

NUOVI CRITERI DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO PER L'ATTRIBUZIONE DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA

New criteria of Italian Medicine Agency for the attribution of therapeutic innovation

Marco Morina¹, Gianfranco Canti¹, Francesco Damele², Miryana Dobrova², Katia Massaroni³, Francesco Scaglione¹, Marco Angelo Scatigna^{1,3}

¹Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università degli Studi di Milano;

²Divisione Market Access, Sanofi, Milano;

³Divisione Medical Affairs, Sanofi, Milano

Keywords

Innovation

Strength of evidence

Added therapeutic value

Abstract

Therapeutic innovation is a topical theme that involves physicians, regulatory agencies, public administration and pharmaceutical companies.

The concept of therapeutic innovation shifts the focus from technical aspects regarding the drug (pharmaceutical or technologic innovation) to those regarding the value of the compound in clinical practice and its place among other available options.

Several algorithms have been proposed to evaluate innovation, the main difficulty is to conciliate objectivity and flexibility. In fact, objectivity is usually obtained through the use of scores that sometimes do not allow to recognize a therapeutic innovation in particular settings.

AIFA (Italian Medicines Agency) has recently developed an algorithm to evaluate the grade of innovation of new drugs that considers the therapeutic need, the added therapeutic value and the strength of evidence, ensuring a balance between objectivity and flexibility and taking into account the major aspects proposed in literature.

Introduzione

Il tema dell'innovazione terapeutica è d'importanza fondamentale in innovazione farmacologia per le sue implicazioni e per la pluralità degli attori coinvolti. Medici, pazienti, agenzie regolatorie, pubbliche amministrazioni ed aziende farmaceutiche si sono più volte interrogati sul reale significato da attribuire all'innovazione, giungendo a numerose soluzioni più o meno condivise. Sono molti infatti gli aspetti meritevoli d'attenzione che orbitano intorno al tema dell'innovatività e non può dunque esistere una definizione univoca. Tuttavia esistono aspetti che vengono considerati rilevanti da più fonti nell'ambito di una valutazione dell'innovatività.

Concetto di innovatività nella letteratura internazionale

L'innovazione in farmacoterapia è oggetto di dibattito per tutti coloro che, a vario titolo, s'interessano di farmaci. 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.

È necessario innanzi tutto distinguere tra innovazione tecnologica, innovazione farmacologica e innovazione terapeutica.

Una innovazione tecnologica consiste nello sviluppo di nuove metodiche per ottenere farmaci già esistenti o nell'introduzione di una formulazione che consente una nuova via di somministrazione.

Una innovazione farmacologica consiste invece in un nuovo farmaco dotato di migliori caratteristiche farmacocinetiche o di un nuovo meccanismo d'azione [1].

Sebbene queste tipologie di innovazione siano importanti da un punto di vista tecnico ed industriale e possano aprire la strada ad innovazioni anche superiori, è ormai chiaro da diversi anni, sia a livello italiano sia internazionale, che la definizione di innovatività

debba espandersi oltre, valutando numerosi altri aspetti. Già nel 2007, AIFA si riferiva infatti a queste tipologie di innovazione con il termine di “innovatività potenziale” [2]. L’innovazione terapeutica cala il farmaco nella realtà del suo utilizzo, nei suoi scenari terapeutici e nei suoi vantaggi rispetto ai trattamenti già esistenti. La valutazione dell’efficacia terapeutica è chiaramente il primo aspetto da considerare. Su questo punto la letteratura internazionale evidenzia che l’innovatività terapeutica dovrebbe essere dimostrata valutando il numero [3] e soprattutto la qualità tecnica dei trial regolatori.

In particolare, la presenza di studi con disegni di superiorità rispetto a un controllo appropriato, possibilmente attivo, con criteri adeguati di selezione del campione, con una idonea numerosità campionaria, associati alla scelta di *end point* clinicamente rilevanti e ad un *follow-up* di durata coerente con una adeguata rilevazione di questi costituiscono solidi elementi su cui fondare l’attribuzione dell’innovatività [4-6]. Altri autori suggeriscono l’utilizzo del *number needed to treat* (NNT) come parametro da considerare nell’ambito della valutazione [3]. Secondo alcuni modelli, come l’algoritmo Caprino-Russo [4], la valutazione di efficacia dovrebbe spingersi oltre gli studi pre-regolatori, tenendo in considerazione anche gli studi di *effectiveness*, in quanto la reale efficacia potrebbe rendersi evidente solo dopo diverso tempo, con l’utilizzo del farmaco su larga scala. Nella valutazione di questi aspetti bisognerà anche tenere conto degli scenari di utilizzo, ad esempio l’uso in prevenzione o nell’evento acuto [3]. Particolarmente importante è poi la valutazione del posto occupato dal farmaco nel panorama delle alternative al momento disponibili [5]. L’innovazione terapeutica deve inoltre essere considerata sulla base del tipo di patologia per cui viene proposta, motivo per cui diversi autori suggeriscono di considerare anche la gravità della patologia su cui il farmaco interviene [3, 7].

La sicurezza è certamente un aspetto fondamentale e deve essere analizzata in parallelo all’efficacia in un’ottica di valutazione rischio-beneficio non solo del singolo farmaco ma anche rispetto al profilo delle alternative terapeutiche. Nelle valutazioni di efficacia e sicurezza assume particolare valore la durata del *follow-up* degli studi. Anche a seguito della valutazione sull’innovatività, l’utilizzo di dati di sorveglianza *post-marketing* a lungo termine ha un ruolo rilevante nella conferma del profilo di sicurezza del farmaco nella pratica clinica e in popolazioni diverse da quelle studiate nei trial regolatori. In effetti, AIFA tiene giustamente conto dell’importanza di questo aspetto affermando che “la permanenza del carattere di innovatività attribuito ad un farmaco sarà riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustificano la rivalutazione” [9].

I dati di sperimentazioni in *real world* e di sorveglianza *post-marketing* a lungo termine possono inoltre costituire una fonte di utili informazioni da considerare nel contesto della valutazione di innovatività su una nuova indicazione nel caso di un farmaco già noto. Alcuni autori estendono la valutazione di innovatività ad un contesto ancora più ampio proponendo l’analisi dell’impatto sulla salute della popolazione, sui bisogni di salute, e sui sistemi sanitari [5].

L’algoritmo per la valutazione dell’innovatività elaborato da AIFA

L’innovazione terapeutica rappresenta un obiettivo importante per la salute pubblica e può costituire uno strumento utilizzabile da 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.

I nuovi criteri stabiliti da AIFA attraverso le determinazioni 519/2017 e 1535/2017 [8, 9] per l’individuazione dei farmaci innovativi colgono diversi degli aspetti fondamentali presi in esame dalla letteratura. In particolare emerge chiaramente la necessità di dimostrare il valore terapeutico aggiunto nel contesto di una patologia grave, intesa come una malattia ad esito potenzialmente mortale, o che induca ospedalizzazioni ripetute, o che ponga il paziente in pericolo di vita o che causi disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita.

La valutazione complessiva si basa sul bisogno terapeutico, sul valore terapeutico aggiunto e sulla robustezza dei dati scientifici.

Il bisogno terapeutico è classificato in cinque livelli in relazione alla disponibilità di altre opzioni terapeutiche ed al loro impatto sulla patologia. In particolare, il bisogno terapeutico si considera massimo in caso di assenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, importante in presenza di alternative che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia, moderato in presenza di alternative con impatto limitato sulla patologia e/o con un profilo di sicurezza dubbio, scarso in presenza di alternative terapeutiche ad elevato impatto sulla patologia e

in presenza di un profilo di sicurezza favorevole, assente in presenza di alternative in grado di modificare la storia naturale della patologia e con un profilo di sicurezza favorevole.

Anche per la valutazione del valore terapeutico sono previsti cinque livelli che tengono conto di una valutazione rischio/beneficio in rapporto alle alternative terapeutiche già disponibili. In particolare, si parla di valore massimo in caso di farmaci in grado di modificare la storia della patologia con maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (se disponibili), importante in caso di farmaci in grado di modificare la storia della patologia in una sottopopolazione di pazienti o che comunque apportano un vantaggio clinicamente rilevante rispetto alle alternative disponibili, moderato in caso di maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita, scarso in caso di maggiore efficacia su esiti non clinicamente rilevanti oppure di scarsa entità o vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili, assente in mancanza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili.

Infine, per quanto riguarda la qualità delle prove, è prevista l'applicazione del metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), con quattro livelli di evidenza delle prove, alta - moderata - bassa - molto bassa, sulla base del disegno, delle qualità e dei limiti degli studi, della coerenza dei risultati tra i diversi trial e della trasferibilità dei dati nella pratica clinica.

Sono considerati innovativi farmaci che presentano un bisogno terapeutico ed un valore aggiunto massimi o importanti, in presenza di una robustezza della prove alta.

È prevista comunque un'eccezione per quanto riguarda le malattie rare. In questi contesti, pur ottimizzando l'efficienza degli studi attraverso accorgimenti metodologici e di disegno dei trial, spesso non sono infatti raggiungibili livelli di evidenza elevata. Questa distinzione è certamente opportuna e si giustifica in quanto nell'ambito delle malattie rare i nuovi farmaci sperimentali costituiscono spesso la prima e unica possibilità per il paziente di disporre di una terapia efficace.

Nel complesso l'algoritmo recepisce quindi le maggiori indicazioni della letteratura internazionale, mantenendo comunque i vantaggi di una bilanciata flessibilità ed evitando di addentrarsi in complessi tecnicismi.

Considerazioni nell'applicazione dei metodi di valutazione dell'innovatività

La valutazione dell'innovatività di un farmaco non ha una soluzione definitiva.

La discussione è certamente complessa e le variabili che la compongono risentono di una certa soggettività.

Quale miglioramento può considerarsi clinicamente significativo? Quale differenza rispetto alle terapie esistenti consente di parlare di innovazione? Sono solo alcune delle domande insite nella valutazione di un farmaco innovativo e per le quali non esiste una risposta definitiva. La discussione sul metodo alla base di un algoritmo è certamente complessa e le variabili che lo compongono risentono di una certa soggettività.

Sono state proposte varie modalità per integrare gli elementi considerati ed, eventualmente, attribuire un peso ai diversi fattori. In generale, sta crescendo nel mondo scientifico la sensibilità sull'importanza della valutazione dell'efficacia in *real life* e dell'efficacia relativa rispetto alle alternative terapeutiche.

Alcuni algoritmi, pur essendo ben disegnati e conferendo oggettività alla valutazione, hanno presentato limiti pratici di applicazione o per la mancanza di alcuni dati necessari al calcolo dello *score* o per l'impossibilità di riconoscere una innovazione notevole ma magari limitata ad un sottogruppo ristretto di pazienti [5]. Ad esempio l'utilizzo dell'algoritmo EVITA può scontrarsi con la difficoltà di reperire dati non sempre disponibili, in particolare nel caso di studi con *end point* surrogati o con difficoltà nell'estrapolazione del NNT [3]. L'algoritmo Montanaro, nel complesso un buon algoritmo con il vantaggio della semplicità e sul quale si basava in passato anche il precedente sistema di valutazione di AIFA, non teneva in considerazione l'*effectiveness* in *real-life* e i dati di sicurezza *post-marketing* ma solo i dati relativi alle evidenze disponibili alla registrazione, salvo rivalutazioni successive. È inoltre opportuno tenere presente che i requisiti richiesti a scopo regolatorio impongono alle aziende l'impostazione di studi che non necessariamente coincidono con la migliore soluzione per evidenziare l'innovatività di un farmaco.

Il nuovo algoritmo di AIFA va nella direzione di trovare un giusto equilibrio tra il riconoscimento al processo di continua ricerca che consente l'innovazione e la sostenibilità del Sistema Sanitario. Inoltre questo sistema decisionale presenta dei buoni presupposti per garantire il giusto compromesso tra una valutazione oggettiva, ma inevitabilmente legata a punteggi e criteri che rischiano di diventare rigidi, ed una soggettiva, ma in grado di aprirsi ad una valutazione più completa da parte della Commissione Tecnico Scientifica. È inoltre certamente apprezzato il fatto che AIFA abbia dichiarato l'intenzione di rendere pubbliche le considerazioni in base alle quali verranno attribuite le valutazioni relative ai diversi aspetti considerati dall'algoritmo.

Bibliografia

- [1] Motola D, De Ponti F, Rossi P et al. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 59: 475-478. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02320.x
- [2] AIFA, Gruppo di lavoro sull'innovatività dei farmaci. Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci ed elementi per la integrazione del dossier per l'ammissione alla rimborsabilità (documento approvato dalla CTS il 10 luglio 2007). Disponibile al sito: http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/documento_integrale.pdf Ultimo accesso il 28 novembre 2017.
- [3] Püntmann I, Schmacke N, Melander A et al. EVITA: a tool for the early Evaluation of pharmaceutical Innovations with regard to Therapeutic Advantage. *BMC Clin Pharmacol.* 2010; 10: 5. doi: 10.1186/1472-6904-10-5.
- [4] Caprino L, Russo P. Developing a paradigm of drug innovation: an evaluation algorithm. *Drug Discov Today.* 2006; 11(21-22): 999-1006. Epub 2006 Sep 26.
- [5] Kesselheim AS, Wang B, Avorn J. Defining "innovativeness" in drug development: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94(3): 336-48. doi: 10.1038/clpt.2013.115. Epub 2013 May 30.
- [6] Gandjour A, Chernyak N. A new prize system for drug innovation. *Health Policy.* 2011;102(2-3): 170-7. doi: 10.1016/j.healthpol.2011.06.001. Epub 2011 Jul 2.
- [7] Motola D, De Ponti F, Poluzzi E et al. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 62(5): 610-6. Epub 2006 Jun 23.
- [8] Determina AIFA 519/2017. Disponibile al sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/criteri-la-classificazione-dei-farmaci-innovativi-e-dei-farmaci-oncologici-innovativi-050420> Ultimo accesso il 28 novembre 2017.
- [9] Determina AIFA 1535/2017. Disponibile al link: <http://www.aifa.gov.it/content/criteri-la-classificazione-dei-farmaci-innovativi-e-dei-farmaci-oncologici-innovativi-180920> Ultimo accesso il 28 novembre 2017.