

L. Bozzini¹;
M. Font²

1. Farmacista.
Verona.
2. Farmacista
ULSS 20
Verona

UN PROGETTO DELL'EMA: LICENZA ADATTIVA DEI MEDICINALI piano di accesso progressivo dei pazienti alle cure

Per **licenza adattiva - LA** - (in inglese, *adaptive licensing*) o approvazione sfalsata o autorizzazione progressiva, s'intende un processo flessibile e graduale, prospetticamente pianificato, di autorizzazione al commercio (AIC) di un prodotto medicinale (o di un device) da parte dell'autorità regolatoria¹. E' detto anche **piano di accesso progressivo dei pazienti** (*progressive patient access scheme*), vale a dire accesso gradualmente crescente a trattamenti di bisogni medici insoddisfatti. Quello di seguito sinteticamente riportato è un progetto elaborato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Il **principio** alla base della LA è di accelerare l'approvazione, da parte dell'EMA, di farmaci in via di sviluppo, al fine rispondere ad esigenze mediche non ancora soddisfatte. Il progetto dovrebbe attuarsi mediante **consulenze scientifiche parallele**, che vedono coinvolti, in un dialogo a tre, **aziende farmaceutiche, EMA ed organismi di Health Technology Assessment** (HTA). Tutto ciò dovrebbe consentire alle aziende che fanno ricerca e sviluppo in ambito sanitario (farmaci e device) di avere un duplice feedback sul piano del progresso di nuovi medicinali, vale a dire sia da parte delle autorità regolatorie sia degli organismi di HTA. Il progetto si propone, in definitiva, di definire modalità e tempistiche ideali di consulenze scientifiche tra EMA/organismi di HTA/industrie farmaceutiche, con l'obiettivo di favorire l'interazione precoce tra chi sviluppa i farmaci, l'autorità regolatoria e l'HTA, contribuendo a rendere disponibili, in maniera trasparente e in tempi più

accelerati, nuovi medicinali con un rapporto positivo di rischio/beneficio².

In pratica il processo di LA si dovrebbe svolgere mediante **fasi ripetitive di raccolta dati** sul farmaco in fase di studio, seguite da valutazioni dell'autorità regolatoria e aggiustamento e modifica progressivi dell'AIC. In tal modo si potrebbe massimizzare l'impatto positivo di un nuovo farmaco sulla salute pubblica, bilanciando la possibilità di accesso tempestivo al suo impiego con la necessità di acquisire adeguate informazioni in continua evoluzione sui suoi benefici e rischi¹. Il processo autorizzativo deve naturalmente basarsi su una produzione continua di dati sul prodotto in via di sviluppo, a cui far conseguire un adeguamento dell'AIC. Pertanto, questo nuovo percorso esige una stretta collaborazione e un interscambio di comunicazioni continue tra sponsor, operatori sanitari, autorità regolatorie ed organismi di HTA³. Il lavoro condiviso deve precisare quali obiettivi e risultati si pone ogni fase dello sviluppo del nuovo prodotto, anche al fine di definire e pattuire possibili aggiustamenti autorizzativi e il grado di rimborsabilità³.

Differenze tra LA e AIC tradizionale

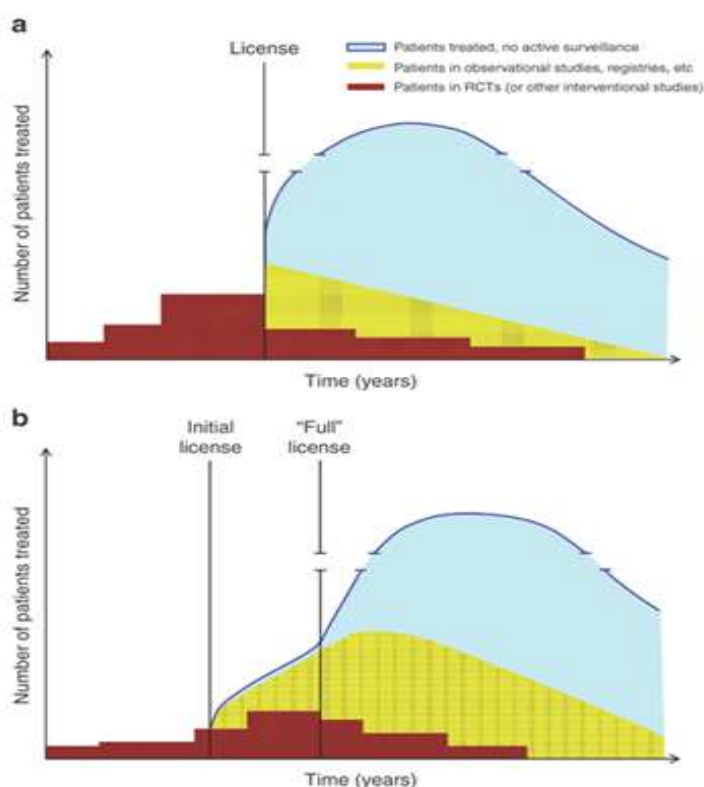
Le principali differenze tra la registrazione di un farmaco secondo il metodo tradizionale e la LA possono essere evidenziate mediante le figure di seguito riportate³.

Il processo di AIC tradizionale (**Figura a**) prevede che siano condotti studi clinici randomizzati (RCT), o altri tipi di studi interventistici, su (quasi) tutti i soggetti previsti e per una durata predefinita. Una volta che l'AIC è stata

concessa, la popolazione sottoposta al trattamento si espande rapidamente. Per la maggior parte dei farmaci la prescrizione su un ampio numero di pazienti del mondo reale non contribuisce a generare ulteriori dati; alcuni pazienti (o tutti i pazienti per un numero limitato di farmaci) possono essere iscritti in registri o seguiti con altre forme di studi osservazionali (sorveglianza attiva)³.

Lo scenario della LA (**Figura b**) mostra che una prima AIC può essere concessa sulla base di studi clinici condotti su un numero più limitato di pazienti e anticipatamente rispetto alle licenze normalmente rilasciate.

Dopo la concessione iniziale, il numero di pazienti trattati cresce molto lentamente, a causa di limitazioni della prescrivibilità. Quasi tutti i pazienti non iscritti negli RCT in corso, o nuovi, potrebbero essere arruolati in una qualche forma di studio osservazionale, contribuendo a generare informazioni sull'efficacia del farmaco nel mondo reale. Dopo la fissazione di tappe successive pre-concordate, una volta che i requisiti per la sorveglianza attiva e per gli RCT si sono gradualmente ridotti, può essere concessa una "AIC piena"³.



Flessibilità della LA

L'attuazione di una LA dovrebbe variare da farmaco a farmaco, e quindi essere decisa caso per caso, con le peculiarità di seguito riportate in grado da fungere da guida:

- gravità e prevalenza della malattia;
- disponibilità o meno di opzioni alternative di cura;
- possibilità di ricorso ad interventi preventivi;
- popolazione target di pazienti;
- caratteristiche del farmaco, ad esempio meccanismo d'azione, vantaggi significativi rispetto alle opzioni di cura esistenti in termini di sicurezza ed efficacia;

- esperienza maturata con prodotti della stessa classe farmacologica;
- disponibilità di dati preclinici e conclusioni dedotte da questi dati.

Tanto per esemplificare, nel caso di malattie gravi o letali la quantità di dati necessari per una AIC iniziale potrebbe essere inferiore rispetto all'entità di dati clinici richiesti per un prodotto destinato al trattamento di una condizione meno grave. La stessa cosa potrebbe valere per un farmaco sviluppato per pazienti affetti da malattie rare, o in caso di mancanza di opzioni terapeutiche alternative sicure ed efficaci. Particolari cautele e restrizioni all'applicabilità della LA possono sussistere in caso di farmaci che presentano specifici meccanismi d'azione (ad esempio biologici), o di problemi derivanti da precedenti esperienze con farmaci della stessa classe farmacologica, o da dati preclinici disponibili indicanti potenziali incognite di sicurezza.

Vantaggi, svantaggi, dubbi e incertezze della LA

Il progetto della licenza adattiva EMA può presentare alcuni vantaggi³, rappresentati da:

- accesso anticipato a determinati farmaci per patologie che mancano al momento di possibilità terapeutiche;
- pazienti immediatamente sottoposti a sorveglianza attiva;
- produzione molto precoce e in tempo reale di dati relativi all'efficacia del nuovo prodotto, particolarmente importanti per gli organismi che devono sobbarcarsi il rimborso;
- produzione di utili anticipata per le aziende farmaceutiche;
- modalità di promozione del farmaco diverso da quelle tradizionali, in cui ne viene celermente incentivato l'impiego a una platea ampia di pazienti rispetto a quella iniziale, ristretta, prevista con la LA.

Il rischio maggiore di una AIC anticipata è ovviamente costituito dal **grado di incertezza** del profilo di rischio/beneficio del nuovo farmaco. La domanda che sorge spontanea è allora: **quale è l'incertezza ammissibile ed accettabile da parte dei soggetti coinvolti - autorità regolatorie, operatori sanitari, organi di HTA, paganti e, soprattutto, pazienti?**

In generale, secondo l'EMA, la fattibilità della LA dovrebbe dipendere sempre dalla volontà di tali soggetti ad accettare un livello di incertezza accresciuto del medicinale autorizzato¹. Tale livello sarà particolarmente elevato durante le fasi iniziali della licenza, ma dovrebbe progressivamente ridursi con la disponibilità di dati aggiuntivi. Una maggiore accettabilità di incertezze non deve tuttavia essere interpretata o confusa come un abbassamento di standard scientifici.

Un problema che di conseguenza va chiarito riguarda la **modalità di sorveglianza** del farmaco autorizzato con LA avendo presente che, anche per determinati prodotti registrati secondo la procedura normale - mediante il ricorso a registri, medici autorizzati, procedure di consenso informato, e altro - è imposta una prescrizione rigorosamente controllata secondo strategie di valutazione e mitigazione del rischio (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS) e di piani di gestione del rischio (*Risk Management Plan*, RMP).

E' poi da approfondire quale sia l'**approccio formativo ed educativo** più idoneo nei confronti dei pazienti da inserire nei piani di trattamento con farmaci autorizzati con licenza adattiva, soprattutto al fine di evitare la percezione che tale processo si traduca in un abbassamento degli standard di efficacia, di sicurezza e/o di qualità.

Quale ricaduta sui costi?

Un problema aperto riguarda infine il costo della ricerca, il prezzo del farmaco autorizzato con LA e la rimborsabilità. Secondo l'EMA, sarebbe probabilmente necessario concordare in anticipo il prezzo e le modalità di rimborso di un prodotto da sottoporre a LA¹. Resta tuttavia da chiarire a chi compete l'onere della ricerca, se esclusivamente all'azienda farmaceutica oppure al concorso anche di istituzioni pubbliche e private, nel qual caso si porrebbe maggiormente il problema del calcolo del prezzo e degli eventuali ricavi realizzabili. Appare anche realistico che la rimborsabilità di un farmaco sottoposto a licenza progressiva possa variare a seconda dei diversi livelli di autorizzazione, vale a dire dopo le concessioni di un AIC iniziale, di eventuali successive e di quella finale. E' quindi lecito ipotizzare un *adaptive pricing* e un *adaptive reimbursement*, vale a dire un prezzo e una rimborsabilità flessibili e progressivi, che riflettano il livello di dati e di conoscenze raggiunti e disponibili sul prodotto.

Conclusione

Il progetto della LA appare per molti versi attrattivo, soprattutto sul piano teorico, mentre da un punto di vista pratico, attuativo, mostra una notevole complessità. Ciononostante, in data 6 giugno 2014, da parte di aziende farmaceutiche che avevano aderito al progetto pilota di LA (lanciato nel marzo 2014), erano pervenute all'EMA **venti** richieste di partecipazione a programmi di sviluppo di nuovi farmaci. A seguito di un esame approfondito di **nove** di queste domande, l'EMA ha selezionato i primi **due** farmaci da includere nel progetto. La candidatura di altri **quattro** è stata considerata possibile e da valutare in una fase successiva, mentre **tre** domande sono state ritenute non

idonee e **undici** sono attualmente in fase di valutazione⁴.

L'agenzia regolatoria europea, nell'esprimere grande soddisfazione per l'ampia adesione al progetto, ha dichiarato che *"ora contatterà gli sponsor delle domande selezionate per esaminare le modalità specifiche di sviluppo dei singoli prodotti. La discussione dovrà coinvolgere numerose parti interessate, compresi gli organi di HTA ed i rappresentanti dei pazienti, e si svolgerà in un ambiente protetto (safe harbour, porto sicuro) al fine di consentire l'analisi, libera, confidenziale e senza impegno per nessuno, dei punti di forza e di debolezza relativi alle scelte per lo sviluppo, la valutazione, l'autorizzazione, il rimborso, il monitoraggio e i percorsi di utilizzo dei medicinali"*⁴.

Riferimenti bibliografici

1. Eichler HG. Adaptive licensing. An useful approach for drug licensing in the EU? EMA, London, March 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/04/WC500124930.pdf. Accesso ottobre 2014
2. AIFA. L'importanza delle Consulenze Scientifiche Regolatorie: EMA pubblica una guida per la consultazione pubblica sui Pilot parallel scientific advice. www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/l%E2%80%99importanza-delle-consulenze-scientifiche-regolatorie-ema-pubblica-una-guida-la-consultazio. Accesso ottobre 2014
3. Eichler H-G et al. Adaptive Licensing: Taking the next step in the evolution of drug approval. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2012; 91: 426-437
4. EMA -European Medicines Agency selects first two medicines to be included in its adaptive licensing pilot project. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002119.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accesso ottobre 2014.