

ENRICO BOSONE

Membro Consiglio Direttivo
SIAR

Direttore attività regolatorie
Dompé

Selective incentives driving innovation SIAR Workshop – Rome June 2007

Nota: si consiglia di leggere questa presentazione avendo a disposizione le relative slides scaricabili dal sito www.siar.it

Perché parliamo di “incentivi selettivi”? Perché sono necessari gli “incentivi selettivi”? Se esaminiamo la linea di tendenza dei farmaci nuovi che vengono resi disponibili in questi ultimi anni, possiamo notare che quanto più essi contengono un alto grado di innovazione, tanto maggiore è il rischio che possano fallire durante lo sviluppo. D'altra parte va considerato che un farmaco con minor contenuto innovativo richiede, in linea di massima, l'impiego di maggiori risorse economiche per il suo sviluppo. Infatti, quando il farmaco appartiene ad una classe già consolidata – stiamo parlando dei cosiddetti “me too” – è più facile disegnare il suo percorso per arrivare all'AIC ma, in linea di massima, le richieste regolatorie saranno superiori a quelle applicate al primo farmaco della classe (Wood 2006; Baker 2007).

In questo quadro non tutta, ma molta, dell'iniziativa privata si orienta verso un percorso di minor rischio, anche se di più alti investimenti. Se la Società Civile vuole che maggiori risorse siano destinate a coprire le esigenze mediche non ancora soddisfatte (gli “unmet medical needs”) può utilizzare lo strumento degli incentivi selettivi.

Abbiamo già dei validi esempi di “incentivi selettivi”, in particolare nella realtà Europea alla quale è dedicata questa presentazione. Essi

sono: il Regolamento dei farmaci orfani, il Regolamento Pediatrico e gli incentivi regolatori recentemente analizzati nel documento EMEA del 2007 (Innovative drugs development approaches – EMEA March 2007).

Gli incentivi previsti dal Regolamento per i farmaci orfani, inizialmente attivi solo a livello centrale Europeo, si sono poi propagati a livello Nazionale, seguendo la raccomandazione già contenuta nel Regolamento stesso.

Nella tabella 1 sono elencati i principali incentivi attuati progressivamente dal 2000 ad oggi a seguito del Regolamento Europeo.

Conosciamo già i risultati del Regolamento 2309.

Nella tabella 2 sono elencate alcune delle patologie interessate: per la maggior parte esse non prevedevano

alcuna terapia farmacologica o prevedevano trattamenti non soddisfacenti. Attualmente sono stati approvati 40 nuovi farmaci orfani: considerando che le malattie rare sono più di 6.000 è chiaro che la strada da percorrere è ancora lunga e forse andrebbero studiati degli ulteriori incentivi per certi tipi di condizioni cliniche “ultra” rare, ma la direzione sembra essere quella giusta.

Più recentemente è stato approvato il “Regolamento Pediatrico” (Regolamento CE N. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12.06.2006 pubblicato su Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 27.12.2006).

Questo Regolamento prevede degli incentivi ma anche degli obblighi importanti. In tabella 3 sono elencati i principali. Ho intitolato questa tabella “stick and carrot” proprio per

Tabella 1. Principali incentivi Europei e Nazionali per i farmaci orfani

- Esclusività di mercato per 10 anni
- Protocol assistance gratis
- Riduzione tassa per MAA
- Supporto economico tramite Programma Quadro Europeo
- Finanziamenti nazionali per R&D
- Piani e centri nazionali per malattie rare
- Processi accelerati per elevati livelli di rimborso
- Centri per diagnosi precoce e trattamento
- Data-base pubblici
- Supporto alle organizzazioni di Pazienti
- Uso compassionevole prima della A.I.C.

(Inventory of EC and MS incentive EMEA 2005; COMP-WGIP meeting EMEA April 2007).

Tabella 2. Risultati del Regolamento per i farmaci orfani

- About 40 New treatments for:
 - Malignant gastrointestinal stromal tumors
 - Gaucher's disease
 - Acute lymphoblastic leukemia
 - Fabry disease
 - Essential thrombocythemia
 - Acute promyelotic leukemia
 - Familial adenomatous Polyposis
 - Indolent non-Hodgkin's lymphoma
 - Pulmonary hypertension
 - Mucopolysaccharidosis
 - Adrenal cortical carcinoma
 - Acromegaly
 - Pompe's disease
 - Renal cell carcinoma

indicare anche la parte normativa vincolante di questo Regolamento.

Solo tra qualche anno potremo dire se questo Regolamento ha avuto il successo di quello dei farmaci orfani.

Infine, in tabella 4 sono elencati i principali incentivi regolatori, vecchi e nuovi, che sono stati ideati allo scopo di favorire lo sviluppo di farmaci innovativi per gli "unmet medical needs". Questi sono riportati dal documento "Innovative drugs development approaches" del marzo 2007 preparato dal "Think-tank group" di EMEA che ho trovato particolarmente interessante e che mi permetto di consigliare a tutti di leggere.

Segnalo in particolare le ammirevoli attività dell'"Innovative task force" di EMEA, specie per le nuove frontiere delle terapie cellulari e tessuti ingegnerizzati.

Se questo è il quadro di riferimento, quali altri incentivi potrebbero essere pensati per orientare maggiormente gli sforzi verso le aree terapeutiche dove non esistono trattamenti o per lo meno non esistono terapie soddisfacenti?

Troviamo dei suggerimenti interessanti nel lavoro di Wood sul NEJM del 2006 ed indicazioni preziose

dalla relazione svolta dal Direttore di EMEA, Thomas Lönngren, alla recente Conferenza di AIFA.

Si potrebbe pensare di estendere l'esclusività di mercato garantita dai brevetti o di erogare fondi speciali o deduzioni dalle tasse per spese di R&D, in caso di:

- a) dimostrazione della sicurezza a lungo termine: un'informazione che spesso necessariamente manca per farmaci che devono essere messi a disposizione dei Pazienti nel più breve tempo possibile;
- b) conduzione di studi comparativi diretti (Head to head). Questo vale quando esistono già dei trattamenti ma si ritiene che il nuovo trattamento fornisca dei vantaggi importanti;

- c) completamento degli impegni di fase 4. Sappiamo che questo è un punto critico, specie per i farmaci innovativi, spesso per difficoltà oggettive nel condurre gli studi. Recentemente sono state previste anche delle sanzioni economiche se non si rispettano questi impegni. Ma poiché sappiamo – ce lo ha insegnato la psicologia comportamentale – che i rinforzi positivi sono più efficaci di quelli negativi – forse aggiungere degli incentivi selettivi al completamento degli studi concordati sarebbe di aiuto;
- d) conferma degli end points surrogati con end points clinici. Questo punto mi sembra non necessiti di spiegazioni.
- e) Erogazione di fondi specifici per farmaci di particolare interesse per la Società ma di nessun presente interesse commerciale – mi riferisco in particolare alla necessità di disporre di nuovi antibiotici da tenere "nel cassetto", necessità espressa dall'OMS e richiamata dal Direttore di EMEA, Thomas Lönngren.

Quindi, incentivi selettivi per orientare l'innovazione tecnologica che, come dice il filosofo della Scienza, non può regalarci la felicità, che non può che essere lasciata all'iniziativa del singolo, ma ha come obiettivo comune quello di alleviare la "sofferenza evitabile" (K. Popper "Il mito della cornice").

Tabella 3. Paediatric regulation: the stick and the carrot

- Patent extension
- PUMA and PIP
- Deferrals and waivers?
- Grants from 7° Framework Program

Tabella 4. Incentivi regolatori

- Conditional MA
- Exceptional circumstances MA
- Innovative task force
- SA/PA
- Adaptive/flexible designes in CTs

Bibliografia

- 1) Wood A. A proposal for Radical Changes in the Drug-Approval process. *N Engl J Med* 2006.
- 2) Baker D. Stagnation in the Drug Development Process: Are Patents the problem? Center for Economic and Policy Research, March 2007.
- 3) Inventory of Community and Members States' incentive measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal products (EMA 2005).
- 4) Innovative drug development approaches (EMA, March 2007).
- 5) COMP Working Group of Interested Parties (COMP – WGIP) (EMA, April 2007).
- 6) The drugs we need (T. Lönngrén, AIFA Spring Conference 2007).
- 7) Popper K. Il mito della cornice.