



di **Alessandro Comandone**^{*#}

e **Paola Crosasso**[§]

*SC Oncologia ASL Città di Torino e Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

#Gruppo Italiano Tumori Rari

§ SC Farmacie ospedaliere ASL città di Torino

INNOVAZIONE TERAPEUTICA IN ONCOLOGIA: TRA VERI PROGRESSI E FAKE NEWS

ALESSANDRO COMANDONE e PAOLA CROSASSO

Come abbiamo introdotto in articoli precedenti (vedi Medicina di precisione) la ricerca di base e traslazionale, cioè di rapida applicazione al campo clinico, sviluppatasi in maniera vertiginosa con il nuovo millennio, ha permesso negli ultimi venti anni di scoprire molti nuovi farmaci, non solo in onco ematologia, ma in molti campi della Medicina: reumatologia, gastroenterologia, cardiologia, dermatologia, malattie rare.

L'equazione intesa come: *scoperta di un difetto genetico o molecolare nella cellula malata, identificazione del prodotto del gene malato, generalmente una proteina, disegno di un farmaco su questo "tallone d'Achille" della malattia, sintesi del farmaco e sua applicazione in clinica* è diventato ormai un processo comune in molte malattie che affliggono l'umanità.

Gli stessi vaccini anti COVID che pur con molte differenze sono riusciti almeno a riportare la pandemia ad una situazione di maggiore controllo, ne sono un esempio recente, tragico ma foriero di speranza.

Identificata la proteina "SPIKE" del Coronavirus 19, causa dell'aggressione alle cellule del nostro organismo, sono stati disegnati su questo bersaglio numerosi vaccini poi utilizzati nella immunizzazione della popolazione.

Senza una comprensione della struttura molecolare del virus con le tecniche preesistenti di sintesi dei vaccini che passavano attraverso l'isolamento del virus, la sua attenuazione, la riproduzione in forma attenuata e la somministrazione in forma vaccinale, si

sarebbero impiegati almeno due o tre anni per avere un vaccino attivo.

Invece, esplosa la pandemia verso dicembre 2019 in Cina e a febbraio 2020 in Europa, a novembre 2020 avevamo già i primi vaccinati.

Purtroppo la grande capacità di mutare del virus ha reso necessaria la sintesi di altri vaccini nel corso di questi due anni e la vaccinazione, anche a causa di una vasta fascia di popolazione mondiale non immunizzata per motivi di povertà o di posizione filosofica, ha permesso l'attenuazione della pandemia ma non la sua eradicazione.

Ritornando dunque al tema di fondo del nostro articolo, il rapido sviluppo della farmacologia sulla base delle scoperte di biologia molecolare, ha fatto produrre migliaia di nuove molecole terapeutiche in molte patologie, come esito della ricerca e dello sviluppo delle nuove scoperte.

Solo in Oncologia ed Ematologia negli ultimi 15 anni sono giunte nella pratica clinica quotidiana più di 120 nuove molecole, che, sfruttando i concetti di medicina di precisione e personalizzata, hanno portato al controllo di molte forme di tumore. Questo tipo di ricerca e il prodotto della stessa vengono ormai comunemente chiamati **FARMACI INNOVATIVI**.

Si osservi bene: diciamo controllo, purtroppo non guarigione o scomparsa completa della forma tumorale, ma di sicuro si registrano importanti vantaggi sulla sopravvivenza.

L'aspetto negativo della Ricerca e Sviluppo di nuovi farmaci è rappresentato dai costi.

L'agenzia statunitense del farmaco, Food & Drug Administration (FDA), calcola che i costi globali della filiera rappresentata dalla ricerca di base seguita dalla ricerca farmacologica sono esorbitanti: circa 30 miliardi di dollari impegnati negli ultimi 10 anni.

Per giungere alla scoperta e alla messa in commercio di una molecola innovativa il costo può oscillare tra 100 milioni e 800 milioni di dollari. La possibilità che una molecola potenzialmente interessante (start up) divenga farmaco è di 1:2500.

Il fallimento di una sperimentazione con l'esaurimento di un filone di ricerca senza alcun prodotto di valore in campo farmacologico può ingenerare perdite sino a 1,5 miliardi di dollari

con grossi rischi di fallimento per l'Azienda Farmaceutica.

Questa situazione comporta due conseguenze molto importanti:

La ricerca sui farmaci innovativi è in mano a 7-8 grandissime aziende nel mondo che hanno i capitali per produrre Ricerca & Sviluppo. (oligopolio farmacologico)

Una volta raggiunto il traguardo e ottenuto il farmaco dimostrato attivo, l'Azienda farmaceutica determina il prezzo dello stesso, cercando di recuperare rapidamente i costi della ricerca, causando un aumento per la spesa farmaceutica che ormai è fuori controllo da parte dei Soggetti pagatori: Stati, come in Italia che ha un SSN, le Assicurazioni come negli Stati Uniti e purtroppo singoli cittadini senza copertura assicurativa pubblica o privata, determinando in questo modo una grave discriminazione tra chi può curarsi e chi no.

Ricordiamo che questo meccanismo di mercato vale per tutti i prodotti di consumo. Voglio l'auto di lusso?

Desidero una villa con piscina?

La pago al prezzo che l'Industria e il Mercato mi impongono, ma è una mia scelta.

Il farmaco non è un normale bene di consumo, ma un prodotto a significato sociale che può incidere sulla durata e sulla qualità di vita di intere popolazioni. Non è dunque un desiderio come l'auto di lusso o la piscina, ma una necessità garantita per norma costituzionale.

Diventa dunque strategico definire che cosa sia una **VERA INNOVAZIONE TERAPEUTICA** per non incorrere nella situazione finale di avere terapie per pochi.

a) **Un farmaco viene definito innovativo in assoluto** quando giunge sul mercato per curare una malattia per la quale non vi è cura efficace o non vi è cura del tutto (pensiamo alla malattia di Alzheimer o alla malattia fibrosi cistica del bambino)

b) **Un farmaco è invece innovativo in modo relativo** quando si applica in una malattia in cui già abbiamo delle cure, ma il nuovo farmaco si dimostra superiore per efficacia PUR NON ESSENDO RISOLUTIVO. Cioè prolunga la sopravvivenza ma non guarisce dalla malattia.

c) Infine **un farmaco è innovativo in modo parziale** se è attivo come altri farmaci già in commercio, ma meno tossico.

L'innovazione terapeutica è dunque una tematica a molte sfaccettature e la definizione che sembra semplice sulla carta in realtà nasconde molti aspetti contraddittori.

Tutte le Nazioni hanno creato delle Agenzie del Farmaco che affrontano anche la problematica della innovatività.



In USA come detto è la FDA, in Europa è l'EMA (European Medicine Agency) che ha sede ad Amsterdam, ma poi ogni Stato ha una Agenzia Nazionale. In Italia abbiamo l'AIFA (Agenzia Italiana Farmaco) tra le più prestigiose e riconosciute in Europa.

EMA definisce la innovatività e l'importanza di una nuova molecola, dà indicazione affinché gli Stati membri la inseriscano nel prontuario nazionale, ma lascia del tutto indipendenti gli stessi Stati su quando accettare il farmaco e a quale prezzo.

L'AIFA ha elaborato un modello per la valutazione dell'innovatività dei farmaci che tiene conto di tre elementi fondamentali: 1. il bisogno

terapeutico; 2. il valore terapeutico aggiunto; 3. la qualità delle prove ovvero la robustezza degli studi clinici.

In particolare il bisogno terapeutico sarà massimo se non sono disponibili terapie efficaci per la patologia in questione, moderato, scarso o assente a seconda che esistano alternative con esiti clinici riconosciuti più o meno rilevanti.

Il valore terapeutico definisce l'entità del beneficio clinico che il nuovo farmaco apporta al paziente, rispetto alle alternative disponibili, se esistenti.

Ultimo parametro molto importante che viene preso in considerazione dall'AIFA nel corso della valutazione dell'innovatività di un farmaco è rappresentato dalla cosiddetta **Qualità delle prove**, che misura quanto le prove scientifiche, portate a supporto della richiesta di valutazione, siano forti e rilevanti. Per la valutazione di questo parametro l'AIFA adotta per ogni nuovo farmaco, il metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Se un farmaco viene riconosciuto innovativo assoluto (categoria a) l'approvazione a livello dei singoli Stati è pressoché immediata. Spetterà poi allo Stato medesimo trovare le risorse per garantire ai propri Cittadini la prescrivibilità e la disponibilità della medicina.

Un farmaco con Innovatività avrà dei vantaggi sia perché manterrà il brevetto per 10 anni in quella Nazione, sia perché il prezzo pur contrattabile sarà comunque vicino a quello pieno richiesto dall'Azienda Farmaceutica. In questo modo si tende a "ricompensare" l'Industria per la scoperta perseguita e ottenuta.

Il problema è proprio in questo snodo: l'Industria tende a far approvare come innovativo ogni suo prodotto per ottenere il prezzo pieno, gli Stati e le Assicurazioni invece sono attenti nell'assegnare tale etichetta per evitare sfondamenti della spesa farmaceutica.

Il lavoro che spetta alle Agenzie Nazionali del Farmaco non è lieve: ogni anno vengono prodotti circa 50 – 55 farmaci che, sulla base degli studi

presentati a sostegno dall'Industria, ambiscono al titolo di innovatività assoluta.

Questo determina un aggravio sul costo della spesa sanitaria per farmaci del + 10% all'anno (Dati AIFA 2021 rispetto al 2020).

I farmaci innovativi in Italia hanno un fondo speciale destinato per l'acquisto di farmaci innovativi oncologici e non oncologici, ad esempio per alcune malattie rare, di 1,1 miliardi di Euro/anno a cui l'Ospedale che lo prescrive può attingere seguendo le rigide regole dettate da AIFA.

Il farmaco posto nell'elenco degli innovativi è immediatamente disponibile (Decreto Balduzzi), ma posto sotto osservazione: se anche nella pratica clinica quotidiana confermerà la sua efficacia sarà approvato come farmaco innovativo.

Ogni Ospedale o Istituzione che ha inserito un Paziente in un trattamento compreso nell'elenco dei farmaci che attendono la definizione di innovatività, è tenuto a compilare in tempo reale una scheda elettronica da spedire ad AIFA in cui deve segnalare effetti collaterali, tollerabilità ma soprattutto efficacia di un farmaco di nuova scoperta.

Se la malattia progredisce il Paziente non riceve più il farmaco, esce dal monitoraggio AIFA e deve essere trattato con altro farmaco. Non è detto infatti che innovatività sia sinonimo di efficacia assoluta, anzi.

Talora i risultati alla fine del periodo di controllo possono essere smentiti o ridimensionati.

Il monitoraggio che AIFA effettua permette di evitare che un farmaco presentato come innovativo alla controprova della pratica clinica quotidiana non lo sia. E' dunque una azione precisa, doverosa e necessaria per non incorrere in errori di attribuzione e in dispersione di risorse.

Se un farmaco dopo 18 mesi di verifica viene riconosciuto come innovativo da parte di AIFA, esce dall'elenco dei farmaci sotto monitoraggio e entra nel prontuario nazionale ad un prezzo vicino o uguale a quello richiesto dall'industria.

Se invece la molecola non si dimostra così efficace il farmaco esce ovviamente dal periodo di osservazione, l'Industria corrisponde un rimborso allo Stato pari al delta tra i risultati attesi e i risultati ottenuti (Payment by Results) ed entra in prontuario ma a prezzo ricontrattato.

Supponiamo, ma è successo una sola volta in Oncologia che il farmaco non solo non mantenga le promesse ma sia una vera fake news, il farmaco stesso viene espulso dal prontuario nazionale e lo Stato chiede il risarcimento all'Industria per il danno causato.



Ovviamente il riconoscimento della innovatività evoca esigenze diverse che vanno equilibrate in un contesto di dialogo civile e basato su evidenze scientifiche.

I c.d. portatori di interesse (stakeholder) in questo caso sono:

a) L'Industria Farmaceutica che ovviamente richiede il riconoscimento del suo farmaco con i criteri dell'innovatività assoluta per ottenere il riconoscimento del prezzo pieno della nuova molecola.

b) Il SSN o le Assicurazioni che invece frenano su tale riconoscimento attribuendolo esclusivamente ai farmaci che hanno determinato progressi concreti e provabili. Questo per evitare la crescita della spesa farmaceutica senza controllo e la comparsa di fake news sui nuovi farmaci

c) I Malati, le loro Famiglie e le Associazioni Pazienti che chiedono che i farmaci messi in commercio siano attivi, sicuri e rapidamente disponibili.

L'equilibrio tra queste diverse istanze va trovato con il confronto e l'aggiornamento costante del profilo tossicologico e di attività del farmaco.

Un capitolo particolare riguarda la disponibilità di nuovi farmaci nei Tumori Rari. E' un processo lungo e indaginoso, molto di più di quanto avvenga nei tumori ad alta incidenza.

Questo fenomeno accade per i seguenti motivi:

1) Rarità della malattia che non permette di raccogliere dati sulla tollerabilità ed efficacia di un farmaco in tempi brevi. Consideriamo ad esempio che in Italia vi sono 54.000 nuovi casi/anno di carcinoma della mammella e 2.500 casi/anno di sarcomi. E' ovvio che nel carcinoma della mammella valutare rapidamente l'efficacia di un farmaco è molto più facile e rapido che nel campo dei sarcomi.

2) Scarso interesse dell'Industria ad investire nei Tumori Rari. E' comprensibile che una volta approvata una nuova molecola in un tumore a bassa incidenza, i tempi di recupero dei costi per

3) Ricerca & Sviluppo del farmaco sono molto più lunghi. Gli Stati compensano questo deficit concedendo più facilmente l'innovatività e prolungando il tempo del brevetto se il farmaco conferma le attese, a 15 anni anziché 10 come nei tumori più frequenti.

4) Difficoltà scientifica a dimostrare l'efficacia di un farmaco in un Tumore raro proprio perché il limite di efficacia maggiore di un farmaco nuovo rispetto al farmaco utilizzato in precedenza deve essere maggiore del 10%. Sui piccoli numeri si richiede un lungo tempo per dimostrare, se esiste, questa differenza.

5) Difficoltà a reperire il farmaco. Un farmaco sviluppato per un Tumore Raro è in

genere in possesso dei Centri di Riferimento per quella patologia che potrebbero essere localizzati in altra regione rispetto a quella di residenza del Paziente. Si viene dunque a reiterare il grosso problema della migrazione sanitaria.

Quali dunque i rimedi?

a) Adottare nuove tecniche di studio e di metodologie statistiche per giungere più rapidamente al riconoscimento della innovatività per un farmaco nei Tumori rari.

b) Una volta riconosciuto come innovativo rendere disponibile il farmaco in ogni regione italiana.

c) Incentivare gli studi di controllo per confermare o purtroppo smentire l'innovatività.

d) Diffondere tra le Associazioni Pazienti di quella patologia specifica la disponibilità del farmaco, in quale misura e a quali condizioni.

GITR per mezzo degli Ospedali e Istituzioni che vi aderiscono ha già sviluppato 7 studi su nuove molecole da utilizzare nei Tumori Rari.

In conclusione vanno sottolineati con forza gli aspetti positivi della innovatività: abbiamo a disposizione più farmaci, in tempi più brevi e, possibilmente a costi concordati tra SSN e l'industria. Le differenti posizioni degli stakeholder sono da considerare con molto equilibrio, per evitare false notizie, tensioni sociali e dispersioni immotivate di risorse, ma per contro per garantire ai Cittadini la possibilità di cura in tempi razionalmente brevi e a costi non proibitivi.

Bibliografia

- I farmaci innovativi Documentazione parlamentare <https://temi.camera.it>
- Farmaci innovativi <https://aifa.gov.it>
- I farmaci innovativi : cosa sono e come si valutano - Associazione Italiana GIST
- F. Spandonaro , D. d'Angela, B. Polistena Farmaci innovativi: i Fondi speciali hanno funzionato? Le strategie nazionali e regionali www.quotidianosanità 29 ottobre 2018 - <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>