

Dalla valutazione del farmaco a quella di un percorso: le sfide per le autorità regolatorie

ANTONIO ADDIS¹

¹Dipartimento Epidemiologia del SSR, ASL Roma 1, Regione Lazio.

Pervenuto su invito il 15 dicembre 2020.

Riassunto. Capire come l'attuale organizzazione del meccanismo di valutazione del farmaco porti ad avere una visione del farmaco compartimentale e non nel suo intero percorso, e quali strumenti potrebbero essere aggiunti per avvicinare l'attività del regolatorio all'obiettivo di un superamento dei silos. Si tratta di un obiettivo non da poco ma, se si abbandona l'approccio compartimentale e ci si apre a strumenti utili alla programmazione e al governo dell'intervento, il processo di valutazione del farmaco potrebbe arrivare a includere l'intero percorso terapeutico.

From drug evaluation to that of a path: the challenges for regulatory authorities.

Summary. To understand how the current organization of the drug evaluation leads to a compartmental vision, and what tools could be added to bring the regulatory activity closer to the goal of include the entire therapeutic path. This is a hard goal but, if we overcome the compartmental approach and open up to tools useful for planning and managing the intervention, the drug evaluation process could come to include the entire therapeutic path.

Sul numero dedicato all'Innovazione della rivista *Forward*¹ il percorso di valutazione di una novità terapeutica, riportato nella figura 1, si avvale dell'uso delle frecce per visualizzare una serie di passaggi diversi che dal laboratorio e dai dati di base arrivano fino al letto del paziente. In questa come in altre rappresentazioni, quindi, viene sempre proposto un approccio sequenziale; una sintesi grafica che in realtà fa comodo per descrivere una serie di decisioni prese in un primo momento a livello europeo, su dei dati di fase 1, fase 2, fase 3, poi a livello nazionale, a cui fa seguito una rivalutazione naturalmente anche su altre basi, per esempio su base economica, riguardo le problematiche del

rimborso e poi infine anche a livello locale. Siamo talmente abituati a questa raffigurazione per tappe successive da essere oramai condizionati anche riguardo alla possibilità di pensare un percorso e una valutazione del farmaco che sia invece concomitante nelle azioni e sovrapposta nei compiti dei diversi attori che devono valutare dove collocare il farmaco (figura 1).

Il processo di valutazione è percepito quindi come una costruzione consecutiva di decisioni, compartimentali, che si sommano su diversi e successivi piani regolatori. Uno degli effetti principali di questa percezione è quello, per esempio, di separare in maniera netta le valutazioni tecnico-scientifiche

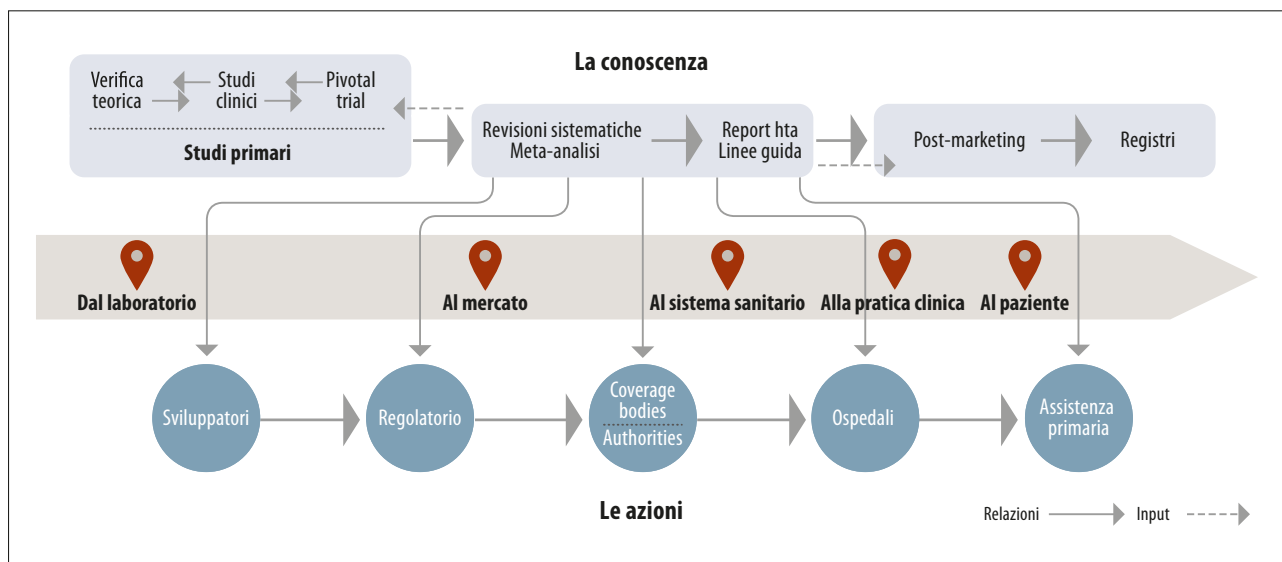


Figura 1. Il percorso di valutazione: dal laboratorio al paziente (Fonte: Ballini¹).

dalle valutazioni economiche. Abbiamo degli enti, a livello europeo, che si occupano esclusivamente di valutazione scientifica e non vogliono sentir parlare di costi e di aspetti economici. D'altra parte abbiamo gruppi che lavorano alle valutazioni economiche che non dialogano e non si avvantaggiano di decisioni e di percorsi che possono essere iniziati molto prima. Questo alla fine crea una serie consecutiva di imbuto. Rendendo difficile, per esempio, comunicare al paziente e al prescrittore perché, se un farmaco è stato approvato in Europa, ci siano ancora tante decisioni da prendere prima di poterlo vedere effettivamente a disposizione a livello nazionale. Questo vale non solo dal punto di vista della determinazione del prezzo, ma anche dal punto di vista organizzativo, della preparazione, della formazione di chi poi effettivamente quel farmaco dovrà utilizzarlo. Occorre anche considerare che il farmaco è ormai qualcosa di più complesso di come lo immaginavamo una volta, non più una semplice "medicina". Vediamo per esempio nella figura 2 il processo accelerato del farmaco Kymriah. Ancora una volta è la freccia a rappresentare il processo: il farmaco è entrato nel processo regolatorio della European Medicines Agency (EMA) nel 2013 come scientific advice, ma i temi, le criticità che poneva dal punto di vista delle modalità di utilizzazione, le major objection, i warning hanno richiesto tantissimo tempo.

La parte blu della freccia rappresenta la fase più decisionale svolta dal Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sempre dell'EMA. Infine, nella parte verde si arriva all'interazione con l'ente regolatorio nazionale per concludersi nel 2020 con l'approvazione e la disponibilità effettiva a livello del singolo territorio. Ancora una volta: questa freccia parla di sistemi di procedure e di valutazione che dialogano fra di loro? Purtroppo non in maniera così chiara. Noi come decisori regionali abbiamo cominciato a prendere consapevolezza della decisione di cosa si dovesse fare del Kymriah o delle CAR-T intorno al 2019-2020. Abbiamo quindi perso un tempo

enorme che poteva essere utilizzato per prepararci a una valutazione che a quel punto non era più sul singolo farmaco, non riguardava solo le considerazioni utili per una corretta negoziazione del prezzo, ma che ci aiutasse a preparare il percorso terapeutico dove il CAR-T si inseriva. Le CAR-T sono un esempio emblematico di terapia che prevede la presenza di un'organizzazione complessa: se questa non c'è, non c'è neanche il farmaco. Quindi, in un'ottica proattiva, come possiamo aiutare quest'attività di processo? Per esempio i real-world data possono aiutarci a governare la programmazione? Attraverso il record linkage e l'analisi dei flussi amministrativi e dei dati a disposizione dei registri dei tumori, si può operare una selezione continua e fare, per esempio, una stima molto più precisa, prima che il farmaco sia a disposizione, non solo di quali saranno i pazienti con una determinata leucemia o patologia tumorale, ma di quanti saranno sottoposti a trapianto, per una prima recidiva e per una seconda recidiva (figure 3 e 4).

Selezionare la popolazione target sarà utile non solo perché è un tipo di epidemiologia più raffinata e permette di superare quello che troviamo amaramente nei dossier, dove le stime si basano sul parere di alcuni opinion leader o di qualche advisory board e che propongono previsioni basate su metodologie spesso non adeguatamente precisate. Ma sarà utile per capire chi effettivamente potremo trattare a distanza di due anni. Essendo terapie caratterizzate da un forte impatto sull'individuo e sulla società, potremo selezionare i pazienti all'interno delle curve più promettenti delle popolazioni individuate (figura 4) e fare quindi una programmazione che porterà a conoscere non solo quanti, ma anche quali pazienti rappresentano la migliore target population. A quel punto potrà essere possibile anche sapere il "dove", quindi gestire oltre che l'assistenza anche la mobilità e tutti gli aspetti logistici necessari a un uso tempestivo e appropriato di queste terapie. Si tratta di elementi molto importanti e che non vengono certo decisi a livello europeo.

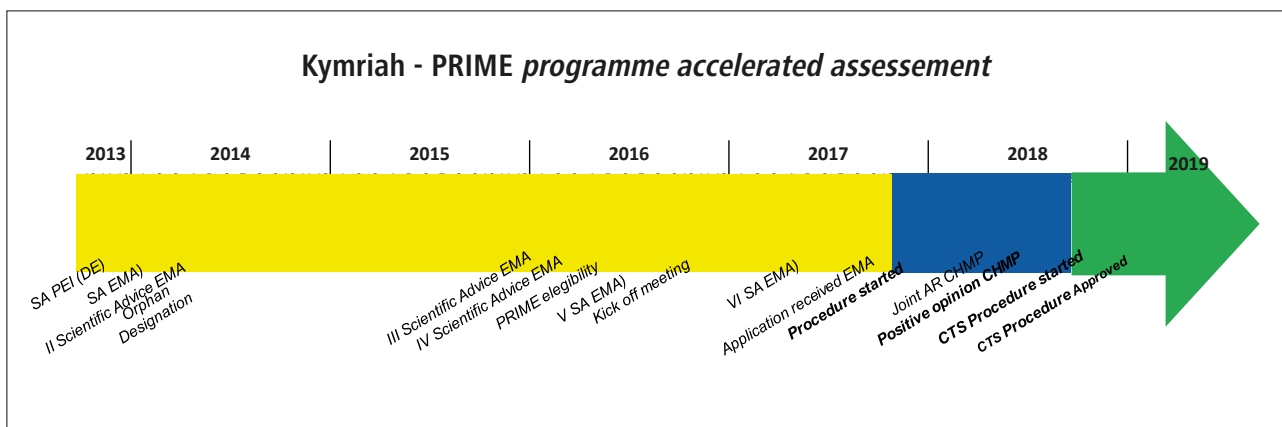


Figura 2. Tempo speso nella valutazione di una terapia "avanzata" a partire dalla prima interazione con gli enti regolatori (Scientific Advice) fino all'autorizzazione a livello nazionale.

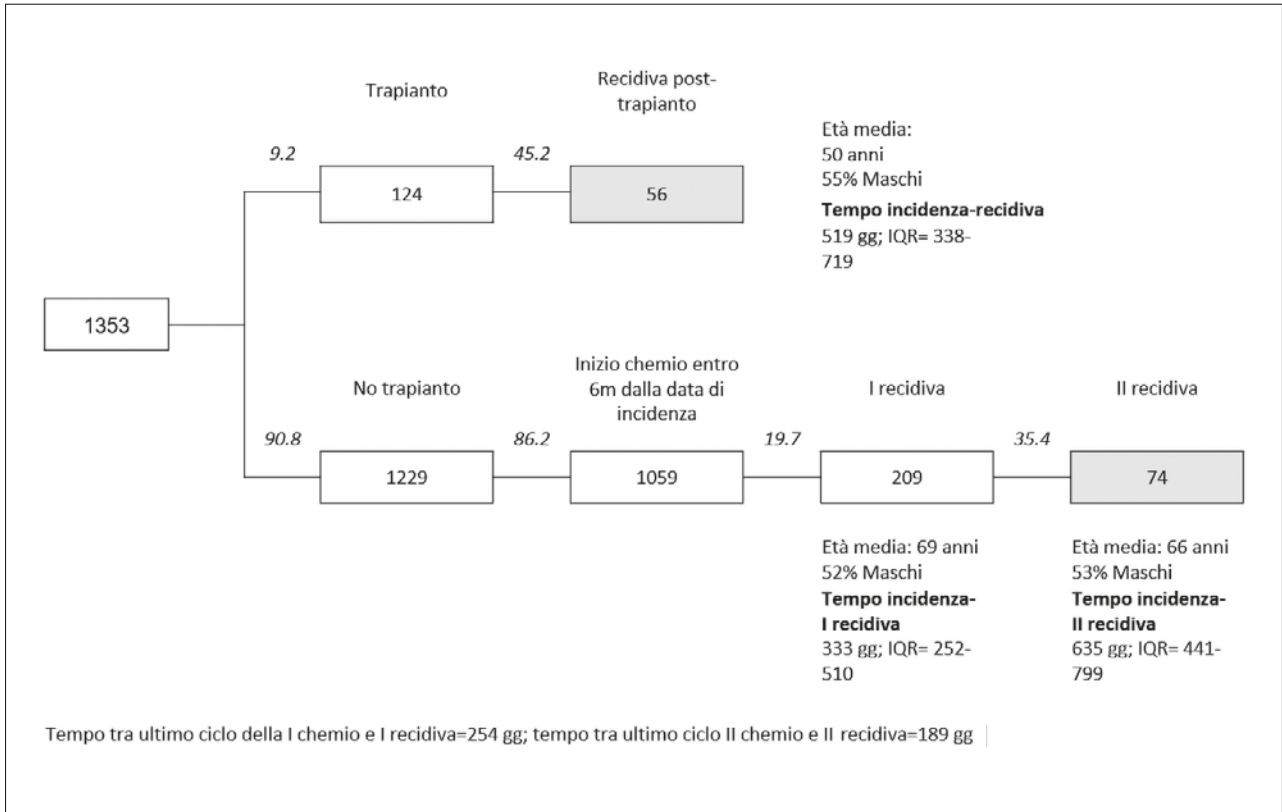


Figura 3. Risultati ottenuti applicando un algoritmo utilizzato per identificare i pazienti DLBCL con una seconda ricaduta e la stima del target per la terapia CAR-T. Nota: progressione basata su 3 anni di osservazione.

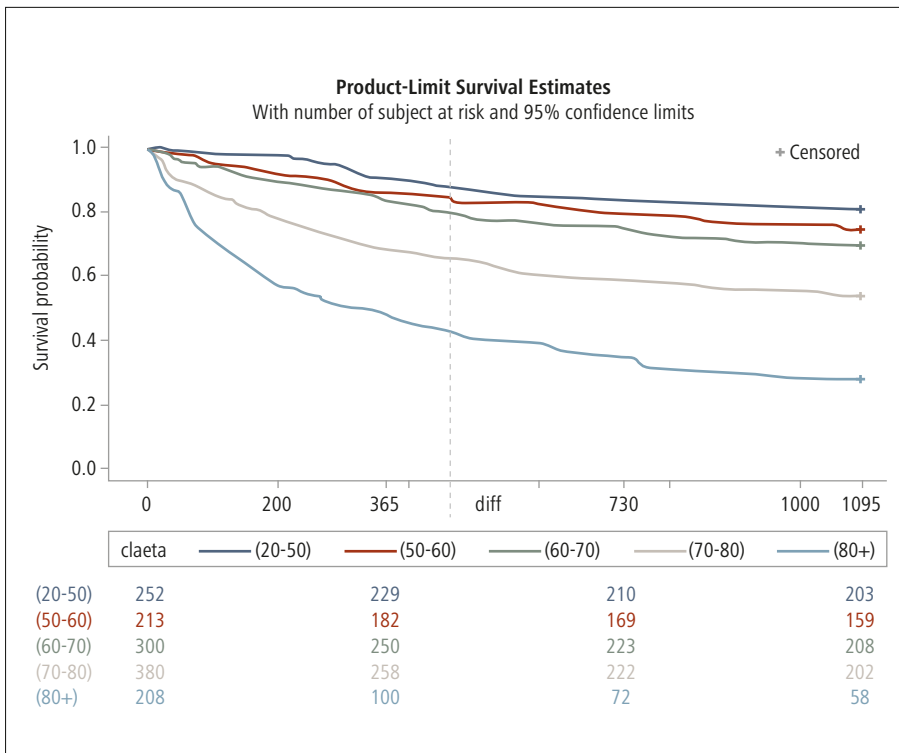


Figura 4. Kaplan Meier di 3 anni mortalità per età nella coorte DLBCL.

In tale contesto i real-world data rappresentano quindi uno strumento molto utile per superare i cosiddetti silos, per fare programmazione ancor prima che ci sia l'approvazione del farmaco, in una fase addirittura pre-approval². Sebbene fino ad ora siano stati utilizzati molto più come uno strumento per confermare la sicurezza delle terapie che mettiamo in commercio, i real-world data per la definizione delle popolazioni target possono in definitiva apportare un grande contributo di conoscenza nel processo di valutazione di un farmaco.

Conflitto di interessi: l'autore fa parte della Commissione Tecnico Scientifica dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Bibliografia

1. Ballini L. Innovazione e priorità: le conoscenze utili per decidere. *Recenti Prog Med* 2017; Suppl Forward 5; S20-S21.
2. Belleudi V, Trotta F, Fortinguerra F, et al. Real world data to identify target population for new CAR-T therapies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021; 30: 78-85.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Antonio Addis
Dipartimento Epidemiologia del SSR Regione Lazio
Via Cristoforo Colombo 112/Pal. A/Sc.A
00147 Roma
E-mail: a.addis@deplazio.it