

**Recensione****La governance farmaceutica del dopo covid-19 nel White paper 2**

Ancor più che in passato, il confronto sulle prospettive dell'attività regolatoria di farmaci e dispositivi medici è presente sulle principali riviste internazionali. Le tradizionali procedure normative di approvazione che prevedono una sequenza di fasi di studio che culminano in un ampio studio controllato e randomizzato sono state negli ultimi anni messe in discussione. In effetti, gli approcci terapeutici disegnati sulla base di una migliore comprensione della biologia del cancro hanno portato a risposte senza precedenti già nelle prime fasi di sperimentazione, con la conseguente approvazione di farmaci in assenza di studi su larga scala. Allo stesso tempo, il miglioramento delle tecnologie diagnostiche molecolari ha portato all'identificazione di sottogruppi sempre più ristretti di pazienti candidati a una terapia a bersaglio molecolare. Inoltre, i nuovi percorsi normativi della Food and Drug Administration hanno consentito la rapida revisione e accelerata approvazione di alcuni farmaci anche in assenza di dati sulla sopravvivenza<sup>1</sup>.

Non si pensi però che questa sostanziale rivoluzione - che ci si augura possa essere progressivamente supportata da più robuste prove di sicurezza ed efficacia - abbia un effetto limitato all'ambito oncologico. Al contrario, negli ultimi quattro decenni, i processi di approvazione e regolamentazione sono cambiati e diventati più complessi, integrando al proprio interno programmi speciali e percorsi approvativi sempre più profilati sulle caratteristiche innovative di alcune classi di farmaci<sup>2</sup>.

Questa è la premessa in cui conviene inserire un libro pubblicato da poco, *La governance farmaceutica del dopo covid-19 - White paper 2*<sup>3</sup>, che riprende - proponendosi come un'evoluzione di percorso e metodo - un precedente documento elaborato nel novembre del 2019 e uscito con il titolo *Le sfide della medicina e la governance farmaceutica - White paper 1*. Entrambi i documenti non intendono offrire soluzioni o risposte preconfezionate: l'obiettivo è quello di proporre percorsi di approfondimento, che potrebbero essere considerati nelle sedi e dalle istituzioni deputate

ad adottare le scelte regolatorie e le decisioni politiche.

Il libro suggerisce una riflessione che si apre con le sette raccomandazioni definite dal gruppo di lavoro che lo ha ideato e redatto, che costituiscono il contesto culturale, regolatorio e politico in cui inserire le proposte di governance. Le raccomandazioni hanno l'obiettivo di mettere in campo, per la discussione tra le parti, una visione di medio periodo per il rilancio del settore farmaceutico in Italia, che potrebbe rendere opportuna la semplificazione dei percorsi assistenziali, il rilancio degli studi clinici e della ricerca come strumento di valorizzazione del "Sistema Paese".

Queste pagine sono nate nel corso del primo semestre di una pandemia che ha messo in crisi la sanità italiana (e non solo), investita da un'onda d'urto senza precedenti. Un'ondata che avrebbe potuto travolgere anche i sistemi regolatori<sup>4</sup>, che al contrario sono stati capaci di garantire risposte immediate a interrogativi che riguardavano una patologia sconosciuta. La risposta regolatoria ha dovuto basarsi su evidenze costruite giorno per giorno, orientandosi in una produzione di letteratura scientifica senza precedenti. Durante questa fase sono state assunte decisioni, iniziative e norme impensabili prima della pandemia, che hanno riguardato l'adozione di atti normativi e di decisioni regolatorie sugli studi clinici dei nuovi farmaci per CoViD-19, sull'informazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sul ricorso alla Legge 648 per autorizzare impieghi altrimenti off label e sulla proroga di alcune modalità prescrittive (Piani terapeutici e Registri AIFA di monitoraggio).

Le proposte del gruppo di lavoro che ha curato il white paper fa leva sulle novità introdotte negli ultimi mesi identificando proposte riconducibili a sei macro aree: finanziamento, revisione del prontuario farmaceutico nazionale, semplificazione, ricerca clinica, delivery e agenda digitale. Per ciascuna di queste sezioni vengono definiti gli strumenti, le modalità e i tempi di applicazione. L'idea di fondo che informa le pagine del libro è nella convinzione di essere di fronte

alla straordinaria opportunità di ricostruire una politica del farmaco che segni il passaggio da una concezione dei medicinali come elemento di spesa a una policy del farmaco come strumento di salute, di sviluppo economico e di politica industriale, così da ridisegnare e rilanciare il settore farmaceutico in Italia e all'interno del panorama internazionale. Non solo. L'obiettivo è quello di fare del farmaco uno strumento di sviluppo della ricerca, che quindi possa permettere un avanzamento sociale del Paese, che metta fine a una fase storica e dia vita a un'altra. Nonostante l'Italia sia tuttora ai primi posti tra i mercati europei e mondiali, il Paese è ancora al trentaduesimo posto per quanto riguarda gli investimenti di ricerca e sviluppo. Le attività di ricerca in Italia sono troppo frammentate e sarebbe utile che gli investimenti - oltre ad aumentare per quantità - fossero diversamente e meglio governati.

Quindi, è necessaria una ricerca, una formazione e comunicazione, una partnership nuove tra istituzioni pubbliche e imprese/centri di ricerca privati. Uno scenario certamente suggestivo e per molti aspetti condivisibile, ma che dovrebbe essere letto senza dimenticare un aspetto fondamentale che condiziona da tempo l'attività regolatoria: la disponibilità di dati. Meno della metà dei nuovi farmaci dispone di dati sui loro vantaggi e rischi comparativi rispetto alle opzioni di trattamento esistenti al momento dell'approvazione normativa in Europa e negli Stati Uniti<sup>5</sup>. Anche quando esistono studi di confronto attivo, molto spesso non sono sufficienti per informare le decisioni nella pratica clinica e nella politica sanitaria. L'incertezza associata alla carenza della *comparative effectiveness research* è aggravata da normative che in Europa e negli Stati Uniti rendono meno difficile l'accesso all'innovazione, spesso però in attesa di prove robuste di efficacia che si presume siano prodotte successivamente all'utilizzo nel cosiddetto "real world". Una posizione interessante - e in certa misura complementare a quella del gruppo di lavoro che ha curato il white paper italiano - è stata di recente espressa

FONDAZIONE RICERCA E SALUTE.  
*La governance farmaceutica del dopo covid-19.*  
*White paper 2.*  
Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2020.



sul *Lancet*. In primo luogo, l'approvazione regolatoria dovrebbe mettere medici e pazienti al corrente riguardo l'esistenza di dati di confronto sui nuovi prodotti. In secondo luogo, le autorità regolatorie dovrebbero essere più selettive nel ricorso a programmi che facilitano l'approvazione di farmaci e dispositivi sulla base di dati incompleti su benefici e danni. Terzo, bisognerebbe incoraggiare la conduzione di studi randomizzati con comparatori attivi. Quarto, il processo di approvazione dovrebbe utilizzare il metodo della network meta-analisi anche in modo prospettico, attingendo a studi randomizzati esistenti e futuri. Infine, i *payors* dovrebbero usare leve politiche e potere negoziale per incentivare

la produzione di prove comparative su farmaci e dispositivi, basando le proprie decisioni sui vantaggi comprovati da evidenze scientifiche.

In conclusione, gli straordinari finanziamenti ai quali l'Italia potrebbe avere accesso darebbero la possibilità non solo di un ammodernamento strutturale del Servizio sanitario nazionale, ma anche di un ripensamento dell'attività di ricerca e di traduzione dei risultati di questa in innovazioni utili ai cittadini. Una nuova governance farmaceutica, dunque, può essere possibile solo avendo il coraggio di realizzare veri cambiamenti strutturali e organizzativi che non possono prescindere da una rivoluzione nella visione e nella strategia.

## Bibliografia

1. Kurzrock R, Kantarjian HM, Kesselheim AS, Sigal EV. New drug approvals in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17: 140-6.
2. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA* 2020; 323: 164-76.
3. Fondazione Ricerca e Salute. La governance farmaceutica del dopo covid-19 - White paper 2. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2020.
4. Naci H, Kesselheim AS, Röttingen JA, Salanti G, Vandvik PO, Cipriani A. Producing and using timely comparative evidence on drugs: lessons from clinical trials for covid-19. *BMJ* 2020; 371: m3869.
5. Naci H, Salcher-Konrad M, Kesselheim AS, et al. Generating comparative evidence on new drugs and devices before approval. *Lancet* 2020; 395: 986-97.