

I processi di autorizzazione adattiva dei medicinali

De-regolamentazione travestita da accesso precoce alle cure?

I termini *adaptive licensing* o *adaptive pathways* identificano meccanismi graduali e progressivi di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali da parte delle autorità regolatorie. Sono stati definiti "approcci flessibili, prospettici e programmati di regolamentazione"^{1,2} e, in sostanza, mirano a rendere più rapido l'inserimento di nuovi farmaci sul mercato. L'autorizzazione, infatti, viene concessa sulla base di prove di efficacia preliminari, più limitate rispetto a quelle considerate per le autorizzazioni tradizionali^{1,2}. Il *gap* di conoscenze al momento dell'autorizzazione al commercio si presume venga colmato durante la fase post-autorizzativa, nella quale il profilo beneficio-rischio del farmaco dovrebbe essere periodicamente rivalutato.

I sostenitori di questi percorsi adattativi sottolineano i potenziali benefici a vantaggio sia dei pazienti (accesso precoce alle nuove terapie) che delle aziende farmaceutiche (studi clinici più brevi e meno costosi, anticipato accesso al mercato e, secondo alcuni, vantaggi legati all'allungamento del periodo di copertura brevettuale)^{3,4}.

Queste autorizzazioni sollevano però numerose preoccupazioni dal punto di vista della salute pubblica. Le principali sono riportate in un documento⁵ a firma di alcune organizzazioni internazionali che da anni sono impegnate nella valutazione e nel monitoraggio della regolamentazione farmaceutica europea (box).

L'APPROVAZIONE ATTUALMENTE SI INTENDE BASATA SU PROVE DI EFFICACIA

L'attuale impianto legislativo che regola i meccanismi di immissione sul mercato dei medicinali si basa sulla dimostrazione, da parte

dell'azienda produttrice, che il nuovo farmaco abbia sicura efficacia a fronte di una tossicità accettabile in rapporto alla condizione clinica cui è destinato. Sebbene largamente criticato perché non sempre in grado di selezionare farmaci efficaci e sicuri e perché non richiede esplicitamente la dimostrazione di un valore aggiunto laddove esistano alternative terapeutiche⁶, questo modello rappresenta un caposaldo della tutela della salute pubblica. In essere da più di 50 anni, è stato imposto a seguito di esperienze drammatiche, che si sono verificate usando farmaci non adeguatamente studiati. Anche la storia recente è purtroppo ricca di esempi di farmaci immessi sul mercato poi rivelatisi poco sicuri (gli anti-infiammatori inibitori della ciclossigenasi-2, l'ipolipidemizzante torcetrapib, l'antidiabetico rosiglitazone, e altri) o per niente attivi (bevacizumab nel tumore metastatico della mammella).

Alla luce di queste esperienze è necessario ribadire l'importanza di mantenere l'obbligo di produrre solide prove di efficacia prima che qualsiasi nuovo farmaco sia approvato per il mercato^{7,8}. Non rappresenterebbe certo una scelta a tutela della salute pubblica abbassare gli attuali standard di valutazione, che anzi dovrebbero essere più rigorosi.

LO SCENARIO ATTUALE DELLE APPROVAZIONI ACCELERATE E CONDIZIONALI

In controtendenza rispetto ai bisogni di salute pubblica, invece, nell'ultimo decennio si è assistito a diversi tentativi di espandere l'uso di approvazioni "accelerate". Attualmente sono in essere procedure regolatorie che consentono un accesso precoce ai nuovi farmaci, grazie a valutazioni più rapide o alla possibilità di presentare dati preliminari a supporto della richiesta dell'autorizzazione.

Già all'inizio degli anni Novanta, negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA) ha introdotto schemi regolatori come l'"accelerated approval", la "priority review", il "fast track". Più recentemente, a questi si è aggiunta la "breakthrough therapy", designazione riservata a farmaci indicati per

Organizzazioni promotrici del documento

Health Action International (HAI), rete europea no-profit che riunisce cittadini, organizzazioni non governative, operatori sanitari, istituzioni accademiche, media interessati al tema dell'accesso ai farmaci essenziali e all'uso razionale dei farmaci. *Maggiori informazioni:* www.haiweb.org
Contatto: ancel.la@haiweb.org

International Society of Drug Bulletins (ISDB), rete mondiale di editori di bollettini e riviste medico-scientifiche che si occupano di farmaci, finanziariamente indipendenti dall'industria farmaceutica. L'ISDB è costituita da circa 80 membri provenienti da 41 paesi nel mondo. *Maggiori informazioni:* www.isdbweb.org
Contatto: press@isdbweb.org

Medicines in Europe Forum, rete che include più di 70 organizzazioni in 12 Stati europei che rappresentano quattro gruppi chiave nell'ambito della salute (pazienti e loro associazioni; famigliari e cittadini; sistemi sanitari; professionisti sanitari) uniti nelle discussioni circa le politiche europee sui farmaci.
Contatto: pierrechirac@aol.com

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, organizzazione scientifica che opera nel campo della ricerca biomedica e che mira a contribuire alla difesa della salute e della vita umana. Gli ambiti di ricerca spaziano dal livello molecolare fino all'individuo e alle popolazioni. L'istituto si occupa inoltre di formazione e di uso razionale dei farmaci. *Maggiori informazioni:* www.marionegri.it

Nordic Cochrane Centre, fa parte della Cochrane Collaboration, network no profit mondiale di oltre 30.000 persone in più di 100 paesi che si occupa di preparare, mantenere e promuovere l'accesso a revisioni sistematiche sull'efficacia degli interventi sanitari. *Maggiori informazioni:* www.cochrane.org
Contatto: pcg@cochrane.dk

WEMOS, sostiene il diritto alla salute attraverso attività di lobby a livello internazionale e nazionale. Contribuisce a cambiamenti politici mirati a rendere strutturali interventi per migliorare la salute di tutti i cittadini e per rendere queste decisioni etiche, responsabili, eque, coerenti in una prospettiva globale. *Maggiori informazioni:* www.wemos.nl
contattare: press@wemos.nl



condizioni gravi per i quali siano disponibili prove cliniche preliminari che indicano un miglioramento sostanziale rispetto alla terapia disponibile⁹⁻¹¹.

In Europa, i modelli sono essenzialmente due: l'approvazione condizionale e quella per circostanze eccezionali (*under exceptional circumstances*)¹². La differenza sostanziale tra le due procedure è che nell'approvazione condizionale l'azienda farmaceutica è tenuta a produrre durante la fase post-autorizzativa le prove di efficacia mancanti attraverso la raccolta di dati a lungo termine, la conduzione di nuovi studi, ecc.

CHE COSA SOLLECITA TANTA FRETTA?

Questi modelli si basano essenzialmente su una promessa di efficacia e tollerabilità accettabili sulla base della quale si è disposti a

correre il rischio di un'immissione in commercio precoce e quindi dell'esposizione di ampie popolazioni di pazienti a un trattamento dal profilo beneficio-rischio ancora incerto. Ciò potrebbe rispondere a un vero bisogno di salute pubblica nel caso in cui un nuovo trattamento dimostrasse un effetto significativo in termini di esiti importanti (maggiore sopravvivenza, cura di grave morbilità, migliore qualità della vita) nel contesto di condizioni gravi per le quali non vi fosse alcun trattamento medico adeguato disponibile (*unmet medical need*). Già durante gli anni Ottanta, malattie con importanti risvolti sociali e di salute pubblica come l'HIV hanno stimolato un acceso dibattito circa l'opportunità di un accesso precoce a farmaci per i quali erano disponibili limitate prove di efficacia. Malgrado la pressione a favore della commercializzazione rapida dei nuovi farmaci, gli stessi pazienti e gli

POLITICHE DEL FARMACO De-regolamentazione travestita da accesso precoce alle cure?

operatori sanitari già allora ribadivano quanto fosse inadeguato un accesso non supportato da informazioni complete¹¹.

Va detto che anche l'attuale politica delle aziende farmaceutiche, sempre più orientata a modelli di sviluppo di prodotti di nicchia, contribuisce alla crescente pressione sulle autorità sanitarie per ridurre tempi e requisiti necessari per l'autorizzazione al commercio dei medicinali e per la definizione dei loro prezzi. Il settore farmaceutico è infatti passato da un modello basato su farmaci da utilizzare su ampie popolazioni in grado di garantire ingenti ritorni degli investimenti (*blockbuster*) allo sviluppo di farmaci mirati e personalizzati per piccole casistiche di pazienti che esprimono determinati recettori o che hanno fallito determinate linee di terapia, ecc. (*nichebuster*), farmaci che garantiscono margini di guadagno attraverso prezzi alti anziché grandi volumi di vendita. Questa nuova politica industriale può potenzialmente portare a considerare qualsiasi nuovo medicinale alla stregua di un farmaco orfano, giustificando in tal modo la presunta impossibilità di generare prove di efficacia adeguate per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

IL GIOCO VALE LA CANDELA?

UN'ANALISI DELL'ESPERIENZA FATTA FIN QUI

Alcuni studi hanno valutato l'efficienza dei sistemi di approvazione dei nuovi farmaci in Europa e negli Stati Uniti. In particolare, sono stati analizzati i modelli di approvazione condizionale e accelerata, evidenziandone i punti di forza e di debolezza. In generale, gli standard regolatori alla base delle approvazioni sono bassi: gli studi clinici necessari per queste autorizzazioni sono condotti su campioni piccoli e selezionati. In Europa tra il 2000 e il 2010 tali approvazioni si basavano su studi che includevano una mediana di circa 1700 pazienti per i farmaci standard e 440 per i farmaci orfani¹³. Un'analisi delle nuove approvazioni da parte dell'FDA riferita al 2008 ha evidenziato che la mediana dei pazienti esposti nella fase pre-autorizzativa è 2133 per i processi standard e scende a 1266 considerando insieme le

procedure standard e quelle accelerate¹⁴. Spesso, inoltre, le approvazioni condizionali o accelerate sono basate su esiti surrogati o di processo, che non sempre si dimostrano clinicamente rilevanti e rispondono solo in parte a reali *unmet medical needs*^{12,15}.

È emerso anche che le approvazioni accelerate e condizionali aumentano il rischio di autorizzare farmaci la cui tossicità non è sufficientemente esplorata. Ciò obbliga le agenzie regolatorie a emettere note sulla sicurezza dei nuovi farmaci o allarmi come i *black box* dell'FDA^{16,17}. Molto raramente poi questi farmaci rappresentano una reale innovazione terapeutica. La rivista indipendente *Prescrire* ha valutato 22 farmaci approvati dalla European Medicines Agency (EMA) attraverso la procedura di approvazione condizionale e i risultati sono davvero poco rassicuranti. Nessuno tra i farmaci analizzati rappresenta una reale innovazione terapeutica e solo il 18% offre un vantaggio in termini di cura; inoltre è importante notare che nel 28% dei casi i dati disponibili erano insufficienti per elaborare un giudizio definitivo⁵.

Ne consegue che il profilo beneficio-rischio dei farmaci approvati in maniera condizionale è così incerto che difficilmente i benefici di un accesso precoce superano i rischi legati alle limitate conoscenze attorno a quei farmaci¹². Quindi, spostare sempre più l'onere della prova dalla fase pre- a quella post-autorizzazione mina potenzialmente la sicurezza dei pazienti. Spesso poi le misure imposte dalle autorità regolatorie per ridurre il debito informativo circa il profilo beneficio-rischio di un nuovo farmaco (ad esempio conduzione di nuovi studi, raccolta di dati sul profilo di tossicità) non sono rispettate: non sempre quegli studi vengono davvero pianificati e condotti, e, anche quando c'è la volontà di farlo, è difficile coinvolgere medici e arruolare pazienti, i quali giustamente si chiedono perché mai debbano partecipare alla ricerca attorno a un farmaco già autorizzato¹².

Quando gli impegni post-autorizzativi non vengono onorati, può verificarsi la condizione per la quale ampie popolazioni sono trattate con farmaci dei quali non si conosce la reale

efficacia e sicurezza, e l'esposizione può prolungarsi per lunghi periodi prima che questi vengano rimossi dal mercato^{12,18,19}.

La diffusione dei processi di autorizzazione adattativa anche nei casi in cui non esiste una vera e propria necessità urgente di salute pubblica potrebbe portare a una situazione in cui le autorizzazioni premature diventano la regola, mettendo la salute dei cittadini inutilmente a rischio. Anche nei casi in cui esista un reale bisogno di salute pubblica, abbassare gli standard per le autorizzazioni può portare all'introduzione di prodotti che in realtà non rispondono a tale esigenza.

UN PASSO ULTERIORE PER RIDURRE I RISCHI COMMERCIALI, AUMENTANDO QUELLI PER LA SALUTE

Nel marzo 2014 l'EMA ha lanciato un progetto pilota che sperimenta i nuovi processi di autorizzazione adattativa su un piccolo numero di nuove procedure. Questa attività si sta svolgendo a porte chiuse, in un cosiddetto *safe harbour environment*²⁰, senza esser stata discussa né approvata dal Parlamento e dal Consiglio europei. Ciò rappresenta il tentativo di modificare le pratiche attuali senza un'adeguata discussione né il dovuto supporto politico-legislativo. Tutto ciò nonostante il fatto che già nel 2010, durante la discussione sulla revisione del regolamento per la farmacovigilanza²¹, il Consiglio dei ministri della sanità dei paesi membri dell'Unione Europea avesse bocciato la proposta di un allargamento degli scopi delle autorizzazioni condizionali.

Tra i tanti, un aspetto preoccupante è che, riconoscendo i potenziali rischi per la salute pubblica, la proposta avanzata prevede un periodo di commercializzazione del farmaco durante il quale un paziente che abbia a soffrire di un effetto avverso o, in sua vece, un'autorità di salute pubblica, non possono intraprendere azioni legali contro l'azienda produttrice. Tale divieto viene giustificato dal pretesto che pazienti e sistemi sanitari devono accettare rischi più elevati legati all'uso di questi farmaci. In altre parole, i pazienti sono esposti a un maggiore livello di incertezza (efficacia e

sicurezza non pienamente dimostrati) senza poter nemmeno rivalersi sull'azienda nel caso qualcosa andasse storto.

Oltre alle ricadute in termini di salute pubblica, un'altra preoccupazione riguarda il malcelato tentativo di spianare la strada a fenomeni di liberalizzazione delle procedure e a un maggiore controllo su queste da parte delle aziende farmaceutiche a scapito degli altri attori della sanità, come gli organismi che valutano le tecnologie sanitarie, quelli che ne stabiliscono il prezzo, ecc. Non è chiaro come i percorsi adattivi possano contribuire a ridurre il "disallineamento tra i processi autorizzativi e quelli di *coverage* e rimborso"¹, che semmai promettono di divergere ulteriormente in presenza di informazioni certe solo sul costo dei nuovi farmaci, ma non sul loro beneficio. La mancanza di studi comparativi o orientati a dimostrare un vantaggio su esiti clinicamente rilevanti non può che spostare la base dei processi decisionali dalle evidenze ai fattori sociali, economici, mediatici di contesto.

LE POLITICHE REGOLATORIE VANNO RIORIENTATE ALLA DIFESA DELL'INTERESSE DEI PAZIENTI E DELLA SALUTE PUBBLICA

L'introduzione più rapida dei nuovi farmaci sul mercato e l'aumento incontrollato dei prezzi dei farmaci non rappresentano incentivi reali per favorire vere innovazioni in campo farmaceutico. Al contrario, perché le autorità regolatorie siano in grado di garantire che i nuovi farmaci rispondano davvero a esigenze di salute ancora insoddisfatte, occorre:

- ▶ richiedere una valutazione affidabile dei nuovi farmaci prima di autorizzarne l'immissione in commercio (una valutazione che includa la dimostrazione del valore terapeutico aggiunto, un parametro del tutto trascurato dalla stessa legislazione europea sui medicinali);
- ▶ assicurarsi che i meccanismi di approvazione condizionale e accelerata vengano utilizzati solo in casi debitamente giustificati (ad esempio, quando c'è un vero bisogno medico non soddisfatto);
- ▶ sostenere il diritto dei cittadini europei a un risarcimento in caso di danni derivanti da un farmaco o un dispositivo medico, anche se

POLITICHE DEL FARMACO De-regolamentazione travestita da accesso precoce alle cure?

questo è stato oggetto di un'approvazione condizionale o accelerata;

- ▶ garantire una maggiore trasparenza dei dati clinici, inclusi i dati di farmacovigilanza;
- ▶ rafforzare l'indipendenza delle agenzie regolatorie dall'influenza delle multinazionali e dei loro finanziamenti, mascherati come compensi in cambio di servizi;
- ▶ sviluppare modelli di ricerca e sviluppo guidati dai bisogni clinici in alternativa ai modelli aziendali orientati solo al profitto.

Rita Banzi, Chiara Gerardi, Vittorio Bertele'

IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche

Mario Negri, Milano

rita.banzi@marionegri.it

BIBLIOGRAFIA

1. Eichler HG, Oye K, Baird LG, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 426-37.
2. 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.
3. Rizzi A, Recchia G. Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPPs). Approccio flessibile per una risposta ai bisogni dei pazienti del XXI secolo. *Ricerca&Pratica* 2015; 31: 215-7.
4. Zerhouni E. European Medicines Agency's event: science, medicines, health: patients at the heart of future innovation conference. Personal communication. Video disponibile al sito: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2015/01/event_detail_001129.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3 (ultimo accesso 10.11.2015).
5. "Adaptive licensing" or "adaptive pathways": deregulation under the guise of earlier access. Disponibile al sito: www.isdbweb.org/en/publications/view/adaptive-licensing-or-adaptive-pathways-deregulation-under-the-guise-of-earlier-access/campaigns (ultimo accesso 10.11.2015).
6. Garattini S, Chalmers I. Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ* 2009; 31: b1025.
7. Prescrire Editorial Staff. How to avoid future Vioxx. *Prescrire Int* 2005; 14: 115-7.
8. Prescrire Editorial Staff. New drugs and indications in 2014. *Prescrire Int* 2015; 24: 107-10.
9. Baird LG, Banken R, Eichler HG, et al. Accelerated access to innovative medicines for patients in need. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 559-71.
10. Food and Drug Administration. Fast Track, breakthrough therapy, accelerated approval, priority review. Disponibile al sito: www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/ucm20041766.htm (ultimo accesso 10.11.2015).
11. Gonsalves G, Zuckerman D. Commentary: will 20th century patient safeguards be reversed in the 21st century? *BMJ* 2015; 350: h1500.
12. 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.
13. Duijnhoven RG, Straus SMJM, Raine JM, et al. Number of patients studied prior to approval of new medicines: a database analysis. *PLoS Med* 2013; 10: e1001407.
14. Moore TJ, Furberg CD. Development times, clinical testing, postmarket follow-up, and safety risks for the new drugs approved by the US Food and Drug Administration. *JAMA Int Med* 2014; 174: 90-5.
15. Prescrire editorial. Staff inflation of endpoints. *Prescrire Int* 2014; 23: 286.
16. Frank C, Himmelstein DU, Woolhandler S, et al. Era of faster FDA Approval has also seen increased blackbox warning and market withdrawals. *Health Affairs* 2014; 33: 1453-9.
17. Lexchin J. New drugs and safety: what happened to new active substances approved in Canada between 1995 and 2010? *Arch Inter Med* 2012; 172: 1680-1.
18. Kesselheim AS, Wang B, Franklin JM, Darrow JJ Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study. *BMJ* 2015; 351: h4633.
19. United States Government Accountability Office. Drug safety. Improvement needed in FDA's postmarket decision-making and oversight process. Report GAO-06-402, 2006. Disponibile al sito: www.gao.gov/new.items/d06402.pdf (ultimo accesso 10.11.2015).
20. European Medicines Agency. Adaptive pathways to patients: report on the initial experience of the pilot project. Disponibile al sito: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp&mid=WC0b01ac05807d58ce (ultimo accesso 10.11.2015).
21. Official Journal of the European Union. Regulation (EU) No 1027/2012 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2012 amending Regulation (EC) No 726/2004 as regards pharmacovigilance, L299/1-L299/4.