

Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPPs)

Approccio flessibile per una risposta ai bisogni dei pazienti del XXI secolo

L'evoluzione scientifica, tecnologica, economica e sociale dell'ultimo decennio ha profondamente modificato sia le priorità che i processi della ricerca e dello sviluppo dei nuovi farmaci. L'esigenza di innovare la terapia ha progressivamente spostato l'agenda della ricerca dalle malattie ad ampia diffusione a quelle che rappresentano bisogni assoluti o residuali di terapia farmacologica. La pipeline farmaceutica globale nel 2015 conta 12.300 composti in fase di sviluppo pre-clinico e clinico¹, dei quali quasi il 70% è rappresentato da composti per malattie rare o neoplastiche. Più recentemente, inoltre, lo sviluppo della medicina di precisione, reso possibile dall'aumento delle conoscenze sulla patogenesi delle malattie e dall'individuazione di test basati sul genotipo e/o sul fenotipo, ha permesso di stratificare anche le malattie comuni per individuare sottopopolazioni di pazienti con specifici bisogni non ancora soddisfatti dalle terapie disponibili². Queste condizioni sono caratterizzate da un elevato grado di bisogno terapeutico e pertanto da una parte dall'esigenza del paziente di un rapido accesso al trattamento e dall'altra dalla difficoltà dello sviluppo clinico, determinate dal limitato numero di pazienti disponibili, che talora possono rendere assai difficoltoso e in taluni casi impossibile il tradizionale percorso dello sviluppo clinico articolato per fasi progressive.

Come conseguenza è diventato sempre più critico e rilevante per gli enti regolatori il tema del bilanciamento tra "prove e accesso", già sollevato nei primi anni '80 dai gruppi di *advocacy* dei pazienti con HIV³.

L'esigenza di conciliare l'accesso precoce dei pazienti a promettenti terapie da un lato e la garanzia che pazienti, *caregiver*, medici e familiari siano in possesso delle adeguate informazioni sui rischi e sui benefici al momento della commercializzazione dall'altro ha condotto le agenzie regolatorie ad introdurre percorsi di

autorizzazione flessibili (approvazione accelerata negli USA e commercializzazione condizionata in Europa) e a proporre nel 2012 il concetto di *adaptive licensing*, inizialmente definito come "un approccio flessibile, prospettico e programmato di regolamentazione dei farmaci e biologici"⁴.

Tale concetto si è progressivamente esteso nel suo significato e oggi più propriamente indicato come *Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPPs)*, indicando con tale termine un percorso integrato di sviluppo clinico del farmaco, di autorizzazione, di rimborso, di utilizzo nella pratica clinica e di monitoraggio degli esiti del trattamento che debbono essere considerati in modo continuo, progressivo e complessivo⁴. Questi processi dovrebbero essere pianificati in modo prospettico e integrato con la collaborazione e il contributo di tutti gli *stakeholder* coinvolti.

Secondo gli attuali orientamenti, i MAPPs interessano inizialmente farmaci con un profilo di efficacia e sicurezza elevato, per i quali vi è un bisogno medico rilevante e siano stati identificati specifici bersagli biologici, indicati per condizioni di malattie stratificate con biomarcatori e per popolazioni di pazienti ben definite. Il MAPPs implica una iniziale autorizzazione all'immissione in commercio su una popolazione di pazienti limitata basata sulla dimostrazione di un rapporto rischio-beneficio positivo.

Attraverso il successivo sviluppo, concordato tra le parti interessate, vengono generate prove di conferma dell'efficacia anche attraverso l'impiego di fonti di dati osservazionali, mentre prosegue la realizzazione di studi clinici randomizzati a supporto delle indicazioni di base o supplementari.

Attraverso la progressiva convalida delle indicazioni, la popolazione per la quale è stato approvato il nuovo farmaco si espande e si adatta all'incremento progressivo della documentazione sulle prove di efficacia, mentre nel contempo evolve la valutazione del valore terapeutico del farmaco.

Il piano di sviluppo clinico del nuovo farmaco, realizzato con l'intento di assicurare la progressiva riduzione dell'incertezza iniziale attraverso la produzione di prove, dovrebbe essere

POLITICHE DEL FARMACO

definito in anticipo attraverso una procedura congiunta di *Scientific Advice* che dovrebbe coinvolgere i rappresentanti degli enti regolatori, di valutazione tecnologica e di rimborso nonché dei pazienti oppure altri meccanismi di sviluppo collaborativo.

Questo processo dovrebbe pertanto includere la definizione dei dati e delle informazioni richieste per una approvazione precoce basata sulle prove iniziali e successive valutazioni iterative di rischio e beneficio, condotte in tempi precedentemente concordati, per (a) confermare gli iniziali riscontri, (b) espandere la popolazione interessata attraverso l'utilizzo dei dati di studi clinici condotti in *real-life* e della sperimentazione clinica condotta in parallelo, (c) rivalutare il valore terapeutico mano a mano che si rendono disponibili dati di efficacia a lungo termine e di esito⁵.

L'accordo tra le diverse parti sull'insieme delle prove e delle metodologie necessarie per ciascuna nuova valutazione in questo percorso è una condizione fondamentale del processo del MAPPs, con l'obiettivo fondamentale della progressiva riduzione dell'incertezza attraverso la progressiva pianificazione – concordata tra i diversi *stakeholder* – e successiva realizzazione di studi in grado di generare le evidenze necessarie, in precedenza identificate. Tale approccio collaborativo e strutturato rappresenta una caratteristica propria del MAPPs.

Il MAPPs non interviene a modificare la valutazione del rapporto tra beneficio e rischio del nuovo farmaco, ma opera sul grado di incertezza. In ogni modalità di sviluppo, compreso il MAPPs, i benefici attesi devono superare i rischi previsti per una popolazione di pazienti definita. La questione invece riguarda il livello d'incertezza accettabile al momento della autorizzazione iniziale oppure se una decisione favorevole su tale rapporto di beneficio e rischio è accettabile per talune patologie e per taluni farmaci sulla base di un "bilanciamento delle probabilità con monitoraggio continuo", ben motivata e comunicata in modo trasparente⁴. Solo in questo modo potranno essere date risposte di salute ai pazienti attuali e non solo ai pazienti futuri, come nel caso già citato

dell'infezione da HIV.

Tale accettazione di incertezza deve essere controbilanciata da un realistico, trasparente e precedentemente concordato percorso di continua generazione di prove, attraverso un numero crescente di studi post-autorizzativi di sicurezza e/o efficacia imposti preventivamente con l'ente regolatorio. Il ridisegno degli studi clinici per includere un numero inferiore di pazienti che richiedono la sorveglianza post-commercializzazione potrebbe avere un profondo effetto anche sui costi complessivi di sviluppo, consentendo una maggiore sostenibilità alla ricerca e pertanto maggiori opportunità per altri pazienti con una delle 9500 malattie ancora in attesa di trattamento efficace⁴.

Attraverso l'introduzione del MAPPs è possibile rendere disponibile in modo anticipato al paziente l'innovazione terapeutica. Lo sviluppo di questo nuovo processo richiede tuttavia il superamento di alcune importanti criticità e prevede un'infrastruttura tecnologica basata su metodi di stratificazione validati delle malattie per la identificazione dei gruppi mirati di pazienti e la possibilità di monitoraggio continuo dell'impatto dei farmaci sui processi e sugli esiti di salute, come quella disponibile in Italia attraverso il sistema dei registri AIFA.

Le sfide maggiori per l'introduzione di tale processo riguardano la necessità di una collaborazione e di un accordo precoce tra tutte le parti interessate (pazienti, regolatori, HTA/pagatori, operatori sanitari e industria farmaceutica) sulle necessità documentali a supporto dell'approvazione, del rimborso e dell'accesso per i pazienti, oltre che della volontà di pazienti, pagatori e imprese di gestire in modo appropriato un livello pre-determinato di incertezza e una infrastruttura tecnologica in grado di fornire in modalità continua una base di evidenze proprie del mondo reale.

Se tali criticità saranno risolte, sarà possibile dare anche in Europa nuove risposte di salute ai bisogni dei pazienti del XXI secolo⁵.

Andrea Rizzi, Giuseppe Recchia
GlaxoSmithKline Spa, Verona
andrea.a.rizzi@gsk.com

BIBLIOGRAFIA

1. Ian Lloyd. Citeline Pharma R&D Annual Review 2015. www.citeline.com
2. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372: 793-5.
3. Woodcock, J. Evidence vs. access: can twenty-first-century drug regulation refine the tradeoffs? *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 378-80.
4. Eichler HG, Baird LG, Barker R, et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97: 234-46.
5. EFPIA Event Report. MAPPs: Saving Time, Saving Lives. <http://efpiamapps.eu/event-report-mapps-saving-time-saving-lives/>
6. Recchia G, Genazzani A, Pasinelli F. Dagli Stati Uniti nuove speranze per i pazienti in attesa di terapie. *Sanità24*, 15.7.2015.

Le luci e le diverse ombre dei MAPPs

DI COSA PARLIAMO

L'idea di fondo dell'*adaptive licensing* o, come è stata ribattezzata, *adaptive pathways*, è che valga la pena – nell'interesse comune dei pazienti, dei servizi sanitari e delle aziende farmaceutiche – spostare una parte delle prove attualmente richieste per l'autorizzazione di un farmaco, in un secondo tempo, quando il farmaco è già in commercio¹.

Decidere quali prove considerare sufficienti al momento della commercializzazione di un nuovo farmaco richiede comunque un compromesso fra due obiettivi parzialmente contrastanti: garantire rapidamente farmaci efficaci a coloro che ne possono beneficiare ed evitare di mettere sul mercato farmaci che, a una valutazione più accurata, dimostrino di produrre più danni che benefici.

Inevitabilmente, se si sposta una parte delle prove a dopo l'immissione in commercio, i pazienti corrono più rischi. Il punto che si intende sostenere è che è ragionevole accettare qualche rischio in più per farmaci mirati al trattamento di pazienti oggi privi di una terapia adeguata. Non è invece ragionevole per pazienti che dispongono di trattamenti consolidati.

LE COSE SULLE QUALI CI DOVREBBE ESSERE ACCORDO

Tutta l'attività regolatoria sul farmaco è per definizione adattativa. Le conoscenze di efficacia e sicurezza si modificano durante l'intera vita di un farmaco e di questo si deve ovviamente tenere conto nella pratica clinica e nelle modifiche di indicazioni, controindicazioni, avvertenze, ecc. Basti ricordare i cambiamenti di conoscenze sull'efficacia dell'aspirina o sulle reazioni avverse cardiache legate all'uso della maggior parte degli antiinfiammatori.

Inoltre, ogni decisione regolatoria si basa sull'analisi dell'insieme dell'evidenza scientifica disponibile (dagli studi preclinici alle sperimentazioni cliniche e agli studi osservazionali di sicurezza) e il processo di autorizzazione di un farmaco si adatta per tenere conto delle specificità di ciascuna situazione. Si pensi solo alla differenza di approfondimento richiesto per l'approvazione di un biosimilare rispetto a quanto previsto per un equivalente di un farmaco chimico.

Infine, tutta l'attività regolatoria deve essere disegnata per rispondere al meglio ai pazienti. All'inizio degli anni '80, di fronte alle richieste dei malati di Aids di accedere più rapidamente ai farmaci in corso di sperimentazione per il trattamento di una malattia allora incurabile, sono state introdotte alcune deroghe tese a velocizzare il normale iter di approvazione dei farmaci.

Successivamente, sia la *Food and Drug Administration* (FDA) sia la *European Medicines Agency* (EMA) hanno introdotto modalità di registrazione più flessibili, che consentono l'immissione in commercio di farmaci il cui profilo rischio-beneficio è solo parzialmente definito. Ad esempio, l'EMA ha adottato la procedura di autorizzazione *under exceptional circumstances* (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf) qualora la rarità di una condizione clinica renda infattibili le prove di efficacia, tipicamente basate sugli studi comparativi randomizzati, richieste per farmaci indicati in patologie più frequenti. L'EMA ha, inoltre, introdotto una seconda procedura "flessibile", la *conditional marketing authorization*, mirata a situazioni nelle quali un farmaco si dimostri estremamente promettente per la cura di una condizione grave e priva di trattamenti adeguati; la procedura prevede che il farmaco possa essere approvato anche sulla base di conoscenze preliminari a patto che continui a essere studiato anche dopo la commercializzazione per verificare che i benefici siano confermati (<http://www.ema.europa>).