

Università degli Studi di Catania
Laurea magistrale Honoris Causa in Biotecnologie Mediche
Lectio Doctoralis

“Dallo speciale all'uomo geneticamente modificato: il passato e il futuro della regolamentazione dei medicinali nell'UE”

Laureando Guido Rasi

Magnifico Rettore, Prof. Drago, Prof. Purrello, amplissimi Direttori, autorità, docenti, studenti, signore e signori.

È un particolare onore per me ricevere una Laurea Honoris Causa nella città di Catania, non solo per il suo prestigio, per essere la più antica università della Sicilia, ma anche per il mio personale rapporto con la città: gli amici, i colleghi microbiologi, i miei primi passi nel mondo accademico e della ricerca.

Alla Sicilia va anche riconosciuto il primato nel campo regolatorio. Fu Federico II che emise nel 1240 un decreto sulla *standardizzazione di formule per antidoti e farmaci*, la prima farmacopea intesa non solo come riferimento descrittivo, ma con effettiva valenza regolamentaria.

Con questa mia lettura mi prefiggo due obiettivi: il primo, il più difficile, è quello di non tediare. Un titolo legato alla regolamentazione dei farmaci potrebbe evocare complesse procedure burocratiche anziché le entusiasmanti potenzialità delle biotecnologie. Il secondo è quello di ragionare insieme sul nesso che lega indissolubilmente l'evoluzione della scienza e l'approccio regolatorio. Il lungo percorso che i Paesi europei hanno fatto e continuano a fare insieme è un buon esempio della reciproca influenza tra scienza e regolazione.

La necessità di regolamentare i farmaci è antica, risale a Mitridate e alla sua ricerca dell'antidoto ed alla paura che i molti ciarlatani, attratti dai ricchi premi promessi, proponessero un rimedio peggiore del male.

Ma facciamo un rapido salto nel tempo. Nel 1957 due avvenimenti condizioneranno la regolamentazione europea. Il trattato di Roma dove sei Paesi che poco più di 10 anni prima erano in guerra tra loro gettarono le basi per l'odierna Unione Europea. Nello stesso anno, il produttore tedesco di farmaci Grünenthal Chemie introdusse sul mercato un nuovo farmaco chiamato

Contergan per curare l'ansia, l'insonnia e la nausea. Presentato come un farmaco rivoluzionario, con minori effetti collaterali rispetto ai barbiturici, presto divenne di uso comune in molti paesi essendo efficace per il controllo delle nausee mattutine in gravidanza. Oggi lo ricordiamo tutti per il nome del suo principio attivo: talidomide.

La scienza progredisce per gradini, risultati ottenuti con grande impegno e sostenuti da adeguati finanziamenti, oppure per salti "quantici", dovuti ad intuizioni geniali, il *clinamen* di Lucrezio. Il regolatorio, analogamente, evolve per progressivo miglioramento metodologico adeguandosi alle innovazioni scientifico-tecnologiche, oppure in seguito a crisi.

La tragedia della talidomide, con le sue devastanti conseguenze sui neonati, ha dato una scossa importante ai sistemi legislativi europei rendendo evidente la necessità di avere istituzioni "guardiane della salute pubblica" riguardo all'uso dei prodotti farmaceutici. Lo stimolo legislativo in Europa è stato potente anche perché negli Stati Uniti l'autorizzazione al commercio della talidomide era stata negata dall'FDA che aveva imposto lo sviluppo di una metodologia standard per valutare e approvare la commercializzazione dei farmaci. Frances Oldham Kelsey, la farmacologa dell'FDA che si oppose all'introduzione della talidomide in USA ricevette addirittura un premio speciale dal Presidente Kennedy nel 1962.

Il modello di sviluppo di un nuovo farmaco è concettualmente semplice anche se realizzato attraverso un processo decisamente complesso e alquanto lungo. Si basa sostanzialmente su tre fasi successive di osservazioni su pazienti fino a raggiungere un numero di osservazioni sufficienti a confermare o smentire statisticamente che i benefici superano i rischi: i noti studi randomizzati in doppio cieco. Si tratta di migliaia o decine di migliaia di pazienti studiati, circa 12 anni di sviluppo, oltre un miliardo il costo, ma solo il 10% dei potenziali farmaci arriva all'approvazione.

E' il modello giusto? Sicuramente è un modello che grazie alla produzione industriale e agli standard imposti ha consentito a miliardi di pazienti di accedere a terapie farmacologiche a un alto livello di sicurezza e a un livello garantito di qualità del prodotto.

Tuttavia, per garantire questi standard, una valutazione scientifica robusta, metodologicamente coerente e un monitoraggio del sistema produttivo e distributivo, sono necessari da parte di ciascuno Stato notevoli investimenti nell'organizzazione di strutture regolatorie. Procedure e valutazioni differenti tra i diversi Stati, oltre ad essere inutili e costose duplicazioni creano sfiducia nel sistema regolatorio, notevoli tensioni sociali e grandi inefficienze nella filiera produttiva.

In Europa si è quindi passati da una situazione in cui ogni Paese aveva le proprie procedure di autorizzazione, a una progressiva armonizzazione europea e con l'allargamento della Comunità nel

1995 si è venuto a creare un sistema di autorizzazione unico, basato su una procedura centralizzata, coordinata da quella che è oggi l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) che consente un'autorizzazione dei farmaci legalmente valida in tutta l'Unione Europea.

L'EMA per garantire una rigorosa valutazione dei dati basati sulle conoscenze scientifiche più avanzate e per eseguire i controlli sulla qualità e sul monitoraggio degli effetti avversi si avvale di un network di oltre 5000 esperti, certificati per competenze, qualificazione scientifica e assenza di conflitto di interessi. Provengono dal network europeo delle agenzie regolatorie e dalle istituzioni accademiche di tutta Europa. Tutti i Paesi partecipano alla decisione finale. Cinquecento milioni di cittadini beneficiano nello stesso momento degli stessi standard qualitativi.

Ma qual è, in sostanza, il salto "quantico" che la scienza e la medicina hanno compiuto negli ultimi cento anni? Dalla scoperta della penicillina avvenuta per puro caso alla fine degli anni '20 alla scoperta della struttura del DNA nel 1953, la pietra miliare che ha completamente ridefinito la nostra comprensione della biologia e della medicina. In meno di cento anni siamo passati da semplici molecole per trattare infezioni e alleviare il dolore, ai trattamenti biologici, all'inizio delle terapie cellulari, fino alla costruzione di strumenti di 'gene editing' che ci permetteranno di manipolare il codice genetico.

Il beneficio concreto, in termini di cura delle malattie è cominciato. La testimonianza viene dalla recente autorizzazione delle cellule CAR-T (**Chimeric antigen receptor T cells**) che costituiscono al tempo stesso un'immunoterapia e una terapia genica contro forme di cancro attualmente incurabili. Sono una di quelle innovazioni che vengono chiamate "**disruptive innovation**" poiché sconvolgono tutti i paradigmi attuali.

Cosa cambierà? Fondamentalmente tutto. Dal trattamento alla cura, dalla cura alla prevenzione, dalla classificazione anatomo-funzionale delle malattie a una tassonomia nosologica molecolare (diagnostica), dalla farmacovigilanza passiva al monitoraggio della performance del **trattamento**. Come potete notare non ho usato la parola farmaco.

Ci si aspetta infatti che la "disruptive innovation" andrà molto oltre, e possiamo prevedere che i potenti strumenti di "gene editing" saranno in grado per la prima volta di modificare il materiale genetico umano e di trasmetterlo alle generazioni future.

Potremmo perfino essere in grado di controllare l'evoluzione, ma questa abilità non ci garantirà la maturità e la saggezza richieste per gestirla.

Se le tecniche di modificazione genetica funzionano e si dimostrano sicure, la sfida di domani sarà demarcare il confine tra il curare o il prevenire malattie e il migliorare la specie per rendere l'essere umano refrattario a certe malattie o per aggiungere certe caratteristiche desiderate.

Ma questo significherà anche affrontare fondamentali problemi di bioetica.

Con l'aumentare della nostra padronanza della biotecnologia e della genomica, abbinata ai progressi della robotica, dell'intelligenza artificiale, dei metodi di fabbricazione innovativi e dei biomateriali, quella che oggi sembra essere fantascienza diventerà invece la **tecnologia rivoluzionaria ("disruptive innovation")** di domani. Il pestello e il mortaio dello speziale, simbolo dei vecchi metodi di produzione dei farmaci per il singolo paziente, è il logo dell'EMA. Dovrà cambiare! Le tecnologie di fabbricazione consentiranno il ritorno di farmaci fabbricati per ciascun individuo, fatti su misura, come nei tempi precedenti alla produzione industriale, ma ora **personalizzati** in base alle caratteristiche genetiche e alle esigenze di ciascun paziente. La filiera di produzione e distribuzione dei prodotti terapeutici sarà profondamente ridisegnata.

Anche il confine tra dispositivi medici e farmaci in senso più tradizionale è sempre più difficile da individuare. Non è difficile immaginare che nei prossimi decenni i dispositivi medici combinati possano contenere tessuti geneticamente modificati, essere collegati ad un'interfaccia di intelligenza artificiale che monitori i cambiamenti all'interno del corpo umano e di conseguenza regoli la dose di proteina prodotta dal dispositivo stesso. La valutazione dovrà necessariamente essere integrata.

Come dovrà allora evolvere il sistema regolatorio? La sfida fondamentale sarà nel garantire requisiti regolatori sufficientemente flessibili per adattarsi a questi tipi di scenario, pur mantenendo i necessari standard di qualità.

Le CAR-T cells sono state autorizzate nell'ambito dell'**attuale** quadro giuridico dell'UE, **la normativa per le terapie avanzate**, ma la loro autorizzazione ha segnato il limite dell'attuale sistema.

Tra le grosse sfide per i regolatori c'è quella dell'accesso ad una più ampia gamma di competenze multidisciplinari per affrontare le sfide all'interfaccia tra le tecnologie analitiche, la gestione dei dati e la biologia. Ai medici, ai farmacologi e ai biologi si dovranno aggiungere bioinformatici, fisici, farmacoeconomisti, bioingegneri e chissà quante altre figure.

Fondamentale per le autorità regolatorie è il rapporto con il mondo accademico. Conoscere in anticipo cosa la scienza e le biotecnologie porteranno è vitale per potere essere preparati a valutarne gli effetti. Non si può valutare ciò che non si conosce. O almeno non si dovrebbe!

La valutazione separata tra dispositivi, procedure mediche e farmaci non sarà più possibile. La scienza realizza il suo potenziale attraverso il progresso della tecnologia. La “convergenza delle tecnologie” impone una convergenza delle valutazioni.

Oggi regolare i farmaci non significa solo controllarne la sicurezza e valutare se il rapporto beneficio/rischio sia favorevole. Significa influenzare profondamente quale evidenza debba essere generata. Bisognerà ridefinire la metodologia con cui generare l’evidenza, con cui raccogliere i dati con cui valutarli.

I dati non potranno più originare esclusivamente da grandi studi. Le popolazioni studiate saranno di dimensioni sempre minori, il periodo di osservazione potrebbe durare potenzialmente per tutta la vita. Verranno sviluppati modelli innovativi di sperimentazioni cliniche, con popolazioni più stratificate sulla base del loro profilo ‘-omico’. I dati saranno raccolti da sistemi informatici, portabili dai pazienti o impiantabili. L’analisi si avvarrà di intelligenza artificiale. La definizione degli obiettivi clinici (“clinical end points”) utilizzerà sempre di più biomarcatori. La disponibilità di questi dati porterà ad una definizione sempre più esatta degli individui che potranno beneficiare del trattamento. Un'altra tendenza innovativa è l'uso di modellizzazione, simulazione ed estrapolazione, cioè rappresentazioni matematiche, grafiche o algoritmiche di sistemi di vita reale per studiare, prevedere o ottimizzare il comportamento di tali sistemi, supportando lo sviluppo dei farmaci durante l’intero ciclo di vita.

Le autorità regolatorie dovranno stabilire in anticipo come definire gli standard di prestazione per tali prodotti combinati complessi e inoltre sviluppare competenze in nuove discipline, come la sicurezza informatica, per garantire l'integrità dei dati e che tali dispositivi non possano essere ad esempio hackerati. La sicurezza del paziente assumerà quindi una dimensione completamente nuova.

Tutti questi nuovi modelli possono migliorare l'efficienza dello sviluppo dei medicinali in quanto riducono la necessità di alcuni studi pre-clinici e clinici e rendono lo sviluppo dei farmaci più efficiente in termini di tempi e potenzialmente di costi. Tuttavia, l'accettazione di questi modelli innovativi da parte di medici, pazienti e responsabili politici richiederà un cambiamento di mentalità, poiché implicherà il superamento della dimostrazione di sicurezza ed efficacia ottenuta tramite studi clinici tradizionali e l'adozione di nuovi principi scientifici.

La sorveglianza (ovvero la farmacovigilanza) di un nuovo trattamento non si potrà più basare solo sulla registrazione casuale degli effetti avversi dopo l'immissione in commercio, cercando di identificare i segnali corretti in mezzo ad una messe di informazioni eterogenee. **I futuri trattamenti**

hanno potenzialmente effetti permanenti e dovranno quindi essere organizzati sistemi di monitoraggio permanente. D'altronde già ora nessun modello sperimentale può fornire tutte le indicazioni al momento della sua prima autorizzazione. Quindi sarà necessario pianificare quale ulteriore evidenza si debba generare nel lungo periodo, registrando in maniera metodologicamente codificata i risultati della realtà clinica attraverso la "real world evidence". Questa evidenza costantemente aggiornata consentirà alle autorità regolatorie di ridefinire il rapporto beneficio/rischio ripetutamente, definendone in realtà la performance. Quindi non più il "magic moment" dell'approvazione e poi un lungo periodo di incertezza, ma un'autorizzazione a ciclo continuo. Questo approccio fornirà anche informazioni essenziali alle autorità di "health technology assesment" e alle autorità amministrative, e consentirà livelli di sicurezza molto più elevati.

E qui ha luogo un'altra grande sfida circa la credibilità e quindi la fiducia. Nel 1585 lo scrittore veneziano Garzoni si lamentava già che i "protomedici", funzionari autorizzati dalla città a ispezionare e regolare medici e farmacisti, non fossero abbastanza severi nel controllare la qualità dei medicinali. Questo dimostra che la regolamentazione dei farmaci - e la critica alle autorità regolatorie - hanno una lunga storia in Europa. Il regolatore si trova sempre tra due critiche opposte. Un'autorizzazione con quella che viene percepita come una insufficiente evidenza genera diffidenza verso i farmaci e dubbi sull'integrità delle istituzioni; al contrario, se si creano troppi livelli di controllo o se questi si percepiscono come applicati in maniera troppo rigida il regolatore viene definito burocrate, preoccupato più della propria tranquillità che della salute pubblica.

Che le autorità regolatorie facciano un buon lavoro non è sufficiente se le raccomandazioni che danno riguardo alla salute pubblica non possono essere comprese, considerate attendibili e seguite dai pazienti, operatori sanitari e dal pubblico in generale. Oggi la credibilità di tutte le istituzioni è in dubbio. Per un ente regolatorio la trasparenza è il primo scudo. Oggi l'EMA è la prima agenzia regolatoria al mondo a pubblicare i dati che utilizza per le decisioni che assume. Ma non è sufficiente essere trasparenti a riguardo delle nostre decisioni. La diffidenza verso alcune evoluzioni della scienza non è basata su dati ma su emozioni e su informazioni non controllate. Inoltre, non esiste ancora un trattamento completamente efficace e innocuo. La percezione del rischio è quindi diversa dal rischio reale, in tutte e due le direzioni. L'impegno dell'EMA e di tutti i regolatori dovrà essere quello di comprendere l'origine della diffidenza, spiegare i metodi usati e i rischi delle alternative. In altre parole sviluppare una vera competenza in campo comunicativo. Bisogna aiutare i cittadini a distinguere tra coloro che hanno competenze autentiche e quelli che sono solo in cerca di notorietà, bisogna essere rigorosi e trasparenti nell'individuare i conflitti di interesse per mantenere la credibilità dei dati scientifici e delle loro interpretazioni su cui si basano le deliberazioni dell'EMA.

La velocità di sviluppo della tecnologia impatta ovviamente tutti e settori e gli aspetti organizzativi della nostra società. I sistemi sanitari non possono restarne indenni. Anzi credo che i sistemi sanitari dovranno affrontare cambiamenti ancora più drastici.

Si passerà dal regolamentare la prescrizione di farmaci al dovere organizzare somministrazione di terapie complesse in strutture ad alta specializzazione e alta tecnologia. Questa tecnologia avrà una obsolescenza sempre più veloce. I costi saranno verosimilmente sempre maggiori.

Le autorità regolatorie forniranno sempre di più e sempre più velocemente dati sul valore clinico aggiunto delle terapie in uso. I sistemi sanitari dovranno quindi adeguare sempre più rapidamente le modalità di erogazione dei servizi e dovranno, quindi, trovare elementi di flessibilità.

I sistemi sanitari saranno sempre più sotto pressione per la latenza tra la disponibilità teorica di una nuova e migliore opzione terapeutica e la reale possibilità di accesso dei pazienti.

I pazienti avranno un ruolo sempre più rilevante sia nella ricerca e nello sviluppo dei farmaci, sia nel definire gli obiettivi clinici e nel valutare il reale valore aggiunto delle terapie. L'EMA ha incorporato il contributo del paziente nel processo decisionale. Sta già crescendo una generazione di pazienti esperti e i sistemi sanitari dovranno sviluppare sistemi analoghi.

La legislazione deve evolvere coerentemente a queste attese. In ambito regolatorio essa deve favorire l'integrazione di tutte le attività di valutazione dei farmaci, ma anche dei dispositivi e dei processi. Deve trovare un modello di sostenibilità tra incentivi agli investimenti e accesso all'innovazione, costruendo sulle efficienze di sviluppo che il regolatorio potrà creare. Domande fondamentali saranno come bilanciare i *costi* della terapia genica curativa con i *benefici* sociali che derivano dal guarire un individuo con una malattia grave? come incentivare l'industria farmaceutica a sviluppare una terapia curativa per un numero limitato di persone con un disturbo ereditario quando entro pochi anni dal suo sviluppo la popolazione target sarà essenzialmente guarita senza lasciare un mercato per il farmaco?

Il legislatore dovrà trovare le risorse per investire nell'informatizzazione, nella raccolta e analisi di tutti i dati clinici e di quelli generati dal processo regolatorio (i cosiddetti "big data") per poter gestire efficientemente la salute pubblica.

Da un lato, si vuole adottare un ruolo attivo, che sostenga l'innovazione e indirizzi la scienza e la ricerca verso lo sviluppo di farmaci nuovi ed efficaci, nel modo più tempestivo ed efficiente possibile. Dall'altro, dobbiamo difendere la salute pubblica ed esserne i custodi, garantendo che i nuovi farmaci, per quanto innovativi, continuino ad essere autorizzati secondo i rigorosi standard di qualità che sono stati il segno distintivo del sistema europeo fin dalle sue origini.

Io vedo il ruolo del regolatore in una veste di catalizzatore. Come ho detto in precedenza, ci aspettiamo che i nuovi farmaci siano creati 'su misura' per ciascun paziente sulla base delle informazioni genetiche e di altri fattori che rendono gli individui unici, piuttosto che prescrivere farmaci che funzionano solo su una percentuale variabile della popolazione. E poiché i sistemi sanitari potrebbero non essere pronti ad accettare (o potrebbero non essere in grado di permettersi) tutti i nuovi prodotti attualmente nella pipeline, i regolatori dovranno assumere un nuovo ruolo al crocevia tra la scienza e la realtà dei sistemi sanitari nazionali. Le autorità regolatorie si trovano in un punto di osservazione privilegiato: essi sono in contatto con tutte le comunità del sistema, pazienti, medici, scienziati, industria, investitori, legislatori e amministrativi.

Pertanto, la mia visione è che i regolatori, pur non perdendo mai la vocazione alla tutela della salute pubblica, debbano anche assumere il ruolo di facilitatori dell'attuazione della migliore scienza e ricerca, facendo in modo che il quadro regolatorio sia il più possibile allineato alla scienza.

In vista del rapido avanzamento della ricerca scientifica, le autorità regolatorie devono lavorare più strettamente con coloro che lavorano nella ricerca di base. L'ambizione dell'EMA è quella di collaborare con l'accademia per trovare risposte a quesiti sulle scienze regolatorie e per ridurre il divario tra la conoscenza scientifica e la sua traslazione in farmaci efficaci per i pazienti.

Questa ambizione deriva dai miei giorni da ricercatore, quando lavoravo per sviluppare terapie, e le autorità regolatorie erano quella che io chiamavo la "rovina della mia vita". Da giovane scienziato inesperto, vedevo il processo regolatorio come una specie di labirinto, pieno di ostacoli che rendevano la vita del ricercatore inutilmente difficile e gli impedivano di perseguire i propri obiettivi. Se in seguito ho avuto un sogno durante la mia carriera di regolatore è stato quello di rendere quel labirinto più facile da navigare per altri ricercatori nella mia stessa posizione. Abbiamo visto come il "labirinto regolatorio" sia necessario, e che le varie tappe debbano essere seguite nell'ordine giusto, per il bene della salute pubblica. E oggi l'EMA è più preparata a fornire il filo di Arianna, in modo da guidare più facilmente coloro che devono attraversarlo.

Le velocità a cui evolvono la scienza, le metodologie di valutazione e l'adeguamento del contesto politico legislativo sono e saranno sempre differenti.

Durante i miei oltre 40 anni di attività nella sanità pubblica, ho avuto il privilegio di conoscere il sistema da angolazioni molto diverse, prima come medico, poi come ricercatore e infine come regolatore. Questo nuovo titolo accademico mi sprona a espandere le mie conoscenze sulle biotecnologie. Con questa ulteriore motivazione mi impegno a ridurre quanto più possibile le differenze di velocità tra l'evoluzione della scienza e l'adattamento del sistema.

Grazie per l'onore concessomi.