

La *EU Pharma Strategy* dopo la prima lettura del Parlamento europeo: occorre maggiore convergenza tra salute pubblica, studi clinici comparativi e scelte informate delle agenzie di HTA

Nicola Magrini*

SOMMARIO: 1. Protezione dai regolatori e esclusività di mercato. – 2. Alcune considerazioni su prezzi e valore (e *affordability*) anche in vista dei *Joint Assessment* di HTA EU (a partire da Gennaio 2025). – 3. Legislazione su farmaci orfani. – 4. Carenze, indisponibilità e *re-shoring*. – 5. Antibiotici: *voucher* e nuovi sistemi di prezzo (modelli di prezzo *subscription-like*). – 6. Altre nuove regole: farmaci e rischio ambientale (*Environmental risk assessment*), esenzione ospedaliera e licenze obbligatorie (*compulsory licensing*). – 7. La EU Pharma Strategy – a mo' di conclusione.

Uno sguardo di insieme alla EU Pharma Strategy – pubblicata il 26 Aprile 2023 e ora rivista in prima lettura dal Parlamento Europeo il 10 Aprile 2024 – mostra un impianto ampio e ambizioso su sei pilastri principali, attento a realizzare nuovi interventi e nuovi meccanismi per incentivare a livello EU l'accesso ai farmaci innovativi, favorire gli studi clinici comparativi e in generale porre maggiore attenzione alla sostenibilità economica (o *affordability* da tradursi come reale possibilità di acquisto o rimborsabilità di un farmaco) dei nuovi farmaci per i sistemi sanitari pubblici assieme a una maggiore attenzione alla protezione dell'ambiente e alla riduzione delle resistenze agli antibiotici. Come si può

* Direttore, Programma Innovazione, HTA e Sostenibilità del SSN, Azienda USL Romagna e Azienda Ospedaliera IRCCS S.Orsola, Bologna. Co-director, WHO Collaborating Centre for evidence synthesis and guideline development, Bologna.

ben vedere la nuova EU Pharma Strategy ha un framework che dobbiamo difendere in quanto molto più orientato alla salute pubblica rispetto alla precedente legislazione farmaceutica quando le principali parole-chiave erano tutte rivolte ad accelerare i tempi di approvazione, trovare nuove modalità per superare i tempi legati alla effettuazione di studi clinici randomizzati e individuare precoci predittori di risposta. Questi approcci innovativi e acceleranti lo sviluppo clinico di un farmaco sono stati fortemente messi in discussione dalla pandemia Covid-19 che ha invece mostrato la necessità di effettuare studi clinici randomizzati per giungere in tempi rapidi alla scoperta e approvazione di nuovi trattamenti (sia per farmaci tradizionali che per nuovi monoclonali) e vaccini, tutti approvati grazie a studi randomizzati e comparativi.

Ma vediamo ora meglio le principali tematiche della EU Directive che sono rimaste immutate come impianto generale dopo la prima lettura da parte del Parlamento: Le sei aree della EU Pharmaceutical Strategy:

1. *Better access to innovative and affordable medicines for patients and national health systems* – in cui si modula un sistema flessibile di durata della protezione di mercato rispetto ai dieci anni attuali
2. *Promoting innovation and competitiveness through an efficient and simplified regulatory framework* - in cui afferma la necessità di ridurre anzi dimezzare tempi di approvazione da parte di EMA a soli 180 giorni rispetto agli attuali 400 giorni)
3. *Effective incentives for innovation* - sia per i farmaci sia per i farmaci orfani per malattie rare
4. *Addressing shortages of medicines and ensuring security of supply*
5. *Stronger protection of the environment*
6. *Tackling antimicrobial resistance (AMR)* e incentivi per i nuovi antibiotici attivi contro patogeni resistenti e nuovi meccanismi di prezzi e ritorni economici non legati alle vendite.

Come si vede le parole chiave riguardano come abbinare innovatività e sostenibilità, accesso e *affordability* e come avere clausole di solidarietà tra i diversi Paesi affinché non vi sia una Europa a due velocità o meglio con due diversi standards (tra Paesi più ricchi e meno ricchi) per quanto riguarda la disponibilità dei medicinali. Inoltre, si cerca di trovare soluzioni comuni europee allargando la visione a tematiche vicine incluse quelle ambientali partendo da quelle specificamente legate alla antibiotico resistenza e One Health fino alla dispersione nell'ambiente degli antibiotici. Questo impianto – pubblicato nell'Aprile del 2023 – è stato in larga parte approvato e in parte modificato dal Parlamento dopo la prima lettura del 10 Aprile scorso mostrando un interesse ad avviare la discussione della EU Pharma Strategy prima delle elezioni europee del Giugno 2024, per ultimarne poi la approvazione successivamente al Consiglio con il nuovo Parlamento. Come si vede, un articolato e complesso sforzo di mediazione e di compromessi che ora cercherò di commentare nel modo più sintetico. Ma vediamone alcuni aspetti in maggiore dettaglio.

1. Protezione dai regolatori e esclusività di mercato

La principale novità introdotta dalla nuova legislazione farmaceutica è la modifica anzi la riduzione degli attuali 8 anni di protezione dei dati regolatori ovvero esclusività di mercato (dopo i quali può essere registrato un generico o un biosimilare): oggi è 8, la Commissione proponeva 6, il Parlamento lo porta a 7,5 e limita il cumulo delle ipotesi premiali (al massimo si può arrivare a 8,5 di data protection: v. emendamenti nn. 199 e 206 alla direttiva fino a 10 anni in funzione di determinati parametri. La proposta del Parlamento era di 24 mesi ulteriori se approvato in tutti i Paesi EU (poi cancellato dal ; 12 mesi se viene approvata una seconda indicazione; 6 mesi se è stato effettuato uno studio clinico comparativo e 6 mesi se l'indicazione riguarda un ambito terapeutico con bisogni terapeutici non soddisfatti (i famosi *unmet medical need*, non meglio definiti).

Come si vede se è ragionevole la modifica introdotta di cancellare i 24 mesi di registrazione in tutti i Paesi EU in quanto difficilmente esigibile o non ottenibile unilateralmente dall'industria o MAH (ovvero il *marketing authorization holder*) – ora divenuto un obbligo – risulta invece poco comprensibile come si sia lasciato a soli 6 mesi l'incentivo dato a migliori evidenze derivanti da uno studio comparativo: questi 6 mesi andrebbero portati ad almeno 24 mesi (se non addirittura a 36 mesi) per avere evidenze più robuste sul valore terapeutico aggiunto di un nuovo farmaco ai fini delle valutazioni di HTA, rimborso e prezzi e linee-guida. Solo con un incentivo maggiore di 24-36 mesi avremo migliori studi clinici e migliori evidenze per far prendere decisioni informate da evidenze di alta qualità (secondo il GRADE oggi adottato come metodo per valutare la qualità delle evidenze nelle linee guida e anche da parte di AIFA) e soprattutto a definire il ruolo in terapia anche per eventuali sottogruppi di pazienti cui rimborsare o meno il farmaco oggetto di negoziazione della rimborsabilità e prezzo. Vedremo come il Consiglio tratterà questo aspetto critico.

2. Alcune considerazioni su prezzi e valore (e *affordability*) anche in vista dei *Joint Assessment* di HTA EU (a partire da Gennaio 2025)

Attualmente, è particolarmente evidente il divario tra evidenze per registrare un farmaco (spesso preliminari e di bassa qualità metodologica come sicurezza nelle stime) da parte delle agenzie regolatorie rispetto alle migliori evidenze che provengono da studi clinici comparativi (di solito randomizzati) come richiesto dalle agenzie di HTA e dai gruppi linee-guida per definire il ruolo in terapia di un nuovo farmaco. Per oltre due decenni si è discusso del contrasto e della divergenza tra “*evidence for approval vs evidence for reimbursement*” ed è da segnalare come negli ultimi dieci anni in particolare vi sia stata una importante convergenza verso la definizione di criteri comuni per definire la qualità delle evidenze sia per quanto riguarda l'efficacia di un farmaco sia le valutazioni sulla sua

innovatività – un avvicinamento di posizioni guidato dall'oncologia che in passato vedeva posizioni molto distanti.

Va altresì riconosciuto come diversi studi effettuati da diversi gruppi in Europa e negli USA hanno mostrato chiaramente come i prezzi dei farmaci non siano collegati al loro valore terapeutico o alla innovatività: in oncologia come nel campo dei farmaci orfani (per malattie definite rare) i prezzi per farmaci ad alto valore terapeutico sono i medesimi dei farmaci a basso valore terapeutico come ben mostrato da recenti autorevoli studi effettuati in diversi Paesi¹². Inoltre, va ricordato come i farmaci innovativi o ad alto valore terapeutico rappresentano solo una minoranza dei nuovi farmaci approvati. Queste metriche per definire il valore di un farmaco oncologico così come il metodo GRADE per sviluppare linee guida e raccomandazioni *evidence based*, sono oggi un importante patrimonio comune sia delle principali società scientifiche di oncologia ed onco-ematologia (ASCO/ASH ed ESMO/ESH), sia delle agenzie di HTA (tra cui l'AIFA), e sono di fatto alla base della proposta di estensione di 6 mesi in presenza di studi comparativi (randomizzati). La *provision* della estensione di 6 mesi dovrebbe essere in realtà fortemente estesa per essere un reale incentivo per le industrie (e andrebbe portata ad almeno 24 mesi o anche 36 mesi per essere attrattiva, visti i tempi di esecuzione degli studi randomizzati), in quanto potrebbe finalmente consentire una convergenza delle evidenze richieste per registrare un farmaco rispetto a quelle per definire il ruolo in terapia in una linea guida e fissarne poi più coerentemente il prezzo (in funzione dell'effettivo valore terapeutico).

Purtroppo, alcune delle soluzioni proposte che erano già assai timide (i soli 6 mesi per avere effettuato uno studio comparativo) sono rimaste tali mentre altre proposte deboli o meno rilevanti come la seconda indicazione sono diventati ben più premianti per le ditte. Vedremo che succederà a livello del Consiglio ma il fatto che sia passata in prima lettura è stata una indicazione di impegno a concludere una legislazione che sarebbe un peccato che andasse perduta nel suo complesso come riforma sistemica. Che l'impianto fosse nuovo e poco gradito all'industria appariva chiaro fin dalla sua pubblicazione nel Marzo del 2023, ma che si introducessero già in prima lettura emendamenti esclusivamente a favore della industria forse questo stupisce e in parte amareggia.

¹ Vokinger KN, Hwang TJ, Grischott T, Reichert S, Tibau A, Rosemann T, Kesselheim AS. Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):664-670. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30139-X. PMID: 32359489.

² Vivot A, Jacot J, Zeitoun JD, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):1111-1116. doi: 10.1093/annonc/mdx053. PMID: 28453694.

3. Legislazione su farmaci orfani

Anche per gli orfani si è introdotta una modularità di durata della esclusività variabile (*modulated orphan market exclusivity*) e non più quindi i 10 anni per tutti come ora: sui farmaci orfani si parte ora con 9 anni con la possibilità di arrivare a 11 anni (erano solo 10 nella proposta della Commissione) mentre si sono ridotte a 4 anni (e non più 5 anni) se si hanno approvazioni basate solo su dati bibliografici. Diciamo che anche in questo ambito l'esito complessivo risulta a favore della industria con una possibile estensione della esclusività e non va invece nella direzione inizialmente disegnata di favore l'accesso e la *affordability* per i sistemi sanitari legando maggiormente innovatività e valore al prezzo. Occorre infatti ricordare – come esame di realtà – che attualmente farmaci orfani sono oggi presenti tra i primi 10 farmaci per spesa (tafamidis per amiloidosi e anche negli anni recenti alcuni farmaci per il mieloma multiplo) e sono numerosi i farmaci orfani tra i primi 50 per spesa – una sorta di paradosso o incentivo eccessivo rispetto alle premesse. Quindi meglio sarebbe che in una successiva lettura il parlamento decidesse per incentivi più coerenti con le finalità di questa riforma e cioè di incentivare studi clinici che diano ai sistemi sanitari le evidenze di cui hanno bisogno per essere “*informed purchasers*” e poter decidere a che prezzo rimborsare un farmaco (anche orfano) in modo maggiamento correlato ai benefici e al valore e in modo più sostenibile per i sistemi sanitari pubblici. Ritengo inoltre, di poter affermare che anche la soglia unica di rarità (che definisce come orfano un farmaco per una malattia che in Europa colpisce meno di una persona ogni 2000 abitanti o 5/10mila, quindi non propriamente rare – e di fatto definisce come negli USA un mercato di “soli” 200mila pazienti) andrebbe sostanzialmente rivista al fine di meglio proteggere i farmaci per malattie effettivamente rare (o ultra-rare come qualcuno preferisce definirle con incidenza di 1 per milione di abitanti) e offrire incentivi importanti o ritorni economici non legati esclusivamente alle vendite (come ad esempio modelli assicurativi o *subscription-like*).

4. Carenze, indisponibilità e *re-shoring*

Per quanto riguarda le carenze in particolare quelle legate alla effettiva carenza produttiva e non a una semplice indisponibilità logistica viene da chiedersi come mai non si è pensato di effettuare un investimento maggiore dell'Europa analogo a quello effettuato dal governo francese che ha definito incentivi economici per la produzione in Francia³ di una serie di farmaci (oltre una cinquantina) per i quali non vi può essere una dipendenza esclusiva dal mercato globale. Certamente una proposta EU di incentivazione del

³ <https://www.economie.gouv.fr/reconquete-sanitaire-plan-relocalisation-medicaments-essentiels#>.

re-shoring (riportare la produzione in Europa dopo che era stata spostata verso Cina e India) può andare ben al di là di questa EU Pharma Strategy ma che non sia stata neppure menzionata e discussa sembra una occasione perduta.

5. Antibiotici: *voucher* e nuovi sistemi di prezzo (modelli di prezzo *subscription-like*)

Per quanto riguarda il *voucher* o buono di trasferimento della esclusività (*transferable exclusivity voucher*) – un incentivo già di per se molto criticabile come suggerito anche in un articolo che pubblicammo su Lancet nel gennaio 2024, con un gruppo internazionale di esperti⁴ –, le modificazioni introdotte vanno verso una tripartizione del voucher stesso diluito e ampliato su diverse categorie di antibiotici - non solo quindi per gli antibiotici attivi contro patogeni resistenti critici come inizialmente proposto. Il voucher attualmente è diventato dopo gli emendamenti introdotti con la prima lettura, un voucher di durata variabile di 12, 9 o 6 mesi di durata a seconda che si tratti di un antibiotico contro patogeni ad alta priorità, media o bassa con anche altre specificazioni su come trasferire il voucher a terzi. Che sugli antibiotici si promuovano logiche di incentivazione economica anche su categorie di antibiotici non innovativi e non contro patogeni prioritari diciamo che sorprende e confonde – vedremo se il Consiglio ricondurrà la EU Pharma Strategy verso una visione di salute pubblica e di contrasto alla insorgenza di resistenze dei patogeni prioritari (e non di incentivazione allargata alla commercializzazione di nuovi antibiotici).

6. Altre nuove regole: farmaci e rischio ambientale (*Environmental risk assessment*), esenzione ospedaliera e licenze obbligatorie (*compulsory licensing*)

Va visto con favore che l'Europa favorisca una attenzione all'ambiente per tutto il ciclo di vita di un farmaco, dalla produzione allo smaltimento e un indirizzo a una maggiore attenzione all'impatto ambientale in una visione di OneHealth coerentemente allargata anche all'ambiente.

⁴ Årdal C, Baraldi E, Busse R, Castro R, Ciabuschi F, Cisneros JM, Gyssens IC, Harbarth S, Kostyanov T, Lacotte Y, Magrini N, McDonnell A, Monnier AA, Moon S, Mossialos E, Peñalva G, Ploy MC, Radulović M, Ruiz AA, Röttingen JA, Sharland M, Tacconelli E, Theuretzbacher U, Vogler S, Sönksen UW, Åkerfeldt K, Cars O, O'Neill J. Transferable exclusivity voucher: a flawed incentive to stimulate antibiotic innovation. Lancet. 2024 Jan 13;403(10422):e2-e4. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00282-9. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36774936.

Anche per quanto riguarda la esenzione ospedaliera va visto con favore la possibilità di produzione locale naturalmente secondo i più alti standard di produzione anche a supporto della ricerca accademica indipendente in aree di scarso interesse commerciale.

Infine, che l'Europa si dia una normativa sulle licenze obbligatorie in caso di pandemia è da vedersi come positivo anche se per l'Italia ciò è di fatto irrilevante in quanto siamo dotati di legislazione in merito, approvata nel luglio del 2021 (Decreto Legge n. 77/2021, articolo 70-*bis* c.p.i).

7. La EU Pharma Strategy – a mo' di conclusione

Possiamo vedere con favore l'avvio della discussione e la prima lettura della EU Pharma Strategy prima delle elezioni europee del prossimo giugno e che sia stato mantenuto il suo impianto generale molto vasto che include l'antibiotico resistenza e la protezione dell'ambiente ma ne dobbiamo anche rilevare alcune criticità di compromessi e indebolimenti introdotti. Si segnala infatti come i cambiamenti introdotti siano tutti a favore dell'industria e per dare il nostro giudizio in una prospettiva più ampia, diciamo che alcune grandi lezioni del Covid-19 non sono state raccolte:

- Covid-19 ci ha chiaramente insegnato come serva investire in piattaforme pubbliche per la conduzione di studi clinici randomizzati che hanno permesso la rapida acquisizione delle conoscenze comparative necessarie per definire nuovi trattamenti – che gli studi clinici comparativi siano stato così poco premiati come incentivi (con soli 6 mesi mentre avrebbero dovuto essere il principale incentivo fino a 24-36 mesi) è di fatto molto deludente;
- Occorre sviluppare una maggiore capacità europea sia organizzativa sia produttiva che ci dovrebbe guidare per affrontare indisponibilità e carenze dei farmaci; – il modello proposto dalla Francia può essere riproposto e inserito anche in questa EU Pharma Strategy per una maggiore capacità e anche una maggiore ambizione di risoluzione di questi problemi sempre più frequenti post-Covid-19 anche a causa della guerra – di nuovo che tutto il discorso sulle carenze si sia limitato alla sola segnalazione sembra essere assai poco;
- Da ultimo occorre dare maggiore coerenza al binomio accessibilità e innovazione al fine di rendere i farmaci più innovativi e più efficaci la vera priorità dei sistemi sanitari e che ciò sia coerente anche con le valutazioni di HTA prossimamente comuni (da gennaio 2025). Poiché si parla giustamente di coniugare innovazione e accesso universale assieme una maggiore *affordability* forse si poteva dare maggiore enfasi a come rendere i prezzi dei farmaci più coerenti con il loro valore – il fatto che le negoziazioni di prezzo e rimborsabilità rimangano in capo ai singoli Paesi è una giustificazione insufficiente per non avere proposto criteri comuni per migliorare l'accesso e sostenibilità.

Vedremo se nel prossimo passaggio al Consiglio – verosimilmente nel 2025 ma più verosimilmente nel 2026 – si potranno introdurre alcuni miglioramenti qui suggeriti al fine di

rendere la approvazione dei farmaci non solo più rapida ma anche più sostenibile per i sistemi sanitari e maggiormente in grado di realizzare quell'ecosistema dei decisori⁵ che dia una maggiore coerenza al sistema nel suo complesso. Siamo più vicini infatti dopo Covid-19 a realizzare una comune visione tra agenzie regolatorie e di HTA, tra la comunità dei ricercatori che effettuano studi clinici (randomizzati) e le valutazioni di farmaco innovativo e valore terapeutico aggiunto e infine tra chi elabora linee guida e che decide la rimborsabilità dei farmaci.

Certamente in una visione di salute pubblica, la EU Pharma Strategy dovrebbe offrire maggiori strumenti per realizzare un ecosistema dei decisori per meglio discriminare e differenziare il prezzo dei farmaci di alto valore terapeutico (innovativi) rispetto a farmaci di basso valore terapeutico e a rendere più coerenti le decisioni regolatorie con le prescrizioni reali. Che gli antibiotici siano un modello per nuovi sistemi di prezzo e che siano una priorità anche rispetto all'ambiente è certamente molto positivo. Per tenere integrate insieme – nella prossima EU Pharma Strategy – la triade di innovazione, accesso e *affordability* e per una maggiore sostenibilità dei sistemi sanitari pubblici, occorre una visione maggiormente orientata alla salute pubblica da parte di tutte le istituzioni e agenzie di salute e occorre sostenere maggiormente con fondi *ad hoc* la ricerca indipendente in generale e in particolare le nuove piattaforme di studi clinici adattativi che solo i sistemi sanitari posso offrire⁶ – solo in questo modo l'Europa potrà dare il contributo originale, equo e universalistico che le è proprio.

⁵ Schünemann HJ, Reinap M, Piggott T, Laidmäe E, Köhler K, Pöld M, Ens B, Irs A, Akl EA, Cuello CA, Falavigna M, Gibbens M, Neamtii L, Parmelli E, Jameleddine M, Pyke L, Verstijnen I, Alonso-Coello P, Tugwell P, Zhang Y, Saz-Parkinson Z, Kuchenmüller T, Moja L. The ecosystem of health decision making: from fragmentation to synergy. *Lancet Public Health*. 2022 Apr;7(4):e378-e390. doi: 10.1016/S2468-2667(22)00057-3. PMID: 35366410.

⁶ Califf RM, Cavazzoni P, Woodcock J. Benefits of Streamlined Point-of-Care Trial Designs: Lessons Learned From the UK RECOVERY Study. *JAMA Intern Med*. 2022 Dec 1;182(12):1243-1244. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.4810. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2024 Apr 8;: PMID: 36279126.