sulle fasi iterative di valutazione e di autorizzazione è emersa ancora una volta la diffidenza tra agenzie regolatorie e agenzie di Hta nei reciproci metodi e requisiti di valutazione della qualità delle evidenze. Gli esperti di Hta hanno criticato l'affidabilità delle evidenze di efficacia tratte da studi osservazionali e sottolineato quanta poca esperienza ci sia nella conduzione di grossi studi osservazionali capaci di generare dati robusti. Parallelamente si è

riconosciuto che, in una logica collaborativa, le agenzie di Hta dovrebbero condividere in maniera più esplicita i propri criteri di valutazione ed essere più trasparenti rispetto agli aspetti che pesano maggiormente sulle conclusioni in merito alla rimborsabilità di un farmaco.

### *Tempestività di accesso e incertezza*

Sottolineando che si andrebbe ad anticipare l'accesso dei pazienti a farmaci innovativi il cui profilo di sicurezza ed efficacia è incerto, sono emerse ulteriori preoccupazioni sull'effettivo impegno da parte dell'industria di rispettare gli accordi sulla raccolta di evidenze necessarie a ridurre l'incertezza, che è sembrata gravare in maniera eccessiva sui pazienti. È stata suggerita l'istituzione di una sorta di 'contratto sociale' in cui tutte le parti riconoscano il proprio ruolo e responsabilità nel formulare decisioni condivise e siano consapevoli che l'azione di ognuno può sminuire lo sforzo dell'altro. Insieme alla necessità di sviluppare strumenti di garanzia per i pazienti e di supporto alle decisioni individuali, è stata richiamata l'urgenza di trovare metodi più efficaci per un loro coinvolgimento e partecipazione.

Infine una domanda importante, a cui non è risultato facile rispondere esaurientemente, ha riguardato l'esplicitazione dei problemi del sistema attuale, che il nuovo approccio dovrebbe risolvere.

Nell'articolo di Eichler et al si legge che il sistema attuale sarebbe foriero di un'eccessiva e irrealistica aspettativa rispetto all'efficacia e sicurezza dei farmaci, nel momento in cui ottengono l'autorizzazione al mercato. Tale autorizzazione è concessa sulla base di studi che spesso reclutano popolazioni non interamente rappresentative dei destinatari finali e i dati di sicurezza sono spesso insufficienti. Il nuovo sistema quindi renderebbe esplicita questa incertezza, che verrebbe efficacemente comunicata a pazienti, professionisti e sistemi sanitari.

Ciò renderebbe quindi ineluttabile la necessità di diventare meno 'riservati' sui dati che verrebbero via via raccolti e che sarebbero, in virtù di questo sistema di collaborazione tra le parti in causa, inequivocabilmente di proprietà pubblica. Tuttavia questa questione non sembra essere stata sollevata.

Un'ulteriore criticità del sistema attuale è il divario tra l'autorizzazione all'ingresso nel mercato e l'accesso alla pratica clinica, che si sta ampliando sempre di più, anche per via dei differenti requisiti posti dal processo di autorizzazione al mercato e dal processo di valutazione per la rimborsabilità. La continua richiesta o attesa di dati aggiuntivi aumenta il rischio di investimento che, associato alla diminuzione dei trattamenti realmente innovativi, porta ad un aumento dei costi dei nuovi farmaci, che a sua

volta mina la sostenibilità dei sistemi. La condivisione dei rischi associati allo sviluppo dei nuovi prodotti vorrebbe garantire un iniziale ritorno di investimento salvaguardando la produzione di evidenze risolutive dell'incertezza.

Per evitare che il divario tra l'accesso al mercato e l'accesso alla pratica clinica aumenti ulteriormente, ottenendo l'effetto contrario e indesiderato, occorre che i sistemi sanitari siano disposti a concedere la rimborsabilità a farmaci innovativi che hanno ottenuto un'autorizzazione 'adattiva'.

La sperimentazione pilota avviata da Ema, con l'invito all'industria farmaceutica a proporre prodotti da sottoporre a questo processo, aiuterà a capire se questo approccio porterà vantaggi per tutti e se riuscirà a limitare il rischio di remunerare trattamenti e prestazioni di scarso o nullo valore, che diverse recenti iniziative (per esempio, *Choosing Wisely*) ten-

tano con fatica di eliminare dai sistemi sanitari (Ballini, 2012).

### **Bibliografia**

- Ballini L (2009): Se la ricerca è la risposta, qual è la domanda? Il Coverage with evidence development come strumento di decisioni basate sulle evidenze, *Politiche sanitarie*, 10 (1): 42-43.
- Ballini L (2012): L'iniziativa Choosing Wisely® rilancia la scelta ragionata di medici e pazienti, *Politiche sanitarie*, 13 (4): 253-256.
- Eichler H-G, Oye K, Baird LG, Abadie E et al (2012): Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91: 426-437.
- Husereau D, Henshall C, Jivraj J (2014): Adaptive approaches to licensing, health technology assessment, and introduction of drugs and devices, *Int J Technol Assess Health Care*, June 12: 1-9 (Epub ahead of print).