

# Il governo dell'innovazione da parte delle authority del farmaco

Dalle definizioni ai percorsi di valutazione rapidi e dedicati a farmaci nuovi o più promettenti

**C**on il tumultuoso sviluppo di nuove molecole, negli ultimi dieci anni gli enti regolatori, sia a livello nazionale sia internazionale, si sono interrogati su come governare e identificare l'innovazione offerta dai nuovi farmaci. Quali sono le strategie e le procedure con cui è stato affrontato fino ad oggi questo tema?

Questa domanda assume ancor più rilevanza nei paesi come l'Italia, dove è fondamentale un'attenta allocazione delle risorse disponibili per il Servizio sanitario nazionale a carattere universale. La risposta a questi quesiti non è univoca. Se per alcuni analisti l'innovatività è in evidente declino, per altri l'incremento del numero di farmaci approvati, per esempio in ambito oncologico o nell'area delle malattie rare, indica che lo sviluppo in alcune aree terapeutiche è ancora soddisfacente<sup>1-3</sup>. Il problema che può stare alla base dei diversi punti di vista può risiedere nella mancanza di una definizione consolidata di innovazione.

Nel 2013 è stata condotta una revisione sistematica della letteratura con il duplice obiettivo di identificare la varietà dei metodi utilizzati per misurare l'innovazione in campo farmaceutico e di analizzare se l'uso di definizioni diverse possa far giungere a conclusioni differenti sul grado di innovazione di un farmaco<sup>4</sup>. Come risultato sono state identificate quattro categorie per definire e misurare l'innovazione: il numero di nuove molecole approvate, la valutazione del valore terapeutico, le valutazioni su parametri economici (per esempio quote di mercato o analisi di costo-efficacia) e il numero di brevetti. Quando l'utilizzo del numero di nuovi farmaci approvati a livello regolatorio, in termini di *new chemical/molecular entities*, è usato come parametro per definire/misurare l'innovatività, ciò porta di solito a conclusioni più ottimistiche sul livello di innovazione raggiunto, anche se si sovrastima l'importanza di alcuni farmaci. Le valutazioni basate sul valore terapeutico, su parametri economici o anche sui nuovi brevetti determinano risultati non chiari o negativi in termini di innovazione. In particolare, gli studi inclusi nella revisione sistematica in cui le valutazioni sono basate sul valore terapeutico di un farmaco concordano che l'innovazione farmaceutica sia poco frequente.

Tuttavia questi risultati sono relativi a valutazioni *post hoc* dell'innovatività, avvenute, di norma, quando un farmaco è già stato approvato dalle agenzie regolatorie. Ma, allora, come fanno le agenzie regolatorie a individuare l'innovazione in una fase precoce, nel periodo che precede l'approvazione, quando le conoscenze sul farmaco sono, per forza di cose, più limitate? Per provare a rispondere a questo quesito, abbiamo esplorato i siti web delle principali agenzie regolatorie internazionali: la European medicines agency (Ema), la Food and drug administration (Fda) americana, la Health Canada (Hc), la Therapeutic goods administration (Tga) australiana e la Pharmaceuticals and medical devices agency (Pmda) giapponese. Il quadro che viene fuori



**Giovanni Tafuri**

Agenzia italiana del farmaco



**Francesco Trotta**

Dipartimento di epidemiologia, Servizio sanitario regionale del Lazio

è interessante: infatti nonostante, ad oggi, le agenzie regolatorie non sembrano aver elaborato delle definizioni ufficiali di innovazione farmaceutica, pare che tutte abbiano previsto percorsi autorizzativi più rapidi per i farmaci più promettenti con il fine di accelerare l'accesso al farmaco da parte dei pazienti.

Tutte le agenzie regolatorie in esame agiscono su due elementi per accelerare l'accesso: la gestione dei tempi di approvazione e la gestione delle (minori) evidenze disponibili (tabella I). Per quanto riguarda la gestione dei tempi si evince che tutte le agenzie hanno procedure veloci che sostanzialmente riducono il tempo di revisione del dossier; l'agenzia canadese ha una procedura particolare per cui la maggiore velocità di revisione è data dalla possibilità di "saltare la coda" rispetto ad altri dossier in valutazione senza alcuna riduzione del tempo necessario alla valutazione.

Più complicata, come attesa, la gestione dell'evidenza disponibile al momento della presentazione del dossier registrativo che avviene o attraverso l'inserimento del futuro farmaco all'interno di un percorso regolatorio specifico oppure attraverso autorizzazioni speciali (tabella I). Le autorizzazioni speciali (Conditional approval-Ema, Accelerated approval-Fda, Provisional approval-Tga, Notice

of compliance with conditions-Hc) riguardano farmaci che al momento della valutazione presentano incertezze sul piano della sicurezza e dell'efficacia, e l'autorizzazione è condizionata dalla presentazione di dati completi in fase post autorizzativa. Fa eccezione all'Ema, la "marketing authorisation under exceptional circumstances" in cui non si prevede la possibilità che l'azienda possa produrre ulteriori prove di efficacia e sicurezza dopo l'approvazione. Le designazioni speciali (Prime, Breakthrough therapy/Fast track, Sakigake) danno accesso a un percorso regolatorio caratterizzato da maggiore interazione tra azienda e agenzia durante lo sviluppo del farmaco nel caso di farmaci per particolari patologie.

A questo punto vanno però analizzati i criteri utilizzati dalle varie agenzie per designare farmaci che hanno maggiore priorità di essere messi in commercio. La tabella II riporta i requisiti per l'accesso a percorsi/autorizzazioni speciali delle varie agenzie (è opportuno tenere presente che per la Tga le procedure menzionate sono al momento in discussione e la loro entrata in vigore è prevista nel corso del 2017). Farmaci che rispondono a "unmet medical need", malattie gravi e che mettono a rischio la vita stessa sono identificati da Ema, Fda, Tga e Hc come condizione necessaria per poter accedere sia a designazioni sia a procedure autorizzative speciali. Il miglioramento importante rispetto alle terapie esistenti (concetto vicino al valore terapeutico aggiunto che implica quindi la presentazione di dati comparativi) è un altro criterio adottato da tutte le agenzie regolatorie in esame, anche se sembra essere più tipico di designazioni (percorsi) speciali piuttosto che di specifiche procedure autorizzative. La possibilità poi di presentare evidenze meno consolidate (basate ad esem-

*Tutte le agenzie regolatorie prevedono procedure che riducono il tempo di approvazione.*

Tabella I. Modalità di gestione dei tempi di valutazione, autorizzazioni e designazioni speciali in uso presso le principali agenzie regolatorie.

	Ema	Fda	Tga***	Hc	Pmda
Gestione dei tempi	Procedure veloci	Procedure veloci	Procedure veloci	Procedure veloci	Procedure veloci
	Accelerated assessment 5 mesi vs 7 standard <sup>5</sup>	Priority review 6 mesi vs 10 standard <sup>8</sup>	Priority review Max 5 mesi <sup>9</sup>	Priority review La tempistica resta invariata ma il dossier "salta la coda" <sup>10</sup>	Priority review 9 mesi vs 12 standard <sup>12</sup>
Gestione dell'evidenza disponibile	Designazioni speciali	Designazioni speciali	Designazioni speciali	Designazioni speciali	Designazioni speciali
	Prime <sup>6</sup>	Breakthrough therapy designation/Fast track <sup>**8</sup>	—	—	Sakigake Review in 6 mesi <sup>13</sup>
	Autorizzazioni speciali	Autorizzazioni speciali	Autorizzazioni speciali	Autorizzazioni speciali	—
	Conditional approval <sup>67</sup> Approval under exceptional circumstances <sup>65</sup>	Accelerated approval <sup>8</sup>	Provisional approval <sup>9</sup>	Notice of compliance with conditions <sup>11</sup>	—

\* Il "Conditional approval" è una procedura che viene normalmente convertita in procedura standard una volta che l'azienda ha presentato tutti i dati richiesti all'Ema in fase post autorizzativa; l'approvazione "Under exceptional circumstances" invece resta tale, proprio per l'impossibilità di presentare ulteriori dati in fase post autorizzativa, per esempio a causa della rarità della patologia.

\*\* La designazione "Breakthrough therapy" è basata esclusivamente su dati preliminari in fase clinica; la designazione "Fast track" può essere richiesta anche sulla base di dati preclinici.

\*\*\*Le procedure presentate relativamente all'agenzia australiana Tga sono al momento in discussione e non ancora in vigore.

pio su esiti surrogati o sull'uso di biomarcatori) o di avere maggiori interazioni tra azienda e agenzia regolatoria durante lo sviluppo del farmaco sono anche queste delle caratteristiche considerate da tutte le agenzie in esame per designazioni e autorizzazioni speciali. Va ricordato che solitamente avere una designazione speciale (Prime, Breakthrough therapy/Fast track, Sakigake) rende possibile la candidatura per l'accesso a procedure autorizzative speciali e/o più veloci.

In conclusione, questa analisi dimostra che non esiste una definizione specifica di farmaco innovativo o di innovazione farmaceutica da parte delle principali agenzie regolatorie internazionali. Tuttavia, tutte le agenzie prevedono percorsi di valutazione più rapidi e dedicati a farmaci nuovi o più promettenti. I criteri per accedere a tali percorsi di valutazione sono sostanzialmente omogenei e riguardano principalmente la gravità della patologia, l'assenza di alternative terapeutiche, il valore terapeutico del farmaco nel contesto corrente. Da notare che solo all'Fda e all'Hc il valore terapeutico del farmaco è presente e consolidato da molti anni quale criterio per accedere a designazioni/approvaioni speciali. In Giappone è stato introdotto nel 2014, all'Ema è arrivato con Prime nel 2016 e in Australia arriverà nel 2017. ■

- Munos BH, Chin WW. How to revive breakthrough innovation in the pharmaceutical industry. *Sci Transl Med* 2011;3:89.
- DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol* 2007;25:209-16.
- Haffner ME. Adopting orphan drugs—two dozen years of treating rare diseases. *N Engl J Med* 2006;354:445-7.
- Kesselheim AS, Wang B, Avorn J. Defining “innovativeness” in drug development: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:336-48.
- Regolamento (CE) 726/2004.
- Ema. Prime: priority medicines.
- Regolamento (CE) 507/2006.
- Fda. Fast track, breakthrough therapy, accelerated approval, priority review.
- Tga. Consultation: expedited pathways for prescription medicines.
- Health Canada. Guidance for industry. Priority review of drug submissions.
- Health Canada. Notice of compliance with conditions.
- Pmda. Drug reviews. [www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0001.html](http://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0001.html)
- Strategy of Sakigake. 2017, 15 giugno. [www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/dl/140729-01-01.pdf](http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/dl/140729-01-01.pdf)

## VEDI ANCHE

**L'innovazione libera:** se le novità che contano davvero le stiamo costruendo noi, autonomamente, nel nostro tempo libero? Trovando soluzioni ai problemi che la stessa tecnologia ci causa quotidianamente, immaginando scorcioie capaci di portarci più direttamente benefici, collaborando con altre persone che vivono problemi uguali ai nostri? La *free innovation* ha una caratteristica fondamentale: il primo a beneficiarne è

chi l'ha ideata. Come spiega Eric von Hippel, l'innovazione libera è *self-rewarding* per natura. Chi la produce non ha interesse a proteggerla dall'uso che possono desiderare di farne altre persone. Nasce spontaneamente da bisogni individuali o di un gruppo. È un paradigma nuovo, collettivo e senza autore.

Eric von Hippel è un economista che insegna alla School of management del Massachusetts institute of technology. Il suo ambito principale di interesse e di studio è la *open innovation*. Fa parte del comitato scientifico del progetto **Patient innovation** ([www.patient-innovation.com](http://www.patient-innovation.com)) ed è autore di *Democratizing innovation* (2005) e del recentissimo *Free innovation* (2017), pubblicati dalla Mit Press. Ovviamente, entrambi scaricabili gratuitamente dal sito della casa editrice ([www.mitpress.mit.edu](http://www.mitpress.mit.edu)). •



E. von Hippel

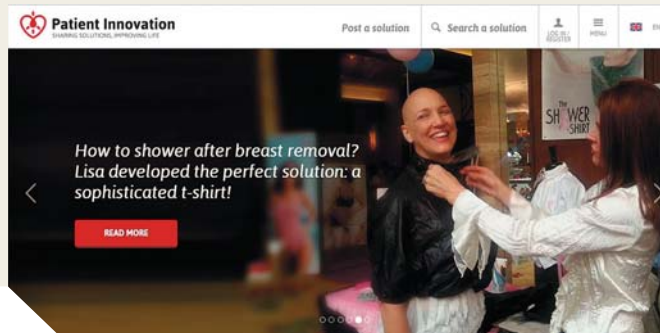


Tabella II. Requisiti per accesso a designazioni/autorizzazioni speciali.

	Ema		Fda		Tga	Hc	Pmda
	Conditional approval/under exceptional circumstances	Prime	Accelerated approval	Breakthrough therapy designation/Fast track	Provisional approval	Notice of compliance with conditions	Sakigake
Unmet medical need, malattia grave e che mette a rischio la vita	✓	✓	✓	✓	✓	✓	—
Endpoint surrogati/biomarcatori	✓	✓	✓	✓	✓	✓	—
Miglioramento importante rispetto alle terapie esistenti	—	✓	—	✓	✓	✓	✓
Dialogo tra azienda e agenzia regolatoria in fase di sviluppo (early dialogue/scientific advice)	possibile su richiesta	automatico	automatico	automatico	possibile su richiesta	possibile su richiesta	automatico