



"Innovazione e Farmaci: un gap tra teoria e pratica"

Il significato di innovazione terapeutica nei farmaci antiretrovirali per la terapia
dell'HIV

A cura di: Dottor Giovanni Apolone - Professor Alessandro Battistella -

Dottor Dario Cattaneo - Rosaria Iardino

1. Finalità del lavoro	3
2. Alcune riflessioni sulla situazione attuale	4
3. L'assunzione di una logica sistemica	5
4. Alcune definizioni iniziali	8
5. Il punto di vista degli Stakeholder.....	8
L'innovazione per i pazienti	8
Numero dei farmaci.....	9
Maggior durata d'azione (farmaci a lunga emivita).....	10
Flessibilità nell'orario di assunzione	11
Quando assumere il farmaco.....	11
Modalità di conservazione	11
Tipo di eccipienti.....	12
Dimensione delle pillole	12
Tipo di confezionamento	12
La palatabilità.....	13
Interazione con altri farmaci	13
Effetti collaterali.....	14
In sintesi.....	14
Gli <i>unmet medical needs</i> : il punto di vista del medico infettivologo.....	14
Il rischio di interazioni farmacologiche.....	14
Mancanza di farmaci depot.....	15
Livello di tossicità	15
Farmaci monopillola.....	15
Caratteristiche curative dei farmaci.....	16
L'innovazione per AIFA	16
L'innovazione per le Regioni	17
6. I tempi per approvazione di nuove molecole a livello internazionale e nazionale	18

1. FINALITÀ DEL LAVORO

Questo lavoro s'inserisce nell'alveo della riflessione sull'introduzione dei farmaci antiretrovirali generici, ed è orientato ad approfondire il tema della necessità di reinvestimento di almeno parte del risparmio di spesa ottenuto con l'introduzione dei farmaci generici per la cura dell'infezione da HIV nella ricerca di farmaci innovativi per la cura delle patologie legate allo stato di sieropositività.

Esiste infatti, per i pazienti sieropositivi, il rischio che l'introduzione dei farmaci antiretrovirali generici comporti una contrazione degli investimenti per la ricerca e la messa in commercio di farmaci antiretrovirali innovativi.

L'accordo Stato-Regioni del 18/11/2010 voluto dal ministro Ferruccio Fazio, prevede che i "farmaci innovativi" autorizzati dall'Aifa siano immediatamente disponibili per i cittadini indipendentemente dal loro inserimento nei prontuari regionali. L'Accordo prevede che le Regioni garantiscano da parte degli ospedali l'immediata disponibilità agli assistiti, anche senza il formale inserimento dei prodotti nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali, dei medicinali che, a giudizio della Commissione tecnico-scientifica dell'Aifa, possiedano il requisito dell'innovatività terapeutica, individuata secondo i criteri predefiniti dalla medesima Commissione.

Per poter approfondire il tema del costo/beneficio di un riutilizzo delle risorse risparmiate attraverso l'introduzione di antiretrovirali equivalenti, è dunque necessario approfondire il concetto di "innovazione terapeutica", al fine di individuare quando un farmaco possieda requisiti tali da farlo ritenere "innovativo" e dunque meritevole di una particolare attenzione da parte del SSN.

Come noto, il concetto d'innovazione in farmacoterapia non è per nulla consolidato ed è fonte di continue riflessioni da parte dei diversi stakeholder: operatori sanitari, pazienti, aziende produttrici, agenzie regolatorie. Il problema principale è che il termine "innovativo" viene utilizzato per definire qualunque nuovo medicinale proposto per l'immissione in commercio, indipendentemente dal fatto che il nuovo farmaco (o formulazione) possieda effettive caratteristiche di innovatività rispetto ai prodotti in commercio.

Questo comporta da un lato la necessità di restringere l'ambito di applicabilità del concetto di "innovazione", in un'accezione più rigorosa, e dall'altro di tenere in considerazione l'idea di innovazione di tutti gli stakeholder, dato che il termine innovazione, oltre a poter significare cose diverse, assume differenti significati per i diversi soggetti.

Per offrire un contributo allo sviluppo di una visione complessiva del problema, questo documento intende approfondire il punto di vista dei diversi stakeholder relativamente a cosa possa intendersi "innovazione terapeutica" in relazione ad un farmaco di nuova introduzione.

Verranno quindi analizzati i punti di vista dei clinici, dei pazienti, delle società scientifiche, delle Regioni, con l'intento di integrare il modello di classificazione di AIFA per graduare l'innovatività terapeutica di un nuovo farmaco, proponendo alcuni criteri aggiuntivi di valutazione.

2. ALCUNE RIFLESSIONI SULLA SITUAZIONE ATTUALE

Nell'attuale contesto economico-finanziario, dominato da preoccupazioni sulla sostenibilità del nostro SSN, tra Patto di Stabilità, riduzione del Fondo Sanitario e Spending Review, è diventato sempre più attuale il dibattito sulla costo dei nuovi farmaci, soprattutto quelli destinati a terapie potenzialmente "salvavita" e/o che prevedono una somministrazione a lungo termine. In particolare, si discute sul valore reale dei nuovi farmaci e sulla definizione di questo concetto. La discussione non è solo accademica in quanto il valore di un farmaco, essendo destinato ad un mercato dove non vige il canonico rapporto tra domanda-offerta (i medici scelgono un prodotto che non useranno, i pazienti lo useranno senza pagarlo, e i decisori/pagatori lo rimborseranno senza averlo scelto), varia nel corso del suo percorso assumendo via via significati diversi. Al momento della negoziazione del prezzo e della rimborsabilità il valore diventa un attributo essenziale del medicinale, e l'identificazione e valorizzazione dei suoi determinanti un esercizio critico.

L'approccio attuale di pricing da parte dell'Industria Farmaceutica, di fatto basato su un meccanismo di confronto con il prodotto più simile e con il prezzo più vantaggioso, benchmarking competitivo, solo cosmeticamente presentato come un approccio basato sul valore reale, value based, mostra elementi di opacità, e il meccanismo di negoziazione proposto dalle agenzie regolatorie nazionali e locali non è privo di elementi di criticità. In questo contesto, decidere come valorizzare economicamente finanziariamente un nuovo farmaco resta un punto aperto. I motivi sono molteplici e derivano dal fatto che il suo significato di innovazione varia nel tempo, cambia con i diversi punti di vista ed è sensibile al contesto sanitario e sociale.

L'attuale sforzo di razionalizzare il percorso di approvazione di un nuovo farmaco va dalla Ricerca e Sviluppo al mercato, passando per le inevitabili fasi di valutazione scientifica, clinica, regolatoria ed economica, considerando alcune variabili essenziali che contribuiscono a determinare il valore del nuovo farmaco:

- il bisogno insoddisfatto (clinico, sociale, economico)
- la criticità della condizione (frequenza, gravità)
- il beneficio clinico (valore terapeutico aggiunto)

l'innovazione/innovatività

- la completezza e maturità dei dati
- la sostenibilità per il Sistema (per governarne l’impatto economico-finanziario)
- la rilevanza (pertinenza e importanza) per il paziente

Si tratta di un percorso riassumibile in 5 concetti principali: “un prodotto medicinale che fornisce, attraverso un cambiamento qualcosa di nuovo che prima non era disponibile, con una capacità potenziale o provata di fornire agli individui o alla società un trattamento prima non disponibile o un significativo beneficio in termini di salute, che bilanci eventuali effetti negativi, ad un costo sostenibile”.

I temi oggi maggiormente dibattuti sull’innovazione terapeutica riguardano:

- il ruolo e impatto del concetto di “innovazione”, tra potenzialità e la prova empirica
- le differenze nelle “competenze” e “attitudini” delle diverse regioni in tema di HTA
- l’ingresso di una nuova classe di farmaci (Cnn), una novità che potrebbe avere importanti implicazioni nel rapporto tra industria farmaceutica, regioni e cittadini

Preventivamente all’analisi delle posizioni espresse dai diversi stakeholder si possono fare alcune considerazioni:

- tutti i “nuovi” farmaci sono di norma più costosi dei precedenti e quindi non sono un “affare” per l’ente pagatore;
- non tutti i nuovi farmaci sono oggettivamente “novel” e hanno un effettivo valore aggiunto per il paziente;
- il meccanismo di approvazione/valutazione europeo è complesso, multi-level e poco gerarchizzato (EMA, AIFA, Regioni, prontuari locali, ...)
- nel processo di registrazione ci sono tre momenti cruciali: labelling, pricing e rimborso. Idealmente tutti e 3 basati sulla valutazione del “valore” del prodotto ma relativizzati su aspetti diversi: efficacia e sicurezza, profitto, costo.

3. L’ASSUNZIONE DI UNA LOGICA SISTEMICA

L’innovazione terapeutica, vista in una logica sistemica, evidenzia la coesistenza di diversi stakeholder, che hanno aspettative ed esigenze diverse:

innovazione per il paziente

- curare malattie sino ad ora non curabili
- curare meglio
- curare con minor sofferenza/controindicazioni
- curare garantendo un livello migliore della qualità di vita
- assicurare una più semplice aderenza alla terapia

innovazione per i medici

- maggiore efficacia del farmaco
- maggiore sicurezza del farmaco
- semplificazione

innovazione per il SSN

- diminuzione dei costi di produzione a parità di efficacia
- diminuzione di effetti collaterali
- diminuzione ricoveri
- migliore aderenza alla terapia

innovazione per la società

- costi sociali inferiori
- salute complessiva migliorata

Il problema della presenza o meno di elementi d'innovatività nei nuovi farmaci antiretrovirali ha notevoli ripercussioni di ordine economico e forti ricadute potenziali relativamente alla sostenibilità dei sistemi sanitari regionali. Esso deve quindi essere affrontato considerando alcuni elementi del quadro generale complessivo.

Un primo elemento di cui tener conto è che la popolazione sta progressivamente invecchiando, e questo comporta una crescita esponenziale delle patologie legate all'età nella popolazione generale, con l'aumento dei costi sanitari e la conseguente necessità di comprimere le spese per ogni singola patologia, tra cui l'HIV/AIDS.

La seconda è che anche le persone sieropositive stanno invecchiando; ormai la terapia antiretrovirale non assume quasi più la caratterizzazione di una terapia di emergenza per salvare il paziente, ma viene a essere una terapia stabile per affrontare una patologia cronica. Questo significa che anche il problema dei nuovi farmaci antiretrovirali deve essere letto nella logica di processi di cura di lungo o lunghissimo periodo, sia in termini di costi sanitari, sia in termini di qualità della vita dei pazienti, sia in termini di accompagnamento del paziente verso la terza o quarta età.

Un terzo elemento da considerare è che gli attuali stili di vita rendono sempre meno possibile un’efficace prevenzione di lungo periodo e meno probabile che le generazioni più giovani possano godere della tempra che ha caratterizzato gli anziani in questi anni: le abitudini alimentari, i ritmi di vita, lo stress, la vita in città, la presenza di molti lavori sedentari fanno ritenere che nei prossimi decenni probabilmente si invecchierà di più, ma più grazie alla presenza di farmaci che grazie ad una tempra robusta. Questo significa una volta di più costi sanitari e necessità di cure che considerino una molteplicità di problemi, in cui lo stato di sieropositività potrebbe non essere il più preoccupante.

Nella popolazione la richiesta di salute cresce progressivamente, e non solo in termini di anni di vita. Le aspettative dei pazienti costantemente in crescita comportano che oggi non si punti più a non essere malati, ma si punti a “stare bene”, chiedendo peraltro al fisico di sopportare stress ben superiori a quelli di un tempo: i farmaci tradizionali qualche volta vengono considerati inadatti a garantire aspettative magiche di salute, e questo, soprattutto nel caso delle patologie più frequenti e curate “fai da te” può comportare un ricorso eccessivo ed improprio al farmaco per compensare la sua supposta scarsa efficacia, con il rischio di complicanze nel medio periodo.

In una situazione di questo tipo, nel medio-lungo periodo l’unica strada percorribile è un migliore utilizzo dei farmaci, meno intensivo, più mirato e in grado di sviluppare il minor numero di controindicazioni, sia per migliorare la qualità di vita del paziente, sia per consentire la cura di patologie complesse in cui diverse terapie devono convivere.

Con il crescere dell’età della popolazione, del resto, ogni conseguenza all’assunzione di farmaci che comporti una controindicazione nel tempo porterà a un aumento esponenziale dei costi sanitari: l’educazione sanitaria e la prevenzione, pur essenziali, non bastano, occorre anche sviluppare farmaci che intervengano in modo mirato, non comportando conseguenze indesiderate nel breve e soprattutto nel lungo periodo.

I farmaci generici, da questo punto di vista, appaiono una “soluzione tampone”, utile a contenere oggi la spesa farmaceutica ma non orientati a diminuirne il trend di crescita dei costi farmaceutici

nel lungo periodo: solo la ricerca sarà in grado di sviluppare farmaci di nuova generazione, meno tossici, maggiormente in grado di interagire tra loro, più mirati, e solo la formazione dei cittadini consentirà di educare la popolazione a un utilizzo responsabile dei farmaci.

4. ALCUNE DEFINIZIONI INIZIALI

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”, invece, 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, come per esempio una maggiore specificità sul bersaglio con minori effetti collaterali. Analogamente, un’innovazione tecnologica va considerata solo un’innovazione terapeutica potenziale, fin quando non si presentino evidenze che, ad esempio, un nuovo metodo di produzione offra una maggiore sicurezza o un nuovo sistema di rilascio consenta una migliore compliance.

5. IL PUNTO DI VISTA DEGLI STAKEHOLDER

L’innovazione per i pazienti

Come abbiamo visto, il concetto d’innovazione terapeutica presenta un ampio margine di indeterminatezza sia perché si può parlare d’innovazione farmacologica intendendo cose diverse, sia perché il “livello” di innovazione presentato da un farmaco assume una valenza essenziale nella definizione di cosa sia effettivamente innovativo.

Il problema assume caratterizzazioni ulteriormente diversificate a seconda del soggetto preso in considerazione: ciò che può essere considerato innovazione per l’ente erogatore non necessariamente può significare innovazione per i pazienti o per i clinici.

Di seguito approfondiremo cosa possa intendersi come innovativo per i pazienti, partendo da una considerazione della massima ovvietà, ma che deve guidare ogni riflessione in materia e non sempre viene tenuta nella debita considerazione: i farmaci sono studiati, modificati, migliorati e innovati con la finalità di curare i pazienti, non solo per allungare loro la vita ma anche per migliorarne la qualità. Al di là della definizione scientifica di “innovazione terapeutica” esiste una percezione da parte dei pazienti di cosa sia o meno in grado di incidere sulla loro qualità di vita, e indagare questo aspetto è un passaggio ineludibile per definire cosa possa o meno considerarsi innovativo.

E’ evidente che altri elementi devono essere considerati per giungere alla definizione d’innovatività di un farmaco: elementi connessi con la sicurezza della molecola, con la sua maggiore tollerabilità, con la maggiore efficacia terapeutica, con i costi di produzione, ma se un farmaco non fa stare meglio il paziente la sua principale funzione viene meno.

Di seguito analizziamo alcuni elementi considerati dai pazienti importanti per poter dire che un nuovo farmaco è meglio di quelli che ha sostituito.

Una prima serie di aspetti riguarda la facilità di assunzione della terapia e le ricadute che questa può avere sulla vita quotidiana dei pazienti.

Numero dei farmaci

L’aspetto del numero di farmaci da assumere nel corso della giornata è stato a lungo oggetto di dibattito in merito al concetto di costo-beneficio, poiché si sono confrontate due opposte opinioni: da un lato i pazienti più radicati nella difesa della propria qualità della vita, allineati nel dichiarare necessario un investimento delle aziende del farmaco e delle istituzioni per introdurre farmaci antiretrovirali monocompressa, in grado di semplificare radicalmente il regime terapeutico, dall’altro altri rappresentanti di pazienti disposti a riconoscere che in un momento di diminuzione delle risorse disponibili fosse preferibile investire in nuove terapie e in una diminuzione del costo delle stesse per favorire un maggiore accesso alla cura da parte di tutti le persone bisognose, anche a scapito del mantenimento di regimi terapeutici più complicati dal punto di vista della somministrazione.

L'opinione dei pazienti in merito alle caratteristiche d'innovatività che i farmaci dovrebbero possedere s'inserisce in questo contesto e ripropone, da un altro punto di vista, il tema del numero di farmaci da assumere.

Per i pazienti il fatto di poter semplificare la somministrazione degli antiretrovirali, con farmaci monocompressa, è un fattore molto importante per assicurare una maggiore aderenza alla terapia e un elemento rilevante per il miglioramento della qualità della vita. Questo per diversi motivi.

Diminuire il numero di compresse da prendere renderebbe innanzitutto più semplice assumere la terapia in luoghi di lavoro o di studio, aspetto considerato molto rilevante da chi lavora in ambienti in cui non è consigliato o addirittura possibile rendere manifesto il proprio stato di persona sieropositiva.

Un vantaggio ulteriore sarebbe dato dal fatto di potersi muovere più agevolmente, potendo portare in viaggio un solo farmaco e non una serie di confezioni.

Ulteriore vantaggio la minore possibilità di errore nella somministrazione, sempre possibile assumendo un maggiore numero di farmaci.

Più in generale assumere una sola compressa fa diminuire il rischio di stigma in caso di assunzione quando si è in compagnia di altre persone che non conoscono lo stato di sieropositività.

Al di là, quindi, delle riflessioni sul concetto di costo-beneficio di un investimento per sviluppare e mettere in commercio farmaci di più semplice somministrazione, per i pazienti il fatto che un nuovo farmaco possa consentire una più semplice modalità di somministrazione, attraverso il ricorso a meno compresse, sarebbe certamente da considerarsi una innovazione terapeutica.

Maggior durata d'azione (farmaci a lunga emivita)

Un elemento considerato dai pazienti molto rilevante per migliorare la loro qualità della vita e la propensione ad aderire alla terapia è l'allungamento del tempo di emivita dei nuovi farmaci.

Poter contare su un farmaco in grado di assicurare una minore frequenza nella somministrazione della terapia sarebbe molto utile quando si deve stare a lungo fuori casa: quello della frequenza con cui si deve assumere i farmaci, infatti, è considerato un aspetto tra i più critici quando si è in giro per lavoro, si è in vacanza o in genere quando non si ha a disposizione un luogo adatto a prendere la terapia.

Un elemento considerato significativo dai pazienti sarebbe poi l'introduzione di farmaci che potessero favorire il drug holiday (ovverossia la possibilità di sospendere la terapia per brevi periodi).

Flessibilità nell'orario di assunzione

Identica riflessione vale per la finestra di assunzione della terapia, un elemento considerato molto importante, poiché averla limitata pone grosse difficoltà in ambito lavorativo o quando si è in viaggio. Questo viene considerato un aspetto particolarmente critico rispetto ai farmaci da assumere più volte nell'arco della giornata.

Un farmaco che possa assicurare una maggiore flessibilità negli orari consentirebbe di non dover interrompere riunioni di lavoro, viaggi, momenti di svago per trovare il modo di assumere la terapia a un'ora precisa, potendo rimandare il momento di un lasso di tempo ragionevole senza controindicazioni.

Quando assumere il farmaco

Il dover assumere il farmaco a stomaco pieno o vuoto per i pazienti fa la differenza: anche in questo caso essere vincolati al fatto di dover assumere il farmaco appena dopo i pasti può rendere più complicata la gestione della terapia e può avere qualche ricaduta in termini di aderenza alla stessa.

Modalità di conservazione

Dover tenere in frigorifero o a temperatura controllata i farmaci è considerato davvero molto scomodo, e per i pazienti sarebbe una innovazione di notevole interesse poter passare a farmaci che non ne hanno bisogno.

Per chi lavora, per chi viaggia o anche solo per chi sta spesso a lungo fuori casa, dover dipendere da un farmaco che deve stare in frigorifero è molto complicato.

A parità di molecola poter contare su un farmaco che si possa conservare a temperatura ambiente viene considerato dai pazienti un elemento d'innovazione significativo.

Una seconda serie di aspetti riguarda le problematiche relative all'assunzione della terapia.

Tipo di eccipienti

Per i pazienti è importante che i farmaci antiretrovirali non generino reazioni di ipersensibilità/intolleranza causate dagli eccipienti: un caso tipico è quello del lattosio, che per chi è intollerante può provocare disturbi del tratto gastrointestinale (nausea, diarrea)

In questo senso sarebbe da considerare innovativo un farmaco privo di eccipienti oppure che prevedesse più di una composizione con diversi eccipienti, così da poter evitare le reazioni avverse nelle persone con intolleranze.

Dimensione delle pillole

Per quanto apparentemente trascurabile, la dimensione delle compresse di alcuni farmaci in commercio è un elemento segnalato dai pazienti come rilevante.

Una compressa troppo grande può innanzitutto comportare, per alcuni pazienti, una notevole difficoltà di deglutizione: in secondo luogo la compressa grande comporta necessariamente la diponibilità di acqua, e questo rende più complicato assumere il farmaco in modo discreto, per esempio durante una riunione in ufficio.

In generale, per i pazienti, i farmaci con pillole di piccole dimensioni offrono una maggiore possibilità di assumere la terapia anche in ufficio o in viaggio senza dare troppo nell'occhio.

Tipo di confezionamento

Il tipo di confezionamento è una caratteristica dei farmaci che potrebbe avere rilevanza in termini di innovatività per due motivi: le conseguenze in termini di tollerabilità al momento della assunzione e di praticità nell'uso quotidiano.

I farmaci contenuti in capsule si associano frequentemente a disturbi nella deglutizione (tendono a “tornar su”), cosa che invece le compresse fanno molto meno; questo fatto, considerando che non si tratta di terapie che durano pochi giorni, ovviamente per un paziente può fare la differenza.

Rispetto invece alla praticità della confezione, spesso i farmaci, non prevedono confezionamenti che facilitino la rottura della compressa in più parti nel caso in cui la posologia debba essere ridotta

Non innovative, ma anzi negative in termini di percezione del paziente, sono le proposte di farmaci in sciroppo o cicca da masticare: la soluzione migliore rimane la compressa.

La palatabilità

Con una battuta un paziente ha sintetizzato il problema: "il sapore in bocca non è un problema solo per chi il farmaco non lo deve prendere".

I farmaci antiretrovirali hanno talvolta un sapore molto forte e sgradevole: i pazienti, pur non considerandolo un problema essenziale, ritengono che questo aspetto potrebbe essere maggiormente curato al momento della messa in commercio di un nuovo prodotto o al momento di introdurre una modifica al farmaco in commercio.

Due ultimi elementi che potrebbero avere una notevole rilevanza in termini di riconoscimento dell'innovazione di un farmaco sono l'interazione con gli altri farmaci e la comparsa di effetti "stigmatici".

Interazione con altri farmaci

L'interazione con gli altri farmaci è un problema che sta assumendo progressivamente sempre maggiore rilevanza per due motivi.

Il primo è che, con la cronicizzazione della malattia, diventa sempre più frequente che il paziente prima o poi si trovi a dover far interagire la terapia antiretrovirale con altre terapie per altre specifiche patologie.

La seconda è che i pazienti sieropositivi invecchiano, e quindi sempre più spesso si trovano a dover curare altre patologie croniche tipiche dell'età, assumendo terapie che devono interagire con i farmaci per l'HIV.

Mentre con le prime terapie antiretrovirali l'importanza di bloccare il virus dell'HIV era tale da far passare in secondo luogo le possibili interazioni con altre terapie e patologie, oggi questo viene vissuto dai pazienti come un aspetto essenziale del farmaco, anche perché le esperienze di patologie che necessitano di farmaci ad hoc sopravvenute nei pazienti da molti anni in cura con antiretrovirali sono ormai quotidiane.

Effetti collaterali

Un farmaco in grado di limitare gli effetti collaterali "stigmatici", come per esempio l'ittero, sarebbe in grado di incidere in modo significativo sulla qualità della vita dei pazienti, ed in questo senso verrebbe considerato innovativo da questi ultimi,

In sintesi

Da quanto emerso, per il paziente HIV-positivo le problematiche principali sollevate dalle attuali terapie antiretrovirali vertono quasi esclusivamente sulla formulazione farmaceutica. Conseguentemente, nella valutazione di cosa si possa considerare innovazione terapeutica nella terapia di HIV, andrebbe necessariamente considerata come un plus l'innovazione di un farmaco già in commercio dal punto di vista formulativo relativamente agli eccipienti, alla palatabilità, alla stabilità a temperatura ambiente, alla formulazione in compresso a lento rilascio e in generali a tutte quelle caratteristiche in grado di semplificare l'assunzione della terapia e a renderla meno gravosa per il paziente.

In questo senso, estendendo il concetto d'innovazione farmacologica sino a ricomprendere la risposta a queste necessità dei pazienti, di fatto le persone per cui i farmaci sono pensati e prodotti, si potrebbe ipotizzare l'estensione del brevetto della molecola nel caso in cui vengano apportate delle significative migliorie, documentabili in modo obiettivo, dal punto di vista farmaceutico (innovazione tecnologica).

Gli unmet medical needs: il punto di vista del medico infettivologo

Qui di seguito vengono elencate alcune delle problematiche relative alla terapia antiretrovirale che maggiormente impattano nella gestione terapeutica del paziente HIV-positivo, raccolte attraverso interviste con medici infettivologi.

Il rischio di interazioni farmacologiche

Il paziente HIV-positivo è per definizione un paziente in politerapia, in cui la terapia antiretrovirale viene somministrata in pazienti che hanno la necessità di assumere in acuto o in cronico diversi altri

farmaci per la gestione di comorbidità preesistenti, legati ad HIV e/o legati al fisiologico processo di invecchiamento.

La maggior parte dei farmaci antiretrovirali presenta vie metaboliche comuni alla maggior parte dei farmaci oggi in commercio (citiamo come esempi gli inibitori delle proteasi, ritonavir usato come booster ed efavirenz), una condizione che aumenta conseguentemente il rischio d'interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti, sia in termini di alterata efficacia della terapia che di comparsa di tossicità.

Un nuovo farmaco antiretrovirale ideale dovrebbe prevedere uno scarso/nullo metabolismo epatico, non alterare, indurre o inibire, gli enzimi metabolizzanti epatici, in modo di minimizzare il rischio di interazioni farmacologiche.

Mancanza di farmaci depot

Oggi non esistono di formulazioni farmaceutiche depot che permettano la somministrazione della terapia antiretrovirale ad intervalli più lunghi di quelli attuali, somministrazioni su base settimanale o, meglio su base mensile, favorendo una miglior compliance del paziente ed un miglioramento della qualità della vita.

Livello di tossicità

Sarebbe importante lo sviluppo di farmaci con basso profilo di tossicità, con particolare attenzione verso le complicanze a lungo termine spesso correlate all'invecchiamento, come quelle a livello cardiovascolare/metabolico (dislipidemia, iperglicemia, disfunzione endoteliale, calcificazione coronarica, tossicità renale), a livello centrale (impairment cognitivo), osseo (osteoporosi) e/o tumorale.

Farmaci monopillola

Sarebbe interessante poter avere formulazioni fixed dose combination/single tablet regimens non solo in prima linea ma anche in seconda linea.

Caratteristiche curative dei farmaci

Sviluppo di farmaci con elevata penetrabilità nei reservoirs (SNC, cellule latenti, ecc..) che possano indurre una reale e duratura eradicazione del virus.

Sviluppo di farmaci specificatamente mirati a ricostituire e preservare la piena funzionalità immunologica (pieno recupero conta CD4; ridotta senescenza immunologica).

Più in generale i medici tendono a ritenere che si debba dimostrare maggior rigore nelle fasi di registrazione di nuove molecole, attraverso diverse modalità di misurazione degli esiti degli studi clinici, necessità di conferme dei dati clinici in studi di superiorità.

L’innovazione per AIFA

AIFA ha utilizzato fino a un paio di anni fa un modello/ algoritmo per classificare e valutare la presenza e il grado d’innovazione dei farmaci che si apprestano ad entrare in commercio in Italia, per valorizzare quelli che rappresentano una innovazione terapeutica, al fine dell’assegnazione alla fascia di rimborsabilità e della contrattazione del prezzo.

Il modello/ algoritmo adottato noto come algoritmo di AIFA-MONTANARO, si basa su una definizione di “innovazione” che si riferisce ad un concetto di “beneficio terapeutico”, basato su una pubblicazione del International Society of Drug Bulletins (ISDB) nel 2001.

La richiesta deve riferirsi a farmaci potenzialmente innovativi, cioè che la Industria ritiene abbiano alcune condizioni che permettono di prevedere una certa innovatività, e 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.

Il modello prevede essenzialmente la valutazione di 3 componenti/determinanti di “beneficio terapeutico”: la gravità/rilevanza della malattia, la disponibilità di trattamenti preesistenti e l’entità dell’effetto terapeutico. Il modello è articolato come un algoritmo e produce 3 risultati principali: No Innovazione, Innovazione potenziale (tecnologica e farmacologica), Innovazione Terapeutica (Modesta, Moderata, Importante).

Ora AIFA sta preparando un nuovo algoritmo che sarà sicuramente più complesso: l’attesa degli osservatori riguarda la capacità di tale algoritmo a rispondere alle caratteristiche di innovatività richieste per patologie estremamente eterogenee, ognuna con specifici unmet medical need.

L’innovazione per le Regioni

L’introduzione di un nuovo farmaco spesso rappresenta per i sistemi sanitari regionali un aggravio di spesa, poiché i nuovi farmaci hanno di norma un costo superiore a quelli già in commercio. Questo aggravio di costi può essere compensato a condizione che il nuovo prodotto abbia un sensibile impatto in termini di miglioramento della salute pubblica, con una diminuzione dei costi complessivi per affrontare una determinata patologia, in termini di efficacia del trattamento, di durata della cura, di eliminazione di effetti collaterali, di tossicità del farmaco.

Mosse da ragioni di sostenibilità ed equilibrio della spesa, le Regioni italiane, una volta terminato il processo di registrazione e negoziazione che avviene prima a livello Europeo (EMA) e poi nazionale (AIFA), sviluppano una propria valutazione relativa al “valore” del farmaco registrato e negoziato.

In teoria, dopo l’approvazione europea e la decisione su prezzo e classe di rimborsabilità a livello nazionale, le Regioni e i loro organi e organismi dovrebbero limitarsi a valutarne la collocazione nei prontuari regionali, basandosi sulle decisioni già prese a livelli precedenti. In realtà molto spesso, soprattutto in alcune Regioni, di fatto viene attivato un ulteriore momento di rivalutazione dei criteri sopra ricordati, in termini di beneficio clinico, rapporto costo-beneficio e sostenibilità.

Questo genera almeno 3 fenomeni principali:

- a) un ritardo nella effettiva disponibilità del farmaco a livello regionale, che è anche funzione della diversa efficienza dei vari sistemi regionali;
- b) una potenziale differenza di disponibilità dei nuovi farmaci tra regione e regione;
- c) la possibilità di forme e modalità di accesso al farmaco diverso tra regioni e regioni.

Si deve inoltre tener presente che in alcune regioni i livelli decisionali possono anche essere numerosi, con comitati a livello regionale, di area vasta e provinciale, con la possibilità teorica di avere anche differenze intra-regionali.

6. I TEMPI PER APPROVAZIONE DI NUOVE MOLECOLE A LIVELLO INTERNAZIONALE E NAZIONALE

I nuovi farmaci vengono oggi quasi esclusivamente approvati con procedura centralizzata, con la sottomissione dell'autorizzazione all'immissione in commercio AIC direttamente ad EMA.

Un farmaco approvato con procedure centralizzata dalla Commissione Europea riceve un'autorizzazione valida in tutti i 27 Stati membri più 3 Paesi EFTA. A norma del Codice comunitario l'autorizzazione è la "conditio sine qua non" per poter essere commercializzato. Tuttavia da un punto di vista pratico nella maggior parte degli Stati membri vi possono essere ulteriori passi da adempiere per una effettiva commercializzazione del farmaco. In particolare deve essere assegnato un Codice unico identificativo alle varie confezioni autorizzate,

In accordo alla regolamentazione nazionale, inoltre, il farmaco deve ricevere un "regime di dispensazione", che ancora non è stato unificato a livello comunitario. Per regime di dispensazione s'intende se il farmaco può essere utilizzato soltanto in ospedale oppure usato solo da alcuni specialisti, come ad esempio per alcuni anestetici iniettabili per uso odontoiatrico, oppure essere venduto al pubblico con o senza ricetta medica.

Infine il farmaco deve avere un prezzo ed eventualmente un'approvazione per essere a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

La legge 189 del 2012, intervenendo in questo processo, ha previsto che dopo 60 giorni dalla pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale Europea, il farmaco venga pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana con un provvedimento che renda il farmaco commerciabile in Italia, in attesa delle successive ulteriori valutazioni, in particolare la decisione sulla rimborsabilità. L'inserimento, e i relativi tempi, nei prontuari terapeutici avverrà poi a discrezione delle diverse regioni.

Come abbiamo visto, l'accordo Stato-Regioni del 18/11/2010 prevede che i farmaci innovativi autorizzati dall'Aifa siano immediatamente disponibili per i cittadini indipendentemente dal loro inserimento nei prontuari regionali.

Emblematico in tal senso è il caso recente di Rilpivirina (Edurant®), ultimo farmaco antiretrovirale approvato da FDA il 20 maggio 2011, da EMA il 28 novembre 2011 e da AIFA il 30 gennaio 2013. Ciò indica quindi che il tempo intercorrente dal decreto della Commissione Europea per la commercializzazione in UE al decreto italiano in Gazzetta Ufficiale per la commercializzazione in Italia è stato di circa 1 anno, quasi il più lungo in Europa. Oltre a questo, l'inserimento nei vari prontuari regionali ha determinato un ulteriore ritardo, variabile da regione a regione, facendo sì



che, in alcune regioni, rilpivirina sia stata disponibile per i pazienti italiani quasi due anni dopo rispetto a pazienti di altri paesi europei.