

L'ECCEZIONE? CONFERMA LA REGOLA?

Il mondo del farmaco è uno dei settori più ricchi di regole che vi siano. L'accesso al farmaco ha però a di-

sposizione anche dei percorsi speciali che servono a gestire casi eccezionali. È utile salvaguardare que-

ste eccezioni per essere sicuri di mantenere la giusta elasticità ma pur sempre seguendo delle regole.

Il tema dei percorsi "eccezionali" domina da sempre il modo iper-regolamentato dell'approvazione dei nuovi medicinali. Da una parte il bisogno di non perdere tempo di fronte a una nuova opzione terapeutica potenzialmente efficace e sicura, dall'altra il bisogno di tutelare la salute pubblica evitando di esporre i pazienti trattati a rischi evitabili ma non ancora identificati nella fretta di consentire l'accesso al mercato.

Accelerare i tempi

Nel corso degli ultimi anni il bisogno di accedere a farmaci "fuori indicazione" è stato spesso alimentato da eventi mediatici clamorosi come la terapia Di Bella o il caso Stamina. La libertà di poter scegliere una terapia a prescindere da una approvazione data dagli organi regolatori ufficialmente riconosciuti ha messo in crisi il modello di accesso ai farmaci. In realtà si tratta di un fenomeno ricorrente che mette in discussione i tempi considerati necessari a una corretta valutazione delle prove di efficacia e sicurezza. Tutto ciò

si intreccia con la retorica del bisogno di favorire l'innovazione senza perdere tempo con inutili passaggi burocratici.

La pandemia – ancora una volta lei – ci ha mostrato che in situazioni di emergenza i tempi per l'approvazione di farmaci e vaccini possono essere fortemente ridotti, prevalentemente dedicando maggiori risorse all'esame dei nuovi dossier e sovrapponendo procedure che normalmente sono gestite in modo consequenziale. Si tratta della così detta "rolling review" dove i dati vengono via via esaminati appena disponibili e costruendo in modo accelerato il dossier registrativo. Non sarebbe possibile procedere nella stessa maniera per tutti i farmaci che si affacciano al mercato, sia per dispendio di risorse sia perché equivarrebbe a cancellare il concetto stesso di emergenza.

Aprire altre vie

Detto questo, un sistema regolatorio moderno deve poter disporre di eccezioni e della capacità di tener conto dei rari casi "fuori



Antonio Addis
Dipartimento
di epidemiologia
Servizio sanitario
regionale del Lazio,
Asl Roma 1

norma". La tabella a pagina 14 riporta alcuni dei percorsi regolatori con cui è possibile avere accesso a farmaci in modo speciale. Si tratta di procedure con cui il più delle volte il Servizio sanitario nazionale riesce a rendere disponibili farmaci off label e non ancora registrati. Addirittura, in alcuni casi si tratta di medicinali in fase sperimentale o disponibili solo in altri Paesi. Trattandosi di medicinali per cui nessuno ha ancora concluso una procedura registrativa, la richiesta per il loro utilizzo deriva prevalentemente dai clinici, dalle associazioni di pazienti, società scientifiche o dai medici prescrittori. La valutazione circa il loro uso appropriato è affidato al clinico e in alcuni casi passa anche per il Comitato etico.

Nel tempo si è reso necessario essere sempre più specifici rispetto alle minime prove di efficacia indispensabili per intraprendere una di queste strade regolatorie. Infatti, in qualche modo non basta il bisogno terapeutico o la mancanza totale di opzioni terapeutiche a trasformare un potenziale trattamento in uno dei candidati per questi usi. Occorre avere a disposizione in ogni caso un'esperienza documentata e degli studi da in cui è possibile dedurre un'efficacia della nuova proposta terapeutica rispetto al →

Un regolatorio di **prossimità**. E la **trasparenza** delle regole



Patrizia Popoli
Presidente
Commissione
tecnico scientifica
Agenzia italiana
del farmaco
Direttrice
Centro nazionale
per la ricerca
e la valutazione
preclinica e clinica
dei farmaci
Istituto superiore
di sanità

La recente approvazione di un farmaco per la malattia di Alzheimer negli Stati Uniti ha portato Aaron Kesselheim di Harvard medical school a segnalare l'eccesso di prossimità tra Food and drug administration e l'azienda produttrice che avrebbero lavorato insieme per adattare lo studio in corso per rendere "migliori" i risultati. **Quale dovrebbe essere la giusta prossimità nella partnership pubblico-privato?**

Credo che il concetto di prossimità nella partnership non sia di per sé una cosa di cui avere paura. La partnership di per sé può portare a risultati positivi, l'importante è che siano molto chiare le regole rispetto agli specifici ruoli. Il pubblico deve fare il suo mestiere e il privato deve fare il suo mestiere. E con una chiarezza delle regole credo che non si debba temere la possibilità di collaborare, anzi.

Quale dovrebbe essere la distanza minima tra la fase 1 di sviluppo di un farmaco e la commercializzazione per garantire il diritto alla salute dei cittadini?

Ultimamente stiamo assistendo a delle accelerazioni incredibili nello sviluppo dei farmaci, che vengono registrati dopo fasi sperimentali molto brevi, addirittura anche dopo fasi 1 o 1-2 a braccio singolo, e quindi, in presenza di evidenze molto limitate. Se da una parte è importante cercare di accelerare lo sviluppo dei farmaci per fornire al più presto delle opzioni terapeutiche a pazienti che ne hanno bisogno, è indubbio che questi approcci comportino un importante livello di incertezza rispetto al reale valore terapeutico dei farmaci. Dovrebbe essere anche garantito che questi studi regolatori, anche se semplificati e/o accelerati, possano fornire

almeno tutte le informazioni necessarie perché il paziente possa essere trattato con una ragionevole sicurezza. Riguardo quanto deve essere la distanza temporale tra la fase 1 e la commercializzazione non c'è ovviamente un tempo fisso, dipende dal tipo di malattia, dalla possibilità di fare studi più grandi, dal tipo di *medical need*, dal tipo di fretta che c'è. Di sicuro uno studio registrativo di fase 1-2, anche quando venisse considerato accettabile dall'European medicines agency a fronte del livello di *unmet need*, dovrebbe essere in grado di garantirci almeno gli elementi minimi per poter ipotizzare un potenziale beneficio ed essere sicuri che non stiamo esponendo i pazienti a dei rischi ingiustificati. In ogni caso, infatti, i potenziali benefici devono essere pesati in rapporto ai possibili rischi. ▣

Percorsi speciali per accedere a farmaci o loro indicazioni non ancora registrate in Italia

| Percorso normativo | Di Bella | Lista 648 | Uso compassionevole | Fondo 5% | Terapie avanzate uso non ripetitivo |
|-----------------------------------|--|--|---|--|---|
| Normativa di riferimento | Legge 94/1998 | Legge 648/96 Legge 79/2014 Decreto 2/8/2019 | Dal Dm 8/5/2013 al Dm 7/9/2017 | Legge 326/2003 | Legge 326/2003 |
| Tipo di farmaci | Fuori indicazione | <ul style="list-style-type: none"> Fuori indicazione Pre-registrazione Nessuna alternativa terapeutica Alternativa economica | Pre-registrazione su base individuale | <ul style="list-style-type: none"> Farmaci orfani per malattie rare e in pre-registrazione Su base individuale | <ul style="list-style-type: none"> Sperimentale Su base individuale |
| Chi fa richiesta | Clinici | Clinici, associazioni di pazienti, Irccs, aziende sanitarie, università, Cts Aifa, Regioni | Clinici | Centri di riferimento, strutture specialistiche | Centri di riferimento, strutture specialistiche |
| Chi valuta e approva | Prescrittore | Aifa (Cts) | Comitato etico (Notifica Aifa) | Segretariato Area pre-autorizzazione Aifa (Cts) | Comitato etico (Notifica Aifa) |
| Standard evidenze | Pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale | Studi almeno di fase II | Studi di fase II e di fase I nel caso di malattie e tumori rari | Dati clinici che giustifichino il regime terapeutico | Report clinico sul paziente |
| Chi paga | Paziente, struttura erogante | Ssn | Industria | Aifa | Struttura erogante |
| Consenso informato | Sì | Sì | Sì | No | Sì |
| Responsabilità | Prescrittore | Prescrittore, medico curante, Cts | Prescrittore, medico curante | Prescrittore, medico curante | Prescrittore, medico curante |
| Raccolta dati obbligatoria | No | Sì da parte di Aifa e Regioni | No | — | — |

Un sistema regolatorio moderno deve poter disporre di eccezioni e della capacità di tener conto dei rari casi "fuori norma".

→ decorso naturale della patologia e una sicurezza accettabile.

Un elemento importante di cui tener conto è quello di chi deve prendersi in carico la responsabilità decisionale di questo tipo di prescrizioni terapeutiche. Il fatto che non vi sia un detentore ufficiale dell'autorizzazione al commercio, ma che esista una via di accesso al medicinale, determina la distribuzione della stessa responsabilità su tutti i restanti attori della filiera: il prescrittore, l'istituzione erogante, il regolatore nazionale e/o locale e, in alcuni casi attraverso il consenso informato, anche il diretto interessato, il paziente.

La disponibilità di percorsi di questo tipo ha consentito nel tempo di gestire terapie altrimenti non contemplate nelle schede tecniche dei medicinali per quanto largamente inserite nella pratica clinica quotidiana. In quest'ultimo caso si tratta soprattutto delle liste di indicazioni terapeutiche rimborsate attraverso la 648, la legge del 1996 che permette di inserire sotto il cappello del Servizio sanitario nazionale diverse farmaci e indicazioni terapeutiche altrimenti off label (spesso si tratta di terapie pediatriche).

Nel tempo alcune di queste norme hanno subito degli aggiustamenti allargando la casistica e la tipologia dei farmaci. Ultimamente si è spesso tentato di interpretare queste eccezioni come se si trattasse di procedure accelerate e, in qualche modo capaci, di anticipare il percorso di valutazione tradizionale. Il rischio è quello di snaturare la logica di queste

eccezioni alle regole per riportare tutto, ancora una volta, alla sola variabile del tempo di approvazione dei nuovi medicinali.

Creare nuova conoscenza

Piuttosto, vi è un altro aspetto che andrebbe ripensato in quanto spesso trascurato in ciascuna di queste procedure. Si tratta della necessità di accompagnare l'uso speciale di queste terapie con il bisogno di creare intorno alle stesse nuova conoscenza. In tutti i casi, si tratta di trattamenti che, per quanto nella migliore delle ipotesi siano molto promettenti, rimangono associati a un alto tasso di incertezza. Da qui deriva la necessità di associarne l'uso alla raccolta di dati predefinita e all'interno di veri e propri protocolli di ricerca. In tale contesto l'associazione di alcune di queste autorizzazioni speciali con la ricerca finanziata dalla stessa Agenzia italiana del farmaco o con una compartecipazione pubblico/privato arricchirebbe lo scopo dell'eccezione alla regola.

Non mancano quindi percorsi "speciali" che permettono l'accesso a farmaci al di fuori dei canali considerati "normali". Questa è una delle tante caratteristiche del nostro Servizio sanitario nazionale che, anche in questo caso, cerca di mantenere il suo spirito universalistico garantendo a tutti coloro che ne hanno bisogno la cura efficace necessaria, cercando di non lasciare indietro nessuno. ▣

Il rischio è quello di snaturare la logica di queste eccezioni alle regole per riportare tutto, ancora una volta, alla sola variabile del tempo di approvazione dei nuovi medicinali.