L’innovazione terapeutica dei nuovi farmaci

Data 22 giugno 2008
Autore admin

L’innovazione in farmacoterapia è fonte di continui dibattiti per tutti coloro che, a vario titolo, s’interessano di farmaci: aziende produttrici, agenzie regolatorie, mondo accademico, operatori sanitari e pazienti. Spesso si tende a usare il termine “innovativo” per definire qualunque nuovo medicinale proposto per l’immissione in commercio, mentre è necessario disporre di un’accezione più rigorosa di tale termine.

Una prima definizione su che cosa debba intendersi per vera innovazione terapeutica è venuto da un incontro promosso dall’International Society of Drug Bulletins (ISDB [url]http://66.71.191.169/isdbweb/pag/index.php[/url]) nel 2001, in cui, tra l’altro, si è stabilito che il termine innovazione può avere diversi significati.

L’innovazione terapeutica rappresenta un obiettivo importante per la salute pubblica e può costituire uno strumento utilizzabile dall’AIFA per classificare, ai fini dell’assegnazione alla fascia di rimborsabilità e della contrattazione del prezzo, i farmaci che si apprestano ad entrare in commercio in Italia, valorizzando quelli che rappresentano una innovazione terapeutica.

In questa sezione viene presentato il modello per graduare l’innovatività terapeutica di un nuovo farmaco e i criteri di valutazione, determinati tramite l’applicazione di uno specifico algoritmo che combina i punteggi relativi ai trattamenti già preesistenti e gli effetti terapeutici. Sono forniti alcuni esempi di applicazione del modello e vengono inoltre descritti gli ambiti per l’ammissione condizionata alla rimborsabilità di farmaci con innovatività terapeutica potenziale.

Si rende infine disponibile il documento integrale del Gruppo di Lavoro approvato il 10 luglio 2007 dalla Commissione Tecnico Scientifica dell’AIFA.Il modello di partenza proposto al Gruppo di Lavoro è stato mutuato da una recente pubblicazione di alcuni dei membri del gruppo stesso (Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. Br J Clin Pharmacol. 005;59:475-8). Dopo una sua valutazione, e tenendo conto dei suggerimenti emersi durante gli incontri del Gruppo di Lavoro, si è stabilito di offrire il metodo agli esperti Farmindustria che hanno sollevato alcune obiezioni in parte accolte nella nuova versione del documento.

La suddivisione preliminare di nuovi farmaci (o di nuove indicazioni terapeutiche di farmaci già noti) potenzialmente valutabili ai fini dell’innovazione terapeutica tiene conto della natura delle malattie bersaglio (il target terapeutico). Certamente l’impatto sociale, oltre che terapeutico, di un farmaco destinato al trattamento di una patologia grave è di per sé superiore rispetto a quello di molecole destinate al trattamento di patologie non gravi.
A tale scopo, sono state individuate tre classi, in ordine decrescente di importanza:
(A): farmaci per il trattamento di malattie gravi, definendo grave una malattia che causa la morte, provoca ospedalizzazione, mette in pericolo di vita o crea una inabilità permanente (come neoplasie, morbo di Parkinson, AIDS, ecc.);
(B) farmaci per il trattamento di fattori di rischio per malattie gravi (come ipertensione, obesità e osteoporosi);
(C) farmaci per il trattamento di malattie non gravi (ad esempio rinite allergica).
Va sottolineato che il proporre un farmaco per una malattia grave non è di per sé sufficiente per definire il grado di innovazione: è soprattutto importante che questo nuovo farmaco produca su tale malattia un beneficio sostanziale. Per contro, anche un farmaco per una malattia non grave, se riguarda patologie prive di terapia e garantisce un buon livello di efficacia, è da considerare a pieno titolo un’innovazione terapeutica.
Anche l’EMEA ha individuato nella gravità della malattia bersaglio un parametro essenziale per stabilire quali farmaci debbano avere una procedura di valutazione accelerata In sostanza, si tratta di classificare a priori la patologia bersaglio per ottenere un duplice obiettivo:

dare più risalto a quei farmaci che siano rivolti a patologie di grande impatto clinico e sociale.
tuttavia non trascurare, nel graduare l’innovazione, quei farmaci che, pur destinati a patologie minori, costituiscano una reale novità terapeutica.
Tali elementi rappresentano criteri di base per l’ammissione alla rimborsabilità dei nuovi farmaci. In aggiunta, va anche considerato l’elemento della prevalenza nella popolazione della malattia-bersaglio, in quanto un farmaco innovativo per una malattia rara ha un impatto economico per la collettività ben diverso da un farmaco per una malattia a larga diffusione. Quest’ultimo elemento, così come la gravità della malattia bersaglio, non è direttamente rilevante per l’attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci, tuttavia diventa importante in sede di allocazione delle risorse economiche da parte del SSN.Per l’attribuzione del grado di innovazione terapeutica ai farmaci appartenenti a ciascuna delle tre classi della gravità della malattia bersaglio si considerano:
la disponibilità di trattamenti preesistenti
l’entità dell’effetto terapeutico.
Ciascuno di questi parametri presenta tre possibili opzioni in ordine decrescente di importanza. Dalla combinazione dei diversi punteggi si può attribuire il grado di innovazione terapeutica di una nuova molecola, come descritto nell’immagine di seguito riportata.

I punteggi per la disponibilità di trattamenti preesistenti sono:

farmaci per il trattamento di patologie finora prive di adeguato trattamento (è il caso di molti farmaci orfani per il trattamento di malattie rare) o destinate a sottogruppi di pazienti portatori di controindicazioni assolute (sezione 4.3 della scheda tecnica) all'uso dei farmaci già in commercio e per i quali i nuovi farmaci rappresentino l'unica opzione terapeutica praticabile;
farmaci destinati al trattamento di malattie in cui sottogruppi di pazienti sono resistenti o non responsivi alle terapie di prima linea (è il caso dei farmaci anti-HIV o di alcuni antitumorali);
farmaci per il trattamento di malattie per le quali esistono trattamenti riconosciuti.
Per assicurare un riconoscimento ai nuovi farmaci destinati al trattamento di malattie per le quali esistono già trattamenti disponibili ma che potessero presentare vantaggi rispetto alle terapie già esistenti, il punteggio C è stato ulteriormente suddiviso in tre sottogruppi, anch'essi in ordine decrescente di importanza:

C1: farmaci più efficaci o sicuri o con migliore profilo farmacocinetico rispetto a quelli esistenti;
C2: semplice innovazione farmacologica: ad esempio, farmaci con un nuovo meccanismo d'azione ma con un ruolo in terapia sovrapponibile a quelli esistenti;
C3: semplice innovazione tecnologica: ad esempio, nuove entità chimiche o prodotti ottenuti per via biotecnologica ma con un ruolo in terapia sovrapponibile a quelli esistenti.
In una prima applicazione di questo metodo ai farmaci EMEA, e per non penalizzare farmaci simili che venivano autorizzati in tempi di poco posteriori ai capostipiti di una data classe, si è considerata una cosiddetta "finestra di innovatività" di 3 anni, ovvero, nel caso di commercializzazione di un congenere di un farmaco capostipite giudicato innovativo, si è attribuito pari grado di innovatività (quanto al punto 1 succitato) ai congeneri autorizzati nel periodo di 3 anni immediatamente successivo all'autorizzazione del capostipite. Un periodo superiore ai 3 anni collocherebbe il congenere tra le innovazioni tecnologiche o farmacologiche, poiché riguarderebbe un ambito terapeutico a quel punto già adeguatamente coperto.
I punteggi per l'attribuzione dell'entità dell'effetto terapeutico sono:

benefici maggiori su end-point clinici (riduzione della mortalità e della morbilità) o su end-point surrogato validati ;
beneficio parziale sulla malattia (end-point clinici o surrogato validati) o evidenze limitate di un beneficio maggiore (risultati non conclusivi);
beneficio minore o temporaneo su alcuni aspetti della malattia (ad esempio, sollievo sintomatico parziale in una malattia grave).
Come si evince dall'immagine in basso, il grado di innovazione, sia esso importante, moderato o modesto, può essere raggiunto mediante diverse combinazioni di punteggi relativi ai trattamenti preesistenti e all'effetto terapeutico. Si sente comunque la necessità di un approfondimento riguardante la definizione e una esemplificazione dettagliata dei benefici clinici da considerare maggiori, parziali e minori, e dei rispettivi end-point, come pure un approfondimento riguardante una individuazione delle malattie che richiedono ulteriori progressi in terapia.

[img]http://www.agenziafarmaco.it//immagini/algoritmo_inn_terapeutica.jpg[/img]Come già detto, un nuovo trattamento è innovativo quando offre al paziente benefici terapeutici aggiuntivi rispetto alle opzioni già disponibili. Farmaci caratterizzati solo da un nuovo meccanismo d'azione senza ancora offrire un documentato vantaggio in termini terapeutici, sono da considerare come innovazione "farmacologica". L'innovazione "tecnologica" è propria di molecole già disponibili, ma ottenute mediante tecniche biotecnologiche o a presentate con nuovi sistemi di rilascio del principio attivo. L'innovazione farmacologica (nuovo meccanismo d'azione) non è da considerare come una innovazione terapeutica reale, ma solo come una "innovazione terapeutica potenziale", che sarà dimostrata come vera innovazione terapeutica quando saranno fornite evidenze di vantaggi terapeutici aggiuntivi rispetto ai trattamenti già disponibili dovuti al nuovo e diverso meccanismo d'azione (per esempio, maggiore specificità sul bersaglio con minori effetti collaterali). Analogamente, un'innovazione tecnologica va considerata solo un'innovazione terapeutica potenziale, fin quando non si presentano evidenze che, ad esempio, un nuovo metodo di produzione offre una maggiore sicurezza o un nuovo sistema di rilascio consente una migliore compliance.
Vanno infine applicati ai farmaci con innovatività terapeutica potenziale i criteri e la metodologia di ammissione condizionata alla rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

[b]Limiti dell'algoritmo[/b]

Un potenziale limite di questo algoritmo è rappresentato dal fatto che la valutazione del grado di innovazione di un nuovo farmaco si basa prevalentemente sui dati di efficacia e di sicurezza disponibili al momento della sua (prima) autorizzazione. In particolare, la valutazione della sicurezza dovrebbe essere periodicamente aggiornata per alcuni anni dopo l'iniziale utilizzo del farmaco nella pratica clinica, così come i dati di efficacia, soprattutto se supportati da confronti diretti con altri farmaci della stessa categoria.
Se da ciò deriva un limite del metodo proposto, va tuttavia sottolineata la possibilità di modificare nel tempo (in positivo o in negativo) il punteggio di innovatività attribuito ad un farmaco in base alle crescenti evidenze sul suo rapporto beneficio/rischio.Di seguito, vengono forniti alcuni esempi di attribuzione del grado di innovatività a varie tipologie di farmaci.

Innovazione terapeutica importante (A)
In questa categoria sono compresi i farmaci orfani per le malattie rare. L'innovazione importante deriva dalla considerazione che le malattie sono per definizione gravi e, nella maggior parte dei casi, prive di adeguato trattamento [A (gravità della malattia) + A (disponibilità di trattamento standard) + A (entità dell'effetto terapeutico)]. La commercializzazione di questi farmaci rende disponibile una prima opzione terapeutica per tali malattie.

Altro esempio è rappresentato dai farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV. È noto che sono già da molti anni disponibili numerosi farmaci per il trattamento di questa malattia. Tuttavia, il fenomeno della resistenza virale può limitarne notevolmente l'efficacia. I nuovi farmaci anti HIV sono stati giudicati innovazioni terapeutiche importanti (A+B+A) perché una disponibilità di nuove molecole aumenta la possibilità di combinare tra loro questi farmaci per ovviare al problema della resistenza.
Innovazione terapeutica moderata (B)
Anche questo grado di innovazione può essere raggiunto mediante combinazioni diverse dei singoli punteggi. Ad esempio, un farmaco indicato per una malattia priva di un trattamento standard di riferimento (come la sclerosi laterale amiotrofica), ma con un effetto terapeutico modesto (C) raggiunge un grado di innovazione moderato (B). In questo caso la valutazione è forse ottimistica, ma potrebbe essere giustificata dalla considerazione che si tratta di un farmaco per una malattia priva di un adeguato trattamento verso cui esercita un qualche effetto, anche se modesto. Lo stesso grado moderato (B) di innovazione terapeutica può essere raggiunto da un farmaco indicato per una malattia già adeguatamente trattata (C) ma che presenta un'efficacia maggiore o un profilo di sicurezza migliore rispetto all'esistente.
Innovazione terapeutica modesta (C)
Un farmaco destinato al trattamento di un sottogruppo di pazienti non responsivi alla terapia standard (punteggio B della disponibilità di trattamento standard), ma con un effetto terapeutico giudicato modesto (punteggio C dell'effetto terapeutico), rappresenta un'innovazione terapeutica modesta (C). Allo stesso modo, farmaci destinati a patologie già adeguatamente trattate (punteggio C della disponibilità di trattamento standard), ma che sono giudicati più efficaci e/o sicuri o con migliore profilo farmacocinetica di quelli preesistenti (C) raggiungono un grado modesto (C) di innovazione terapeutica.
La presente proposta vuole essere uno strumento utilizzabile per l'ammissione alla rimborsabilità e per la negoziazione del prezzo di un nuovo farmaco. Va sottolineato che, a tal fine, l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica rappresenta uno degli aspetti valutabili. In sede di ammissione alla rimborsabilità e contrattazione del prezzo, si dovrà tenere in debito conto anche la gravità della malattia trattata e la diffusione epidemiologica (prevalenza) della patologia per cui il farmaco è indicato.
Le Aziende che intendono accedere alla negoziazione di un proprio farmaco ritenuto costituire una innovazione terapeutica (da importante a modesta), sono invitate a integrare il relativo dossier documentando la posizione che il farmaco assume nell'algoritmo.
Gli ambiti e i criteri per l'ammissione alla rimborsabilità condizionata di farmaci con innovatività terapeutica potenziale sono così definiti:

Deve riferirsi a farmaci potenzialmente innovativi, che si intendono rendere precocemente disponibili per specifiche categorie di pazienti per i quali possono rappresentare un vantaggio terapeutico, benché non ancora pienamente dimostrato.
Aspetto essenziale per l'ammissione condizionata alla rimborsabilità è che essi siano considerati di interesse per il Servizio Sanitario Nazionale in termini di patologia alla quale si rivolgono.
Essi sono ammessi alla rimborsabilità stabilendo le condizioni e i tempi entro i quali devono essere compiuti studi o ricerche per una più precisa individuazione del loro ruolo in terapia.
Gli elementi per questa "ammissione condizionata" alla rimborsabilità devono essere individuati con un documento tecnico strutturato presentato dall'Azienda, che stabilisca:

- i bisogni di terapia che il farmaco va a colmare (es. pazienti resistenti o intolleranti alla terapia standard);

- i potenziali benefici aggiuntivi derivanti dalla introduzione in terapia del farmaco rispetto alle opzioni già disponibili (es. migliore aderenza al trattamento, maggiore tollerabilità);

- le questioni aperte riguardanti la collocazione del farmaco come terapeuticamente innovativo;
le ricerche che saranno condotte per fornire risposte alle questioni non ancora risolte.

Gli ulteriori studi o approfondimenti possono derivare dai "commitments" stabiliti dall'EMEA nell'approvare il farmaco o proposti autonomamente dall'Azienda stessa. In entrambi i casi, l'ambito temporale deve essere ragionevolmente limitato (per esempio, non superiore ai due o tre anni). Gli obiettivi e la tipologia degli studi sono proposti dalla Azienda e la loro pertinenza è valutata dalla Commissione Tecnico Scientifica.
Gli studi di cui al punto precedente sono a carico dell'Azienda proponente, compresa la fornitura dei farmaci da utilizzare, mentre per i restanti pazienti, trattati al di fuori degli studi, il farmaco è rimborsato dal SSN.
Eventuali estensioni delle indicazioni approvate dall'EMEA durante il periodo di ammissione condizionata alla rimborsabilità andranno trattate separatamente e saranno considerate ininfluenti sull'applicazione della rimborsabilità condizionata, a meno che non prese in considerazione inizialmente.
Trascorso il tempo assegnato senza il conseguimento dei risultati previsti saranno rivalutate le condizioni di ammissione alla rimborsabilità.
Appare fondamentale effettuare una previsione delle ricadute assistenziali derivanti dalla rivalutazione delle condizioni di ammissione alla rimborsabilità effettuata in base all'esito degli studi eseguiti.
I criteri di su esposti costituiscono parte integrante del documento AIFA sull'innovazione terapeutica. Le Aziende che intendono accedere alla negoziazione di un proprio farmaco ritenuto una innovazione terapeutica potenziale, sono invitate a integrare il relativo dossier con le voci a), b), c), d) del punto 4 su menzionato.
Il Gruppo di Lavoro sull'innovazione terapeutica dei nuovi farmaci è costituito da componenti appartenenti sia all'Agenzia Italiana del Farmaco sia a Istituzioni esterne.

Coordinatore del Gruppo di Lavoro:
Prof. Nicola Montanaro

Gruppo di lavoro AIFA:
Dott. Luigi Bozzini
Dott. Mario Bruzzone

Gruppo di lavoro Farmindustria:
Dott. Giuseppe Recchia (GSK)
Dott. Andrea Moretti (Farmindustria)

documento integrale

[url]http://www.agenziafarmaco.it/allegati/documento_integrale.pdf[/url]