

Che cosa è un'innovazione terapeutica?

L'innovazione è un problema centrale per tutti coloro che in vario modo s'interessano di farmaci. Il termine innovazione di per sé è alquanto abusato ed attribuito in genere ad ogni nuovo prodotto o trattamento farmacologico. La "International Society of Drug Bulletin" (ISDB) ha diramato recentemente un documento, elaborato da un gruppo di lavoro *ad hoc* costituito, che aveva l'obiettivo di definire cosa è una novità terapeutica, almeno secondo il suo punto di vista. Sono riportate qui di seguito alcuni parti di questo testo che, a parere del curatore, appaiono di maggiore interesse e possono servire da spunto per un approfondimento ed un dibattito tra ricercatori, "consumatori", industrie farmaceutiche e ministero della Sanità. Il documento completo, incluse altre parti assai critiche e polemiche verso la realtà industriale farmaceutica, può essere trovato nel sito http://www.isdbweb.org/navbar_publications.htm. Le note nel testo e le conclusioni, evidenziate come [NdC], rappresentano integrazioni e/o opinioni del curatore.

Innovazione terapeutica

Il termine innovazione nel settore farmaceutico può avere tre diversi significati:

- a) l'accezione commerciale secondo cui è innovazione ogni nuova sostanza, incluso quindi ogni farmaco "*me too*", ogni nuova indicazione terapeutica, ogni nuova formulazione o nuovo metodo di trattamento di recente commercializzazione;
- b) l'accezione tecnologica che si applica ad ogni innovazione industriale come ad esempio l'impiego di biotecnologie per la produzione innovativa di un principio attivo, l'introduzione di nuovi metodi di rilascio di un farmaco (per esempio cerotti, spray ecc.) o la selezione, da una sostanza attiva nota, di un particolare isomero ottico o geometrico o di un suo metabolita (almeno quando effettivamente l'attività farmacologica è insita solo in tale entità [NdC]);
- c) l'accezione di *reale novità terapeutica*, secondo cui un nuovo trattamento è innovativo quando offre al paziente benefici superiori rispetto alle opzioni precedentemente disponibili.

Quando si deve valutare se un nuovo trattamento rappresenta una vera novità terapeutica è fondamentale considerarne l'efficacia, la sicurezza e la convenienza. Questi tre parametri sono correlati fra di loro, vanno considerati contemporaneamente e rivalutati mano a mano che emergono nuovi dati.

Una reale novità terapeutica è un traguardo di cui condividono la responsabilità tutti coloro che operano nel campo della ricerca, dello sviluppo e della commercializzazione di un nuovo farmaco. L'individuazione ed uso di una reale novità terapeutica riguarda anche altri soggetti: chi si occupa di politica sanitaria, chi regola l'introduzione sul mercato dei farmaci, chi prescrive o dispensa il farmaco e chi lo utilizza.

Efficacia

L'efficacia descrive in che misura un farmaco raggiunge l'effetto desiderato. Quando utilizzata come uno dei criteri per valutare se un nuovo farmaco è una vera novità terapeutica,

l'efficacia, dapprima determinata nell'ambito di studi clinici ("efficacy"), deve poi essere trasferita nella pratica quotidiana ("effectiveness"). Per valutare l'efficacia dei farmaci, il metodo di riferimento comunemente accettato è costituito dagli studi clinici controllati. Spesso, tuttavia, il disegno e l'esecuzione di queste indagini possono non essere adeguati, portando così a conclusioni inattendibili o di scarso valore.

Destano massima preoccupazione gli studi che:

- 1) utilizzano per un nuovo farmaco un termine di confronto non corretto; il caso estremo è rappresentato dagli studi controllati verso un placebo quando già esiste un trattamento con un rapporto beneficio/rischio favorevole;
- 2) si basano su misure dall'esito non convincente, su misure clinicamente irrilevanti o metodologicamente deboli o per le quali vi possa essere il rischio di un'errata interpretazione della significatività statistica;
- 3) sono condotti su popolazioni o in contesti che non rappresentano quelli in cui i nuovi trattamenti dovranno essere applicati;
- 4) sono impostati per dimostrare la non inferiorità o l'equivalenza rispetto a farmaci noti, (questi sono i più controversi e preoccupanti e rappresentano una larga percentuale di studi clinici sponsorizzati dall'industria).

L'efficacia di un nuovo trattamento dovrebbe essere valutata in termini di mortalità complessiva (cioè mortalità per ogni causa di morte, per esempio cardiovascolare, tumorale ecc. nei casi in cui sia rilevante), di esistenza/insorgenza di altri eventi patologici ("morbidity") e di qualità di vita dal punto di vista del paziente. I trattamenti destinati a patologie croniche devono richiedere necessariamente studi a lungo termine. Laddove è già disponibile un trattamento validato sono necessari studi comparativi per valutare la superiorità del nuovo trattamento. Su questo punto ci si allinea all'ultima dichiarazione di Helsinki (ottobre 2000), la quale prevede che "i benefici, i rischi, i costi e l'efficacia di ogni nuovo metodo di trattamento devono essere confrontati con quelli del migliore trattamento profilattico, diagnostico e terapeutico disponibile al momento".

Sicurezza

Ciò che interessa maggiormente per autorizzare un nuovo farmaco sono gli studi di efficacia, mentre è di norma dedicata meno attenzione ai dati relativi alla sua sicurezza. Quest'ultima riguarda sia gli effetti indesiderati che si manifestano con una certa frequenza, sia gli effetti avversi rari e gravi. All'atto della registrazione di un nuovo prodotto occorre accogliere quindi con molta prudenza il suo profilo di sicurezza appurato fino a quel momento ed apparentemente accettabile, poiché sarà possibile osservare gli effetti indesiderati rari solo quando un elevato numero di pazienti sarà stato esposto al farmaco. Un migliore profilo di effetti indesiderati rispetto alle opzioni precedentemente disponibili può fare di un nuovo trattamento una reale novità terapeutica a condizione che siano stati presi in considerazione dati di farmacovigilanza a breve, medio e lungo termine. Dal momento della prima commercializzazione di un prodotto devono essere rese pubbliche tutte

le informazioni sulla sua sicurezza (compresi i dati di farmacovigilanza a breve termine). Perché un nuovo trattamento sia considerato una vera novità terapeutica sulla base della sua migliore tollerabilità sono tuttavia necessari molti anni di monitoraggio attivo. Si richiedono pertanto studi di farmacovigilanza ben impostati come:

- a) studi "caso-controllo" (in cui vengono utilizzati in eguale numero anche pazienti non affetti dalla patologia da trattare);
- b) studi di ampie dimensioni effettuati su determinati gruppi, quali ad esempio anziani, bambini, donne incinte e pazienti con insufficienza renale, che forniscano un quadro chiaro del profilo di sicurezza; vanno esaminate con particolare riguardo le interazioni con altri farmaci (è ben noto il recente caso della Cerivastatina e della interazione negativa con un'altra classe di farmaci anticolsterolo [NdC]);
- c) studi a lungo termine su numerosi campioni di pazienti scelti a caso ("random") allo scopo di valutare principalmente la mortalità complessiva e di conseguenza la sicurezza d'interventi di tipo profilattico.

Il rapporto rischio/beneficio di un determinato trattamento deve essere rivalutato almeno ogni cinque anni in funzione della disponibilità di nuovi dati.

Convenienza

Con il termine convenienza s'intende non solo un minor costo terapeutico giornaliero a parità di efficacia ma anche la migliore "compliance" (cioè la facilità di assunzione/somministrazione dei farmaci e dei relativi dispositivi e la congruità della confezione). Un trattamento più conveniente, perché consente una migliore aderenza ad un determinato schema posologico, può di per sé rappresentare un reale avanzamento terapeutico. L'aderenza ad una terapia dipende da molti fattori: praticità per il paziente e per il medico dello schema di somministrazione, durata del trattamento, condizioni di conservazione del prodotto (soprattutto nei climi caldi), qualità e sicurezza della confezione (compreso il fatto che siano incluse le informazioni indispensabili per il paziente e i dati relativi alla maneggevolezza). Prima di commercializzare un medicinale dovrebbero essere effettuati studi per verificare se esso sia semplice da impiegare nel regime prescritto e indagini che dimostrino che i pazienti comprendano e siano in grado di utilizzare le informazioni allegate.

Ruolo delle diverse istituzioni.

Comportamenti di fatto e comportamenti auspicati

Per la mancanza di finanziamenti pubblici consistenti e per la schiacciante (ed economicamente attraente) pressione di progetti sponsorizzati dall'industria, il mondo accademico non ha più molta influenza nel decidere quali siano le priorità della ricerca perché si arrivi a reali novità terapeutiche. La preferenza è sovente data a studi a breve termine finalizzati alla pubblicazione. Occorrerebbe dedicarsi maggiormente alla valutazione delle implicazioni terapeutiche e all'approfondimento delle molteplici promettenti nuove scoperte scaturite dalla ricerca clinica sperimentale.

I vari sistemi sanitari nazionali ed internazionali non si rendono spesso conto che destinare fondi a ricerche che valutino la reale importanza delle presunte innovazioni terapeutiche deve essere considerato un investimento produttivo per l'assistenza che quotidianamente viene prestata ai pazienti. Le organizza-

zioni internazionali e i governi devono pertanto destinare parte delle risorse disponibili per l'assistenza sanitaria, per una informazione indipendente degli operatori sanitari e per la ricerca volta alla realizzazione di studi su ampia scala che rispondano a problemi di salute pubblica (sia per terapie farmacologiche sia per terapie non farmacologiche). In particolare devono essere adeguatamente finanziati con denaro pubblico quegli studi che l'industria farmaceutica non ha alcun interesse a realizzare, come ad esempio gli studi su farmaci non brevettabili, sui trattamenti non farmacologici (chirurgia, fisioterapia, medicina alternativa e complementare), ricerche sul trattamento di malattie poco interessanti dal punto di vista commerciale (studi su pazienti terminali o affetti da patologie croniche) e, infine, studi sui cosiddetti "orphan drugs" [farmaci cioè necessari per malattie rare o per malattie tipiche dei paesi più poveri oppure farmaci ritirati dal mercato, a causa di gravi e definiti effetti collaterali, ma che potrebbero avere notevole utilità per altre patologie (l'esempio più famoso potrebbe essere quello del Talidomide [NdC])]. Altri importanti sono poi gli studi di confronto fra più farmaci per valutare l'efficacia e la convenienza della terapia (a questo proposito è stato appena pubblicato su JAMA, 2002, **288**, 2981, un'interessante studio indipendente, di ampie dimensioni e prolungato nel tempo, sul trattamento per evitare gli attacchi cardiaci confrontando tre farmaci, appartenenti a tre diverse classi terapeutiche, che ha dimostrato la sostanziale equivalenza o addirittura la migliore efficacia del farmaco più economico [NdC]).

Essendo il processo innovativo delegato al momento alla sola industria farmaceutica, esso risulta soprattutto governato da strategie di marketing piuttosto che dalle reali esigenze dei pazienti (addirittura esiste talvolta il sospetto di patologie "non reali" o indotte/adattate solo allo scopo di vendere farmaci; si vedano ad es. le recenti polemiche relative all'autorizzazione alla somministrazione di un farmaco antidepressivo ai bambini e quelle riguardanti la presunta efficacia di farmaci per curare "l'impotenza" nelle donne [NdC]). Inoltre gran parte della ricerca industriale è finalizzata ad acquisire quote di mercato per patologie che affliggono un numero di pazienti potenzialmente elevato, indipendentemente dall'esistenza di trattamenti già adeguati. Le aziende farmaceutiche hanno di fatto il monopolio della ricerca o interna o in centri sponsorizzati e, per questa loro condizione, si sentono in genere autorizzate a rivendicare il pieno possesso e il controllo dei dati; questo comportamento è in contrasto con quanto previsto dalla Dichiarazione di Helsinki del 2000 la cui clausola n. 16 prevede che "il disegno di tutti gli studi sia reso pubblico" e la 26ª che cita "sia gli studi positivi che negativi devono essere pubblicati o resi comunque accessibili a tutti". Tale situazione può mettere in pericolo l'indipendenza della ricerca clinica e della valutazione del profilo complessivo di efficacia e sicurezza dei farmaci.

Conclusioni ([NdC])

Ciascuno di noi chimici, o perché direttamente coinvolto nel settore farmaceutico o perché comunque in qualità di cittadino e di "consumatore" (tale termine non è gradito a ISDB), dovrebbe, a parere del curatore, riflettere su questo documento, valutarne criticamente i concetti ed i giudizi espressi, trarne spunto per ulteriori approfondimenti, farsi parte attiva nell'ambito delle proprie conoscenze e competenze, cercando di dare un contributo "innovativo" per un reale progresso terapeutico di cui possano beneficiare tutti.