

▼ BUSINESS E MERCATO

LA RIFORMA PUÒ ATTENDERE ANCHE AIFA ASPETTA LA FINE DELLA PANDEMIA

A settembre vanno in scadenza sia la Commissione tecnico scientifica (Cts) che il Comitato prezzi e rimborso (Cpr) ma difficilmente si deciderà per diversi criteri di nomina e soprattutto di una diversa articolazione delle competenze. Ne parla Filippo Drago, professore di Farmacologia Clinica all'Università di Catania, componente dell'unità anti-crisi Covid-19 della Società italiana di farmacologia (Sif) ed ex membro di Cuf e Agenzia

▲ Stefano Di Marzio
AboutPharma and Medical Devices
sdimarzio@aboutpharma.com

Riforma dell'Aifa? Non è il momento. Se ne parla da anni ma certo la pandemia da Covid-19 non consiglia stravolgimenti nell'immediato futuro. Semmai l'esperienza di quest'anno e mezzo sta suggerendo di adottare nell'auspicata normalità qualche prassi regolatoria sperimentata con successo (es. rolling review) per velocizzare valutazioni e sperimentazioni. Di questo e molto altro parla Filippo Drago, professore di Farmacologia Clinica all'Università di Catania, componente dell'unità anti-crisi Covid-19 della Società italiana di farmacologia (Sif) e organizzatore da un ventennio della Conferenza nazionale sulla farmaceutica. Drago ha una pluriennale esperienza anche all'interno di tutte le istituzioni che hanno avuto e/o hanno ancora in carico l'autorizzazione e la registrazione dei medicinali. Già membro della Commissione unica del Farmaco (Cuf) fino al suo scioglimento nel 2004 – cui è seguita la costituzione dell'Agenzia italiana del farmaco (legge 24 novembre 2003 numero 326) – dal 2005 al 2010 Dra-

go è stato componente della Commissione tecnico scientifica (Cts) di Aifa e fino al 2015 del Comitato prezzi e rimborso (Cpr).

Al recente congresso Sif si è parlato delle sovrapposizioni tra Cts e Cpr e della necessità di eliminarle per accelerare i tempi delle valutazioni dei farmaci e del pricing. C'è aria di vecchia Cuf o è solo un'impressione? Può indicare pro e contro di una simile soluzione?

Facciamo un passo indietro. All'inizio degli anni duemila l'esigenza di trasformare la Cuf in agenzia era fortissima: l'Italia era l'unico Paese in Europa che non l'aveva istituita. Quello che fece il direttore dell'epoca, Nello Martini, è stato concepire un'agenzia alla stregua delle analoghe strutture europee. La Cuf in realtà era una semplice commissione che aveva sulle proprie spalle la responsabilità non solo dell'assessment dei farmaci ma anche quella dell'approvazione dei prezzi che venivano proposti e discussi nel Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica (Cipe). Già allora sembrò

opportuno che le due responsabilità di assessment e price negotiation venissero distinte e quindi con l'avvento di Aifa la struttura fu sdoppiata in Commissione tecnico scientifica (Cts) e Comitato prezzi e rimborso (Cpr).

Con quali effetti immediati?

Si creò una situazione del tutto peculiare poiché in nessuna altra agenzia europea coesistevano e coesistono tutt'ora questi due organi: in nessun altro Paese il prezzo dei farmaci è approvato da una commissione che dipende dalla stessa agenzia alla quale affrisce l'organo che ne determina l'assessment. Nel tempo ciò ha posto l'Italia nella situazione particolare in cui Aifa assomma un potere che altre agenzie non hanno, creando peraltro casi di disallineamento, non voglio dire di aperto contrasto, tra le decisioni di Cts e Cpr.

Dove nasce il disallineamento?

Il problema è che il Cpr deve approvare il prezzo di un nuovo farmaco una volta che riceve il mandato da parte di Cts. Alle volte questo man-



Filippo Drago

dato non è confermato dall'analisi dei dati eseguita dal Cpr e quindi accade che la procedura venga rimandata in Cts per una rivalutazione. Si crea una situazione che in altre agenzie non si verifica mai: il tempo che intercorre dall'approvazione di Cts a quella finale di Cpr è sicuramente più lungo di quello che in altre agenzie passa tra l'approvazione della commissione scientifica e quella dell'organo incaricato di gestire i prezzi. Paradossalmente, quindi, il modello italiano non rappresenta un vantaggio. Più volte si è parlato di una riorganizzazione di Aifa, di nuovo modello di governance (se ne parlò insistentemente sotto la direzione di Luca Pani) e di ridefinizione dei ruoli, non solo della separazione delle due commissioni, ma questo non è mai avvenuto.

Ma adesso? I tempi sono maturi, visto che le due commissioni sono in scadenza a settembre?

Ritengo che questa decisione epocale di distinguere le due commissioni e separarle in due organi diversi e indipendenti non avverrà, almeno nei

prossimi mesi, nonostante l'esigenza si senta ancora di più considerato il periodo (l'emergenza da Covid ha costretto l'Aifa a lavorare con tempi molto più ristretti e in maniera molto più frenetica). Le nomine di Cts e Cpr non potranno che avvenire con le vecchie modalità. Diversamente, bisognerebbe pensare ad una nuova legge. Infatti, non basterebbe una semplice disposizione ministeriale, ma deve intervenire il Parlamento per approvare una legge che serve a modificarne un'altra. Non credo che in questo momento la politica abbia in animo di occuparsene.

C'è una proposta che giace in qualche cassetto per cambiare l'operatività dell'Agenzia?

Non mi risulta. Ci sono documenti che risalgono a vari momenti della vita recente di Aifa.

Però l'attuale situazione di emergenza sanitaria ci ha insegnato molto su come debba lavorare un'agenzia regolatoria. Con la modalità telematica il lavoro delle due commissioni si è intensificato e lavorare da remoto

consente di eseguire sia le analisi tecnico-scientifiche che la negoziazione del prezzo molto più frequentemente. Nonostante ciò, non c'è dubbio che ci siano state disfunzioni, sui farmaci anti Covid in particolare, anche per effetto di pressioni politiche. L'esempio del vaccino AstraZeneca, inizialmente e obbligatoriamente assegnato a una popolazione fino a 55 anni di età, poi di 65 anni e oltre, quindi proposto solo a soggetti di età superiore a 60 anni è segno quantomeno di incertezza, trasfusa da Ema ad Aifa. Ma questo è solo un esempio.

Torniamo alle buone prassi suggerite dall'emergenza sanitaria. Lei è un sostenitore della rolling review utilizzata dall'Ema anche al di là della situazione emergenziale...

Certo. Questo metodo che Guido Rasi aveva introdotto prima di lasciare Ema è stato di grande valore pragmatico ed ha consentito all'agenzia europea di velocizzare la valutazione dei vaccini e di approvarli in tempi brevi. Quello che io ho proposto, trovando anche il consenso di dirigenti Aifa, è che il modello della rolling review possa essere applicato anche a livello nazionale. Essendo stato sia in Cts sia in Cpr penso di sapere come si lavora in Aifa. Ritengo che la valutazione di un farmaco, sulla base di una procedura standard ben strutturata, ai fini dell'approvazione da parte della Cts possa avvenire come quella che è stata eseguita per i vaccini.

Cioè?

I dati vengono valutati da Aifa man mano che vengono forniti a Ema. Quando Ema esprime il proprio parere, Aifa può completare la procedura senza ricominciare da zero con l'assessment di efficacia e sicurezza, come fa ogni volta. Di fatto Cts potrebbe iniziare il proprio lavoro di assessment molto prima di quanto non faccia oggi. Bisogna anche dire che con un

▼ BUSINESS E MERCATO

atto di coraggio e lungimiranza, sotto la spinta del nuovo presidente, è successo che Aifa abbia approvato gli anticorpi monoclonali contro il Covid ancora prima che Ema si pronunciasse sia per quello in monoterapia sia per quelli in associazione. Ciò dimostra che Aifa può in qualche modo svincolarsi da Ema. Io non lo auspico in assoluto perché sono un convintissimo europeista, però è anche vero che Ema deve rispondere a esigenze “multicolori”, che provengono da diversi Paesi.

Quale altra strada è possibile?

Ogni Paese potrebbe sganciarsi limitatamente dalle procedure europee così come ha già fatto l'Italia con la legge 648 del 1996: una legge fantastica e di un'innovatività sconvolgente. Ci consente di approvare farmaci anticipando Ema e Aifa dovrebbe avere questo coraggio quando necessario.

Torniamo per un attimo alla relazione tra prezzo e valutazione tecnico-scientifica e alle rispettive competenze. Lei è favorevole all'ipotesi di spostare in capo al Ministero dell'Economia e delle Finanze (Mef) la negoziazione dei prezzi? Pensa sia un'ipotesi percorribile?

Intanto, questa relazione va assolutamente difesa poiché i due aspetti sono collegati e l'uno dipende dall'altro. Questo non vuol dire, però, che gli organi deputati alla gestione delle due fasi debbano coesistere sotto la stessa bandiera. Chi decide i prezzi può benissimo dipendere da un altro ente: il problema è proprio la dipendenza. Quindi l'ipotesi del Mef come ministero di riferimento per la gestione del prezzo dei farmaci è sicuramente sostenibile, anche perché in altri Paesi funziona così. L'idea non è peregrina.

All'epoca della Cuf e del Cipe era già così...

Esattamente. Sottolineo però che il lavoro non può essere demandato a

un ufficio qualunque del Mef ma deve essere chiamata ad esprimersi una commissione costituita da tecnici. In questo caso, la stessa composizione in termini quantitativi e qualitativi del Cpr si deve considerare sotto le competenze giuridiche e amministrative di un altro ministero. Personalmente, non ho niente in contrario anche perché il Cpr valuta elementi di tipo finanziario strettamente collegati a criteri di farmacoeconomia. Quindi non è assolutamente impropria la dipendenza dal Mef.

C'è un tema di credibilità delle agenzie regolatorie emerso in questi ultimi tempi rispetto ai vaccini autorizzati/ritirati. Se è vero che la velocità di approvazione è normalmente indice di buona performance regolatoria, il cittadino non è rassicurato dalle corsie preferenziali imboccate con dati promettenti ma immaturi. Fatica ad accettare che parte delle evidenze possano essere generate in real world e quindi, in un certo senso, sulla propria stessa pelle. Come se ne esce?

Mantenere alta la credibilità degli enti regolatori è un'esigenza assoluta. È vero però che essa sia stata intaccata dalle decisioni assunte sia da Ema sia da Aifa nei confronti dei vaccini, dettate più da motivi politici che scientifici. La credibilità è legata alle procedure: fino a quando si seguivano modalità tradizionali, si poteva essere certi che la valutazione dei dati provenienti dai trial clinici era approfondita e ben eseguita dalle autorità competenti, per cui la decisione finale era considerata assolutamente appropriata. Qualcosa è cambiato quando Ema ha introdotto l'adaptive licensing, una modalità sperimentale per l'approvazione di alcuni farmaci che utilizza solo una parte dei dati provenienti dai trial e rimanda la decisione finale solo alla conclusione dei trial stessi.

Quindi dov'è il problema?

Questa modalità ha creato qualche disappunto perché si fonda sulla possibilità da parte dei singoli paesi di utilizzare dati di real world evidence, che giocano un ruolo decisivo nella stessa procedura. Non c'è niente di male secondo me ad approvare un farmaco con dati parziali, rimandando l'autorizzazione a quando il farmaco è utilizzato nella pratica clinica. Il problema è che i dati di real world evidence forniti dai Paesi europei non sono omogenei. Ad esempio in Italia la real world evidence è in qualche modo ancora antiquata perché viene prodotta con studi di tipo osservazionale oppure con i registri.

Che però sono stati inventati proprio in Italia...

Sì, sono un modello storico e imitato dagli altri Paesi. Però, a differenza nostra gli altri Stati forniscono i dati in maniera trasparente a chi deve utilizzarli. In Italia questo non è possibile perché i dati dei registri sono fondamentalmente di proprietà Aifa.

La rolling review allora?

Nasce da quell'esperienza ma è più solida. L'adaptive licensing si basa sugli stessi dati scientifici che il produttore avrebbe potuto fornire tutti in una volta all'agenzia europea appena conclusi gli studi clinici. Con la rolling review invece i dati vengono forniti man mano che vengono prodotti: questa procedura quindi si basa sugli stessi dati che sarebbero utilizzati per un'approvazione con modalità tradizionale ma con tempi più ristretti. Il problema è che Ema, e conseguentemente Aifa, da diversi anni approva farmaci la cui evidenza di efficacia si basa su studi assolutamente preliminari. Cioè, al di là della procedura adaptive licensing o di rolling review, il vero problema sono quei farmaci soprattutto oncologici che vengono approvati con studi di fase 2, senza che siano stati eseguiti studi estensivi di fase 3. Per molti di questi farmaci s'invoca

l'innovatività e la necessità di introdurla immediatamente per la terapia di patologie talvolta orfane. Motivo valido, certo, però in passato non sono stati pochi i casi di farmaci che introdotti con questo modello, si sono rivelati inefficaci o addirittura poco sicuri. Il modello dell'approvazione precoce sulla base di dati di fase 2 da un punto di vista etico si può accettare ma con molta cautela e non allargando troppo le maglie.

Sul riconoscimento dell'innovatività e del valore terapeutico aggiunto si stanno giocando le approvazioni. Come deve evolvere un'agenzia e di quali strumenti deve dotarsi per non inciampare in quanto da lei descritto?

La questione è proprio il modello del servizio farmaceutico. Ancora oggi il nostro è basato sul budget impact. Siamo ancora ancora lontani dal modello tedesco che considero il migliore, che è basato sul criterio di cost effectiveness. Per essere veramente efficienti dovremmo guardare a quel criterio e avere il coraggio di non rimborsare anche farmaci, sebbene approvati da Ema se non rispondono a certi requisiti. Aifa è sicuramente influenzata dal principio di universalità del nostro Ssn, per cui, ad esempio, ci ritroviamo in Europa con il maggior numero di farmaci oncologici approvati e rimborsati (era noto il fenomeno degli inglesi che venivano da noi a farsi curare, fino a quando non è stata approvata la Brexit). La Germania segue il criterio del rapporto stretto tra efficienza e costo del farmaco, mentre noi guardiamo principalmente all'impatto che il farmaco può avere sulle finanze dello Stato. Totalmente un altro concetto. Dovremmo invece poter selezionare farmaci veramente utili e dare loro un buon prezzo, scartando quelli meno utili che non meritano il rimborso.

Un lavoro complesso che richiede grandi competenze sia all'interno dell'industria che nella pubblica amministrazione. Come giudica il

livello in Italia? Siamo avanti o ci sono ritardi da recuperare?

Le competenze devono sicuramente essere più solide e sempre più rispondere alle esigenze del momento. Penso anche che bisognerebbe modificare le modalità di nomina dei membri delle commissioni. Sono criteri politici condivisi dal ministero della Salute e dalle Regioni.

Anche al tempo della Cuf c'era lo spoiling system...

Sicuramente, ma le nomine ministeriali erano prevalenti e le Regioni avevano uno spazio residuale. Con la modifica della Costituzione le competenze delle Regioni sono aumentate come il loro potere di nomina. Bisognerebbe fare dei bandi come si fa in altri Paesi e rendere possibile la partecipazione secondo titoli ed esperienza. Questo avrebbe un valore diverso.

In tema di confronto tra le parti e negoziati tra industria e Aifa, un argomento molto scottante riguarda l'equivalenza dei farmaci all'interno delle stesse classi terapeutiche per deciderne la rimborsabilità. I farmacologi della Sif invocano, consigliano il confronto tra molecole ricorrendo a registri e studi osservazionali. Considerati i contenziosi, però, l'equivalenza terapeutica oggi sembra più materia da avvocati che non da scienziati...

Purtroppo lo sta diventando anche se è decisamente materia scientifica e non giuridica, se non per gli aspetti amministrativi cui la questione è collegata. Ci sono farmaci sicuramente equivalenti ma la questione è come viene stabilita tale equivalenza che è spesso confinata alla categoria ATC di quarto livello. Ma il quesito è proposto anche per farmaci che appartengono a categorie diverse che hanno indicazioni sovrapponibili.

Può fare un esempio?

Le ATC di quarto livello sono quelle che identificano gruppi di farmaci

in genere considerati omogenei. Tale classificazione è stata invocata spesso in passato per le revisioni periodiche del Prontuario, per esempio quella eseguita nel 2001 dalla Cuf. In quel caso, il metodo fu troppo tranchant mirando ad eliminare il maggior numero di farmaci dalla rimborsabilità. L'esempio noto riguarda i farmaci per il SNC: con N06 si indicano gli psicostimolanti; N06A sono antidepressivi del terzo livello, N06AB sono gli antidepressivi SSRI. Questi sono tutti considerati omogenei dalla classificazione dell'Oms ma dal punto di vista regolatorio non lo sono. Bisogna quindi fare uno sforzo perché ci siano criteri più razionali ed equi.

Quindi servono studi comparativi per determinare l'equivalenza terapeutica. Impostati come?

Il problema riguarda quei farmaci che hanno le stesse indicazioni ma approvati con studi che hanno end-point sovrapponibili. Però il confronto tra farmaci diversi è attualmente eseguito in modalità indiretta e sarebbe meglio allestire uno studio anche di dimensioni limitate tra i farmaci in questione. In tal modo otterremmo una comparazione diretta con end-point condivisi e quindi la valutazione non lascerebbe spazio a dubbi. Se questo non è possibile, si potrebbe ricorrere ai registri. Però, come già detto, non sono di facile accesso e non tutti i farmaci sono gestiti con un registro. Io ritengo che Aifa debba guardare non tanto agli aspetti economici legati a una dichiarazione di equivalenza tra farmaci diversi ma all'uso clinico che se ne fa e soprattutto all'esigenza dei pazienti. ▴

Parole chiave

Governance del farmaco
Aziende/Istituzioni
Agenzia italiana del farmaco (Aifa), Ema, Università di Catania, Società Italiana di Farmacologia (Sif), Commissione unica del Farmaco (Cuf)