

Italian Horizon Scanning Project

Un sistema di allerta precoce per farmaci emergenti

R. Joppi · D. Pase · C. Poggiani

© Springer International Publishing Switzerland 2013

Abstract *Background* The often modest therapeutic value, the uncertain level of innovation, and the high costs of new drugs suggest a pressing need for early evaluation of emerging pharmaceuticals. The Italian Horizon Scanning Project (IHSP) critically reports on emerging drugs in order to timely assess their potential impact on the National Health System.

Methods IHSP identifies, filters and prioritizes emerging drugs for which a European Marketing Authorization (MA) is expected within 12–36 months. The final New Product Information Report, issued 12 months before the MA, critically reports on efficacy and safety of selected drugs, on their possible level of innovation, place in therapy and social and economic impact.

Results Since 2008, 39 new drugs were prioritized (corresponding to 44 indications) due to (i) their potential high epidemiological and economic impact; (ii) the limited availability or the complete lack of treatments; (iii) the uncertainty of the possible place in therapy of the emerging drug; (iv) the possible better efficacy and/or safety profile or possible better compliance of the new medicine *versus* the available therapies. Among the 39 drugs, 14 active principles were indicated in cancer patients, eight for cardiovascular diseases, and four for multiple sclerosis.

Conclusions Horizon Scanning is a useful tool to support policy-makers in allocating resources more efficiently.

Introduzione

Il cambiamento demografico, l'aumento delle aspettative di salute dei cittadini e la rapidità con cui le nuove tecnologie giungono sul mercato sono alcune tra le variabili che esercitano una pressione sempre maggiore sui Servizi Sanitari di tutto il mondo [1]. Un esempio paradigmatico di questo fenomeno è rappresentato dal settore del farmaco. Attualmente sono circa 2900 le molecole in sviluppo [2]. In generale, è alto il livello di incertezza circa efficacia e sicurezza di un nuovo medicinale al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'autorità regolatoria [3–5] e il valore terapeutico di molti nuovi farmaci risulta essere modesto rispetto ai benefici attesi e al costo elevato. A fronte di uno scenario come quello appena descritto è necessario adottare strategie di valutazione dell'impatto sanitario e socioeconomico delle nuove tecnologie prima del loro lancio sul mercato, nel tentativo di governare il sistema. Questo tipo di valutazioni permette di definire precocemente la sostenibilità dei nuovi prodotti da parte del Servizio Sanitario e offre ai decisori indicazioni tempestive per una programmazione sanitaria più efficace ed efficiente [6, 7]. Nel 2006 è stato istituito presso l'Azienda ULSS 20 di Verona l'*Italian Horizon Scanning Project* (IHSP) [8], un progetto finalizzato all'identificazione di farmaci emergenti prossimi alla commercializzazione, al fine di valutarne in anticipo il grado di innovazione e il potenziale impatto sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e su quello Regionale (SSR).

Obiettivi dell'*Italian Horizon Scanning Project*

IHSP raccoglie, sistematizza e valuta criticamente le informazioni sui farmaci emergenti, producendo report periodici da 12 ai 36 mesi prima della prevista Autorizzazione al-

R. Joppi (✉) · D. Pase · C. Poggiani
UOSD Sperimentazione clinica e valutazione farmaci,
Dipartimento Farmaceutico, Azienda Ulss 20 di Verona,
Via S. D'Acquisto 7, 37121 Verona, Italia
e-mail: roberta.joppi@ulss20.verona.it

l'Immissione in Commercio (AIC) a livello europeo (*European Medicines Agency*, EMA). L'obiettivo di questo centro di allerta precoce è quello di valutare criticamente le evidenze di efficacia e sicurezza disponibili sui medicinali che stanno per raggiungere il mercato, produrre stime preliminari circa il loro impatto sanitario e socioeconomico a livello nazionale e locale, identificare le aree di ricerca clinica che necessitano di ulteriore approfondimento [8].

Metodologia di lavoro

La struttura organizzativa di IHSP è articolata in tre componenti (Fig. 1): (i) un Comitato Scientifico (CS), costituito da clinici, da esperti in metodologia della ricerca clinica ed esperti nella valutazione dell'innovazione e dell'impatto delle nuove tecnologie; (ii) un'Equipe, composta da farmacisti e informatici, responsabile della gestione di un database destinato alla raccolta ed elaborazione delle informazioni sulle tecnologie emergenti; (iii) un Team di Valutazione, responsabile della produzione dei rapporti di *assessment* critico, costituito da un panel di clinici esperti in differenti discipline mediche e chirurgiche e dalla Segreteria Scientifica (SS) dell'IHSP, composta da farmacisti coadiuvati da una documentalista [8].

L'attività di IHSP (Fig. 1) può essere schematizzata in sei fasi:

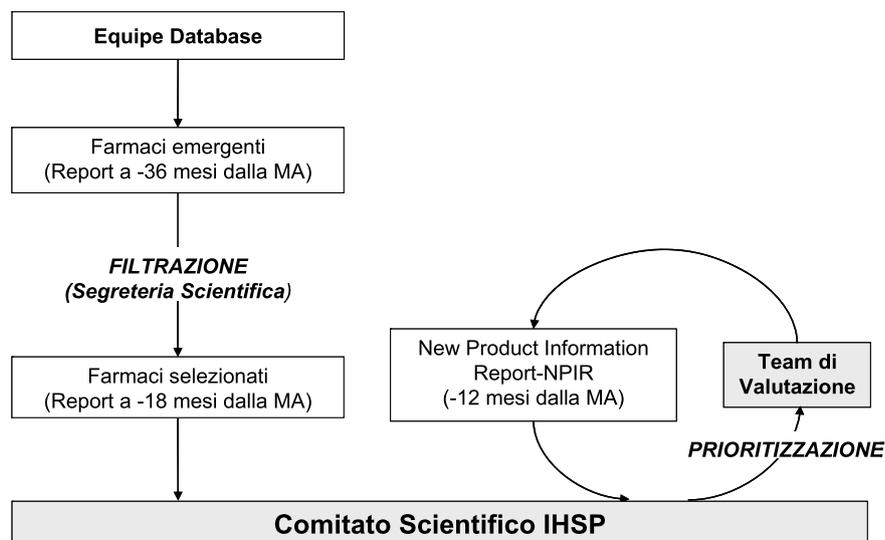
- (i) Identificazione e monitoraggio dei farmaci per i quali sono in corso studi di fase II e III, attraverso lo screening periodico di fonti d'informazione, quali *pipeline*, comunicati stampa e documenti finanziari di ditte farmaceutiche; riviste biomediche accreditate; bollettini farmaceutici; siti d'informazione medica; database scientifici; siti di Agenzie Regolatorie e il database

del network internazionale EuroScan. In questa prima fase le informazioni raccolte sono: ditta produttrice/licenziataria, nome commerciale (se già disponibile), indicazione terapeutica specifica e fase di sviluppo del nuovo farmaco, oltre alle evidenze di efficacia e sicurezza derivanti dagli studi clinici già conclusi. I dati raccolti sono organizzati in modo sistematico in un database progettato *ad hoc* e sono aggiornati regolarmente, fino alla conclusione dello sviluppo clinico del medicinale identificato.

- (ii) Produzione semestrale da parte della SS dell'IHSP di una lista delle molecole per le quali è attesa la commercializzazione nei successivi 36 mesi.
- (iii) Sempre semestralmente, individuazione all'interno del database IHSP delle molecole per le quali è attesa l'autorizzazione europea al commercio entro i successivi 18 mesi.
- (iv) Nell'ambito delle molecole di cui al punto precedente, il CS seleziona i farmaci per i quali si stima un potenziale elevato impatto sul Sistema Sanitario. Tale selezione, definita "prioritizzazione", avviene sulla base dell'epidemiologia della malattia per la quale è indicata la nuova molecola, delle probabili ricadute sulla pratica clinica e sul paziente e del possibile impatto economico.
- (v) Valutazione critica delle evidenze di efficacia e sicurezza dei farmaci "prioritizzati" e determinazione dell'impatto sanitario e socioeconomico sulla base della trasferibilità delle informazioni derivanti dagli studi clinici.
- (vi) Disseminazione delle informazioni attraverso collaborazioni a carattere nazionale e internazionale.

Durante le fasi (ii), (iii) e (v) IHSP redige tre differenti tipologie di report. Nella fase (ii) è prodotto il cosiddetto "Report a -36 mesi", un rapporto realizzato circa tre anni

Fig. 1 L'attività dell'*Italian Horizon Scanning Project*. MA = autorizzazione all'immissione in commercio



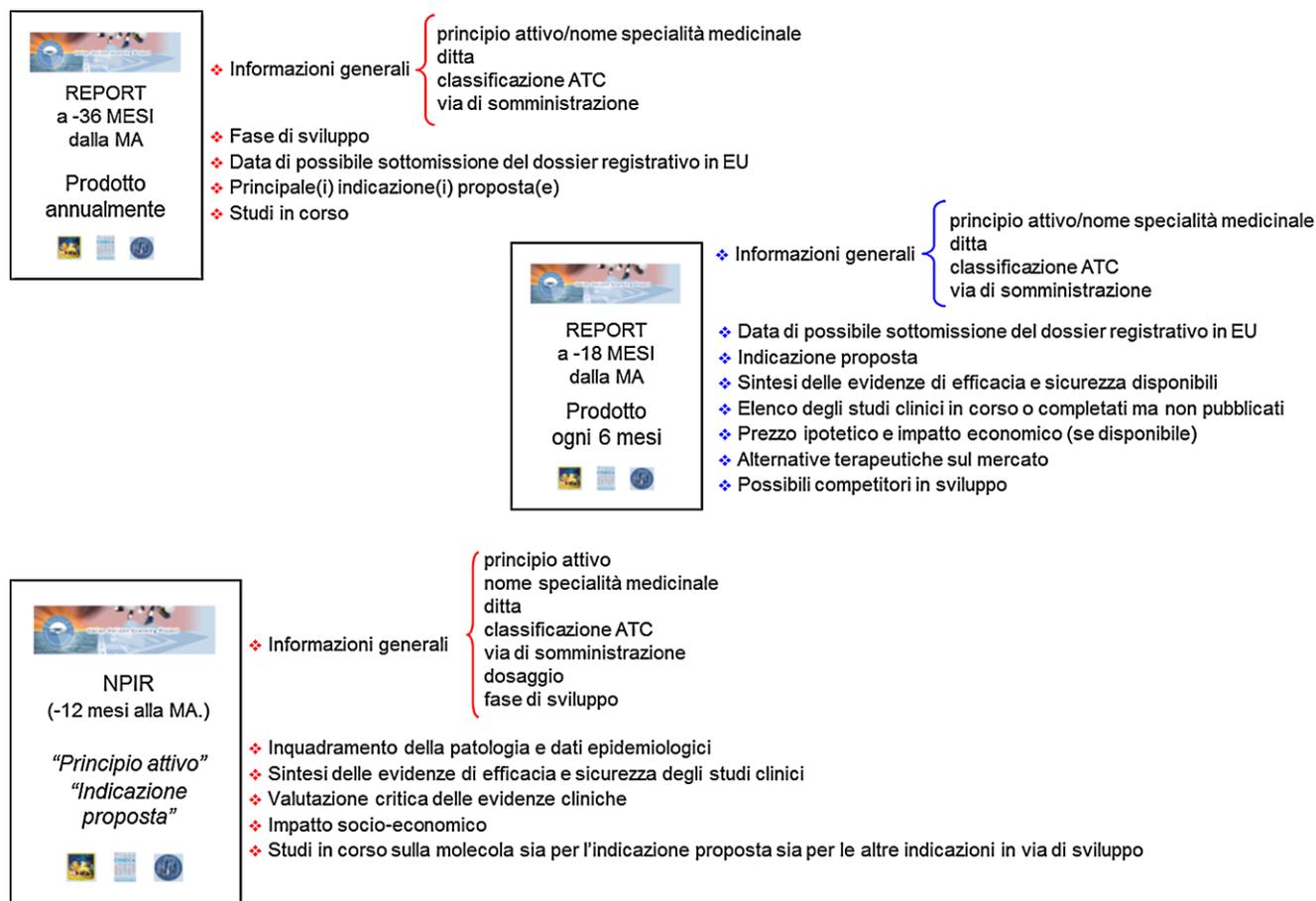


Fig. 2 I report realizzati dall'Italian Horizon Scanning Project. ATC = anatomica terapeutica chimica; MA = autorizzazione all'immissione in commercio; NPIR = New Product Information Report

prima della data prevista per l'autorizzazione all'immissione in commercio (*marketing authorization*, MA) che contiene informazioni generali sulla molecola (possibile indicazione, ditta produttrice/licenziataria, fase di sviluppo ecc.), le caratteristiche essenziali degli studi di fase II già conclusi e quelle degli studi di fase III in corso. Durante la fase (iii) sono prodotti i cosiddetti "Report a -18 mesi", rapporti realizzati circa un anno e mezzo prima della data prevista per la MA, contenenti i risultati preliminari degli studi clinici di fase III, che forniscono al CS gli elementi utili ad attuare il processo di prioritizzazione. Sulla base delle informazioni contenute in questo rapporto, il CS, che si riunisce due volte l'anno, individua i farmaci per quali prevede importanti ricadute economico-assistenziali sul Sistema Sanitario. Per le molecole selezionate (in media cinque per ciascuna riunione) è prodotto il *New Product Information Report* (NPIR), completato circa 12 mesi prima della data prevista per la MA del farmaco. Il NPIR riporta criticamente i risultati di efficacia e sicurezza degli studi clinici condotti sulla nuova molecola, ne definisce il livello d'innovazione, il possibile ruolo nel trattamento di una determinata patologia

(*place-in-therapy*) e il probabile impatto socioeconomico sul Sistema Sanitario (Fig. 2) [8].

I risultati raggiunti

Il database IHSP

La Tabella 1 riassume alcune informazioni relative al database IHSP, che attualmente contiene oltre 2400 farmaci, classificati come nuove entità terapeutiche (NET), nuove indicazioni terapeutiche (NI), nuove associazioni (combinazioni fisse di due o più principi attivi), nuove formulazioni o nuovi dosaggi. Il 75 % di queste molecole è in sperimentazione clinica; per il 15 % si tratta di farmaci già registrati o lanciati nell'Unione Europea e/o negli Stati Uniti e per l'11 % di molecole il cui sviluppo è stato sospeso o interrotto. Circa un terzo delle molecole in sperimentazione è oggetto di studi di fase III e circa due terzi dei farmaci identificati sono riconducibili all'area oncologica o a quella neurologica.

Tabella 1 Il database dell'*Italian Horizon Scanning Project* (Aggiornamento giugno 2012)

ATC (I livello)	Descrizione ATC	US+EU n	EU n	EU fase I n (%)	EU fase II n (%)	EU fase III n (%)	EU fase I/II+II/III n (%)
L	Agenti antineoplastici e immunomodulatori	864	421	30 (7)	153 (36)	213 (51)	25 (6)
N	Sistema nervoso	243	111	16 (14)	31 (28)	61 (55)	3 (3)
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	151	85	11 (13)	26 (31)	45 (53)	3 (4)
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	124	67	8 (12)	24 (36)	33 (49)	2 (3)
C	Sistema cardiovascolare	96	59	0	16 (27)	42 (71)	1 (2)
B	Sangue e organi emopoietici	78	52	3 (6)	17 (33)	30 (58)	2 (4)
M	Sistema muscolo-scheletrico	67	24	4 (17)	7 (29)	10 (42)	3 (13)
R	Sistema respiratorio	55	31	6 (19)	9 (29)	16 (52)	0
G	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	37	16	2 (13)	5 (31)	9 (56)	0
S	Organi di senso	26	11	0	4 (36)	7 (64)	0
D	Dermatologici	25	13	1 (8)	5 (39)	7 (54)	0
V	Vari	17	7	0	1 (14)	5 (71)	1 (14)
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali e insuline	15	8	0	3 (38)	4 (50)	1 (13)
P	Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	2	1	0	0	1 (100)	0
	Farmaci in sviluppo	1800	906	81 (9)	301 (33)	483 (53)	41 (5)
	Farmaci registrati/lanciati	358	199				
	Farmaci con sviluppo sospeso/bloccato	256	135				
	No totale di items registrati nel database	2414	1240				

ATC = anatomica terapeutica chimica; EU = Unione Europea; US = Stati Uniti

I report prodotti

Dal 2008 a oggi IHSP ha realizzato 458 rapporti: 275 sono "Report a -36 mesi", 143 "Report a -18 mesi" dalla MA e 44 sono *New Product Information Report* (per altrettante indicazioni terapeutiche, corrispondenti a 39 principi attivi), prodotti circa un anno prima della data prevista per la MA del farmaco.

La Tabella 2 riporta i farmaci e le relative indicazioni di utilizzo, selezionati dal CS-IHSP dal 2008 al primo semestre 2012. Dall'analisi delle motivazioni che hanno condotto alla prioritizzazione, si evidenzia che 13 molecole sono state selezionate perché se ne prevedeva un elevato impatto epidemiologico e/o economico, 13 farmaci perché destinati a patologie prive di trattamento standard o con limitate alternative terapeutiche, otto principi attivi presentavano un *place-in-therapy* scarsamente definito, mentre per 10 molecole sono stati evidenziati potenziali vantaggi di efficacia clinica o di *compliance* rispetto alle alternative terapeutiche esistenti.

Dei 39 farmaci prioritizzati, la maggioranza (14 principi attivi) era destinata a indicazioni oncologiche. A seguire, troviamo i farmaci cardiovascolari (otto molecole) e quelli per la sclerosi multipla (quattro principi attivi).

La stima dell'impatto di un nuovo farmaco

Accanto alla valutazione critica delle evidenze sperimentali sui farmaci emergenti, IHSP produce una stima del loro impatto sul Sistema Sanitario, definendo la popolazione candidabile al nuovo trattamento e i potenziali consumi dello stesso, una volta lanciato sul mercato.

La popolazione candidabile al nuovo trattamento è definita sulla base dei criteri d'inclusione/esclusione previsti nello studio registrativo *pivotal* sul nuovo farmaco unitamente all'analisi delle caratteristiche cliniche e dei trattamenti farmacologici dei pazienti "reali" identificati utilizzando il database amministrativo "ARNO-CINECA". Si tratta di una banca dati che contiene informazioni relative a circa 11 milioni di assistibili, appartenenti a diverse ASL italiane, con una buona rappresentatività dell'intero territorio nazionale. Esso consente di incrociare dati relativi alle schede di dimissione ospedaliera (SDO) con quelli di prescrizione farmaceutica e con i dati relativi alla diagnostica [9].

Al momento la costruzione di modelli d'impatto è stata realizzata da IHSP unicamente per farmaci destinati al setting territoriale. La Fig. 3 illustra il risultato di un esercizio condotto per stimare l'impatto di prasugrel sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano [8]. I criteri di inclu-

Tabella 2 I farmaci prioritizzati dall'Italian Horizon Scanning Project dal 2008 al I semestre 2012 (aggiornamento agosto 2012)

Setting	Molecola	Classificazione	Indicazione proposta	Via	Anno di prioritizzazione	Commento relativo alla prioritizzazione	Decisione in EU (anno)	Anno di AIC in Italia/classe rimborsabilità
Oncologia	AXITINIB	NET	Carcinoma avanzato delle cellule renali (seconda linea)	OS	2011	Farmaco di cui deve essere ben definito il <i>place-in-therapy</i> sulla base del trattamento utilizzato in prima linea. Infatti, nello studio registrativo sono stati inclusi pazienti trattati in prima linea con diverse alternative terapeutiche.	MA (2012)	In attesa
	CRIZOTINIB	NET	Tumore al polmone non a piccole cellule avanzato, ALK-positivo, precedentemente trattato	OS	2011	Terapia personalizzata che ha prodotto una risposta ritenuta rilevante, vista la tipologia di tumore (studio di fase II). FDA ha autorizzato crizotinib sulla base dei soli risultati di fase II (<i>fast track</i>).	PO (2012)	–
	VEMURAFENIB	NET	Melanoma metastatico con mutazione BRAF V600	OS	2011	Prima terapia personalizzata per il melanoma (pazienti con mutazione BRAF V600).	MA (2012)	In attesa
	IPILIMUMAB	NET	Melanoma metastatico (prima linea)	IV	2011	Farmaco a potenziale alto impatto, avendo dimostrato dei vantaggi in termini di sopravvivenza in una patologia per cui esistono scarse alternative terapeutiche.	NS	–
	EVEROLIMUS	NI	Tumore della mammella localmente avanzato o metastatico ER+ in progressione (in menopausa)	OS	2011	Indicazione epidemiologicamente rilevante.	MA (2012)	In attesa
	ERLOTINIB	NI	Tumore neuroendocrino pancreatico avanzato (totalmente o moderatamente differenziato), in progressione	OS	2010	Per definire il <i>place-in-therapy</i> , è necessario valutare le differenze tra questa terapia e sunitinib, appena autorizzato per la medesima indicazione.	MA (2011)	In attesa
	ERLOTINIB	NI	Tumore del polmone non a piccole cellule avanzato o metastatico: terapia di mantenimento dopo la prima linea	OS	2009	Per la definizione del <i>place-in-therapy</i> sarebbe necessario studiare l'efficacia del trattamento di mantenimento in termini di sopravvivenza.	MA (2010)	2011 Classe C OSP ^a
	DENOSUMAB	NET	Tumore del polmone non a piccole cellule avanzato o metastatico: terapia di associazione a bevacizumab	OS	2009	Dalle analisi per sottogruppi, il farmaco sembrerebbe avere maggiore efficacia nei pazienti il cui tumore esprime EGFR mutato.	NS	–
	DENOSUMAB	NET	Trattamento di pazienti con metastasi ossee secondarie a tumori solidi	SC	2009	Farmaco più maneggevole del suo comparatore che deve essere somministrato EV. Farmaco ad alto impatto mediatico.	MA (2011)	In attesa
	TRASTUZUMAB	NI	Adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea, HER2+ (prima linea)	EV	2008	Prima <i>target therapy</i> per questo tipo di tumore. Terapia ampiamente consolidata nel tumore al seno HER2+, è necessario definirne il ruolo anche nel tumore dello stomaco.	MA (2010)	2010 Classe H

Tabella 2 (Continuazione)

Setting	Molecola	Classificazione	Indicazione proposta	Via	Anno di prioritizzazione	Commento relativo alla prioritizzazione	Decisione in EU (anno)	Anno di AIC in Italia/classe rimborsabilità
Oncematologia	IXABEPILONE	NET	Cancro alla mammella avanzato o metastatico precedentemente trattato	EV	2008	Primo di una nuova classe di antineoplastici, di cui resta da definire il reale <i>placee-in-therapy</i> .	NO (2008)	–
	RUXOLITINIB	NET	Mielofibrosi	OS	2011	Farmaco con un meccanismo selettivo per una patologia orfana di trattamenti standard.	PO (2012)	–
	LENALIDOMIDE	NI	Mieloma multiplo (prima linea)	OS	2010	Già utilizzato in seconda linea. Il suo impiego in prima linea avrà un potenziale alto impatto nella pratica clinica. Da monitorare il rischio d'insorgenza di eventi tromboembolici.	NS	–
Neurologia	OFATUMUMAB	NET	Leucemia linfocitica cronica refrattaria a terapia con fludarabina e alemtuzumab	EV	2009	Farmaco proposto per un'indicazione orfana di terapia. Le evidenze di efficacia e sicurezza vanno approfondite visto gli incoraggianti risultati in termini di risposta. Da monitorare il rischio di infezioni.	MA (2010)	2011 Classe H
	VACCINO AUTOLOGO (BiovaxID)	NET	Linfoma non-Hodgkin follicolare	SC	2009	Trattamento personalizzato con potenziali vantaggi per i pazienti rispetto alle terapie tradizionali.	NS	–
	PLERIXAFOR	NET	Trapianto autologo di cellule staminali in pazienti con mieloma multiplo o linfoma (+fattore granulocitario GCSF) con una scarsa mobilitazione cellulare	SC	2008	Farmaco orfano per una patologia priva di alternative in caso di mancata risposta alla terapia standard (<i>unmet clinical need</i>).	MA (2009)	2011 Classe H
Neurologia	FINGOLIMOD	NET	Sclerosi multipla recidivante-remittente a elevata attività	OS	2009	Primo farmaco orale per il trattamento della sclerosi multipla. Apprezzabile il confronto con interferone.	MA (2011)	2011 Classe A
	FAMPRIDINA	NET	Sclerosi multipla: per migliorare la capacità di deambulazione	OS	2009	Primo farmaco destinato al deficit motorio dei pazienti con sclerosi multipla. Da approfondire la rilevanza dell' <i>endpoint</i> primario scelto per lo studio registrativo (miglioramento della capacità di deambulazione).	MA (2011)	2012 Classe C
	CLADRIBINA	NI	Sclerosi multipla recidivante-remittente	OS	2009	Primo farmaco orale per il trattamento della sclerosi multipla. Discutibile il confronto con placebo.	Int	–
	GLATIRAMER ACETATO	NI	Primo episodio clinico isolato di sclerosi multipla per prevenire l'insorgenza della patologia clinicamente definita	SC	2008	Prima alternativa a interferone nella prevenzione dell'esordio clinico della patologia.	MA (2009)	2009 Classe C

Tabella 2 (Continuazione)

Setting	Molecola	Classificazione	Indicazione proposta	Via	Anno di prioritizzazione	Commento relativo alla prioritizzazione	Decisione in EU (anno)	Anno di AIC in Italia/classe rimborsabilità
Cardiologia	RIVAROXABAN	NI	Prevenzione secondaria nelle sindromi coronariche acute (in aggiunta alla terapia antiplastrinica standard)	OS	2012	Indicazione ad alto impatto epidemiologico. Nuovo approccio terapeutico con problemi di sicurezza a causa dell'aumentato rischio di sanguinamenti.	PR	-
	IVABRADINE	NI	Insufficienza cardiaca cronica	OS	2010	Molecola a potenziale alto impatto per una patologia con poche alternative terapeutiche rilevanti.	MA (2012)	In attesa
	APIXABAN	NET	Prevenzione di embolia sistemica o ictus in pazienti con fibrillazione atriale	OS	2010	Potenziale elevato impatto, considerata la rilevanza epidemiologica dell'indicazione.	PR	-
	RIVAROXABAN	NI		OS	2010	Grazie alle caratteristiche farmacocinetiche, queste molecole presentano potenziali vantaggi di <i>compliance</i> e maneggevolezza rispetto a warfarin, standard di terapia. Da monitorare il rischio di emorragie.	MA (2011)	In attesa
	DABIGATRAN	NET		OS	2008		MA (2011)	In attesa
	TICAGRELOR	NET	Sindrome coronarica acuta (+ASA)	OS	2009	Potenziale elevato impatto, considerata la rilevanza epidemiologica dell'indicazione. Da monitorare il rischio di emorragie.	MA (2010)	2011 Classe A
	PRASUGREL	NET	Sindrome coronarica acuta dopo intervento di PCI (+ASA)	OS	2008		MA (2009)	2010 Classe A
	DRONEDARONE	NET	Fibrillazione atriale	OS	2008	Alternativa ad amiodarone, con un profilo di sicurezza potenzialmente migliore.	MA (2009)	2010 Classe A
	TOLVAPTAN	NET	Insufficienza cardiaca congestizia e iponatremia	OS	2008	Capostipite di una nuova classe di farmaci. Da chiarire il possibile <i>place-in-therapy</i> e l'effettivo beneficio clinico per queste indicazioni.	2009 ^b	2010 ^b Classe C
	Metabolismo	DAPAGLIFLOZIN	NET	Diabete mellito di tipo II come monoterapia (prima linea) o in terapia di associazione (seconda linea)	OS	2010	Farmaco dotato di un nuovo meccanismo d'azione con un potenziale elevato impatto.	PO (2012)
VELAGLUCERASI-ALFA		NET	Malattia di Gaucher di tipo I	EV	2009	Per la definizione del <i>place-in-therapy</i> è necessario approfondire le differenze in termini di efficacia tra adulti e bambini (dati incompleti al tempo della prioritizzazione).	MA (2010)	2011 Classe H
Sistema muscolo-scheletrico	TOFACITINIB	NET	Artrite reumatoide in pazienti non responsivi o non candidabili a terapia con DMARD	OS	2011	Prima terapia orale per l'artrite reumatoide.	PR	-
	DENOSUMAB	NET	Osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture	SC	2008	Farmaco a potenziale elevato impatto epidemiologico, economico e mediatico. La somministrazione due volte l'anno per via sc lo rende più maneggevole rispetto ai farmaci in uso.	MA (2010)	2011 Classe A

Tabella 2 (Continuazione)

Setting	Molecola	Classificazione	Indicazione proposta	Via	Anno di prioritizzazione	Commento relativo alla prioritizzazione	Decisione in EU (anno)	Anno di AIC in Italia/classe rimborsabilità
	TOCILIZUMAB	NET	Artrite reumatoide in pazienti non responsivi o non candidabili a terapia con DMARD	EV	2008	Per definire il <i>place-in-therapy</i> mancano dati di confronto con altri biologici, utilizzati nella medesima linea di trattamento.	MA (2009)	2010 Classe H
Sistema respiratorio	IVACAFTOR	NET	Fibrosi cistica in pazienti (età ≥ 6) con mutazione al gene CFTR	OS	2012	Prima terapia mirata specifica per la fibrosi cistica. L'indicazione andrebbe ristretta ai soli pazienti con mutazione G551D del gene CFTR, in quanto questa è l'unica tipologia di pazienti inclusi negli studi clinici.	MA (2012)	In attesa
	PIRFENIDONE	NET	Fibrosi polmonare idiopatica	OS	2009	Primo farmaco di una nuova classe terapeutica, specifica per l'indicazione proposta.	MA (2011)	In attesa
	INDACATEROLO	NET	Broncopneumopatia ostruttiva	INAL	2008	Indicazione a rilevante impatto epidemiologico.	MA (2009)	2010 Classe A
Oftalmologia	AFLIBERCEPT	NET	Degenerazione maculare senile essudativa correlata all'età	IVT	2010	Prima terapia alternativa a ranibizumab che attualmente risulta lo standard di trattamento per questa patologia. Va monitorato anche lo sviluppo in ambito oncologico della molecola.	PR	–
Dermatologia	USTEKINUMAB	NET	Psoriasi a placche da moderata a severa	SC	2008	Farmaco a potenziale alto impatto economico.	MA (2009)	2010 Classe H
Angioedema ereditario	CONESTAT-ALFA (RUCONEST)	NET	Angioedema ereditario (trattamento acuto)	EV	2009	L'interesse verso gli inibitori della esterasi C1 umana derivava dal fatto che in Italia, fino al 2009, questi farmaci dovevano essere importati.	2010	2012 Classe C (non ancora in commercio)
	INIBITORE DELLA ESTERASI C1 (CINRYZE)	NET	Angioedema ereditario (prevenzione)	EV	2009		2011	In attesa
Infezioni batteriche sistemiche	DALBAVANCIN	NET	Infezioni della pelle e dei tessuti molli	EV	2008	Lo sviluppo di farmaci in questo setting è molto limitato e presenta notevoli criticità legate alla scelta di condurre studi registrativi di non-inferiorità, come segnalato anche da FDA.	NS ^c	–
	ICLAPRIM	NET		EV	2008		NO (2009)	–

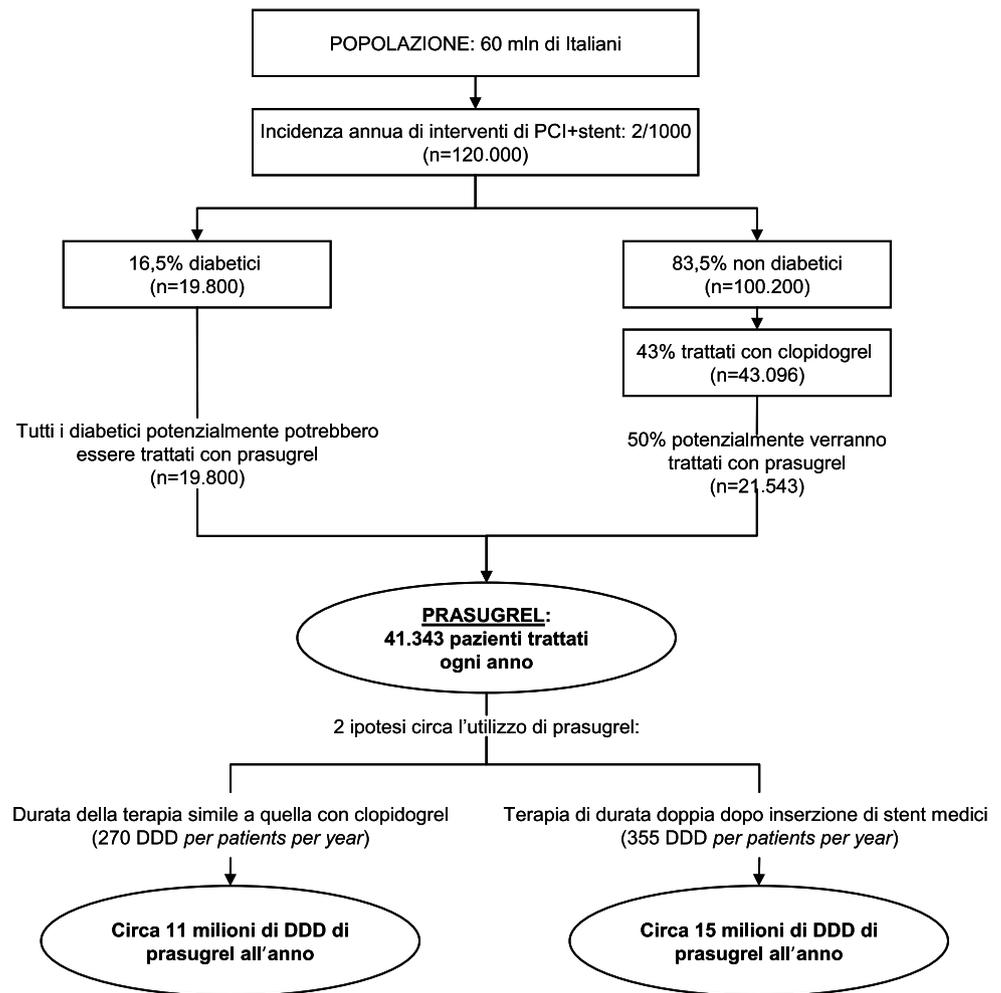
^a AIFA ha dato parere non favorevole alla rimborsabilità per questa nuova indicazione (GU N. 42 del 21/02/2011)

^b Approvato solo per l'iponatriemia

^c La prima domanda di registrazione (2007) è stata poi ritirata per condurre ulteriori studi

AIC = autorizzazione all'immissione in commercio; ASA = acido acetilsalicilico; CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; DMARD = Disease-modifying antirheumatic drug; EGFR = epidermal growth factor receptor; EV = endovena; FDA = Food and Drug Administration; GCSF = granulocyte colony stimulating factor; INAL = inalatorio; Int = sviluppo interrotto; IVT = intravitale; MA = autorizzazione all'immissione in commercio; NET = nuova entità terapeutica; NI = nuova indicazione; NO = opinione negativa; NS = non ancora sottomesso; OS = orale; PO = opinione positiva; PR = pre-registrazione; SC = sottocute

Fig. 3 Analisi di impatto di prasugrel. DDD = *defined daily dose*; PCI = *percutaneous coronary intervention*



sione/esclusione dello studio registrativo, *pivotal* TRITON-TIMI 38 [10] hanno permesso di definire le caratteristiche della popolazione target. Attraverso le SDO presenti nel database del CINECA sono stati individuati i pazienti che, in un certo periodo di tempo, erano stati sottoposti a una procedura di intervento di angioplastica percutanea (*percutaneous coronary intervention*, PCI) + stent. Una volta costituita la coorte di pazienti, sono state identificate la tipologia e la durata dei trattamenti farmacologici prescritti. Nel modello di trasferibilità, è stato considerato che prasugrel aveva dimostrato una maggiore efficacia nel sottogruppo affetto da diabete rispetto ai pazienti non diabetici ed è stato ipotizzato che la terapia con prasugrel nella pratica clinica avesse una durata pari a quella con clopidogrel. I risultati della stima ottenuti nel campione identificato nell'ambito del database-CINECA sono stati poi trasferiti all'intera popolazione italiana.

Le collaborazioni internazionali

Dal 2008 IHSP è membro di EuroScan [11], un network di centri di allerta precoce sulle tecnologie sanitarie emergenti

di Europa, Canada e Australia, che condividono un'analogia metodologia di lavoro, scambiano informazioni utilizzando un database condiviso e ad accesso riservato e producono una newsletter, pubblicata sul sito del network [11]. A oggi IHSP ha alimentato la banca dati comune inserendo i profili di 53 farmaci emergenti, selezionati tra quelli discussi nei diversi gruppi di prioritizzazione; ha contribuito alla pubblicazione di tre newsletter, illustrando il centro di allerta precoce italiano [12] e presentando tecnologie emergenti (farmacologiche e non farmacologiche) per ictus [13] e patologie renali [14]. Infine, IHSP ha avviato una collaborazione con l'agenzia austriaca di *Health Technology Assessment* (HTA), LBI-HTA [15], membro di EuroScan e partner assieme all'Italia e alla Regione Veneto del progetto europeo EUnetHTA *Joint Action* [16]. A oggi sono stati pubblicati tre *assessments* condivisi di altrettanti farmaci, precedentemente prioritizzati dal CS-IHSP, e di cui era già stato realizzato il NPIR: vemurafenib per il melanoma in stadio avanzato/metastatico e con la mutazione del BRAF V600E [17]; axitinib per la seconda linea di trattamento del carcino-

ma renale metastatico [18] e ipilimumab per il trattamento di prima linea del melanoma cutaneo [19].

Valutazioni IHSP e decisioni regolatorie a confronto

Poiché IHSP continua la propria attività di monitoraggio dei farmaci emergenti fino all'ottenimento della MA e, successivamente, fino alla decisione sulla rimborsabilità da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), è possibile confrontare quanto stabilito dalle autorità regolatorie [European Medicines Agency (EMA)/AIFA] con la valutazione espressa in precedenza da IHSP. A tale proposito si riportano alcuni esempi di decisioni assunte da EMA rispetto a farmaci di cui IHSP aveva evidenziato potenziali criticità.

- Axitinib è stato sviluppato per il trattamento di seconda linea del carcinoma avanzato delle cellule renali. Nell'ambito dello studio registrativo, il farmaco è stato confrontato con sorafenib e sono stati inclusi pazienti pretrattati con diverse terapie di prima linea. L'analisi per sottogruppi ha evidenziato una minore efficacia del nuovo farmaco in pazienti precedentemente trattati con agenti anti-VEGF [18, 20]. Nell'*assessment* critico condotto da IHSP sono state espresse delle perplessità circa il possibile utilizzo del nuovo farmaco in pazienti pretrattati con questa categoria di farmaci ed era stata, quindi, sottolineata la necessità di definire la popolazione target, proprio sulla base del trattamento utilizzato in prima linea (escludendo i soggetti pre-trattati con anti-VEGF). Recentemente axitinib ha ottenuto la MA da EMA [21], che ne ha autorizzato l'impiego ai casi di fallimento terapeutico con sunitinib (includendo, quindi, i soggetti pre-trattati con anti-VEGF) o citochine.
- Nel NPIR realizzato da IHSP su fampridina è stata sottolineata la scarsa rilevanza dell'indicazione per cui era stato sviluppato il nuovo farmaco (pazienti con sclerosi multipla che presentano disabilità motorie) e la dubbia validità dell'*endpoint* primario degli studi registrativi (miglioramenti percentuali nella velocità di camminata). Nel gennaio del 2011 fampridina ha ricevuto una *negative opinion* da parte di EMA, in quanto l'*endpoint* primario non è stato considerato clinicamente rilevante [22].

In fase di valutazione dell'antipiastrinico prasugrel, proposto per l'utilizzo in pazienti con sindrome coronarica acuta dopo intervento di angioplastica percutanea, IHSP aveva identificato come pazienti a maggiore rischio di emorragie gli ultra-settantacinquenni, i pazienti a basso peso corporeo (<60 kg) e i soggetti con pregresso ictus o attacco ischemico transitorio [8]. Prasugrel è stato approvato da EMA con l'indicazione di ridurre il dosaggio in pazienti di età ≥ 75 anni e con peso corporeo <60 kg, a causa del potenziale maggiore rischio di emorragie in questi soggetti [23].

- Analogamente a quanto espresso nel report prodotto da IHSP su ivacaftor, EMA ne ha autorizzato l'impiego unicamente nei pazienti affetti da fibrosi cistica con mutazione G551D del gene CFTR [24].

I NPIR realizzati da IHSP riportano una sezione specifica in cui è discussa l'opportunità di prevedere modalità di governo dell'appropriatezza di utilizzo del nuovo farmaco. Come già visto per le autorizzazioni rilasciate da parte di EMA, anche in questo caso può essere utile riportare qualche esempio di valutazione formulata da IHSP, per poi confrontarla con la decisione assunta da AIFA.

Nel caso di farmaci a bersaglio molecolare (*target therapy*) ad alto costo quali tocilizumab, denosumab, ustekinumab e per i tre farmaci con indicazione oncologica o oncoematologica entrati recentemente nel mercato italiano (trastuzumab, ofatumumab, plerixafor), IHSP aveva rilevato la necessità di vincolarne la rimborsabilità all'utilizzo di registri di monitoraggio, allo scopo di favorire sia l'appropriatezza prescrittiva sia la raccolta di ulteriori dati di efficacia e sicurezza. In sede di decisione circa la rimborsabilità di tali molecole, AIFA ha effettivamente previsto la loro inclusione in appositi registri di monitoraggio [25].

Conclusioni

L'attività programmatica in ambito sanitario è resa difficile dall'elevato numero di farmaci di cui viene continuamente richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio, unitamente all'incertezza circa la loro reale innovatività e i loro benefici aggiuntivi, unitamente alla scarsa disponibilità di risorse. Diversamente dall'attività di HTA, quella di *Horizon Scanning* fornisce ai decisori una valutazione critica sui farmaci emergenti prima della loro commercializzazione, risultando, quindi, strategicamente utile per allocare le risorse in modo efficace ed efficiente e per ottimizzare il governo clinico delle nuove tecnologie.

Ringraziamenti Gli autori ringraziano i componenti del Comitato Scientifico (Fabio Benedetti, Vittorio Bertelè, Luigi Bozzini, Emanuele Carbonieri, Claudio Graiff, Anna Maria Grion, Roberta Joppi, Luigi Mezzalana, Vittorio Pengo, Anna Maria Stanzial) per il costante apporto critico di valutazione dell'innovazione e dell'impatto delle nuove tecnologie e la Segreteria Scientifica (Laura Agnoletto, Elisa Cinconze, Luca Demattè, Marisa De Rosa, Daniela Pase, Chiara Poggiani, Elisa Rossi) per il supporto nella raccolta ed elaborazione dei dati.

Disclosure Il lavoro non ha beneficiato di alcun finanziamento esterno.

Conflitto di interesse Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Bibliografia

1. Stevens A, Milne R, Lilford R, Gabbay J. How do new technologies get into practice? Keeping pace with new technology.

- gies: systems needed to identify and evaluate them. *Br Med J.* 1999;319:1291–4.
2. <http://www.phrma.org/research/new-medicines>. Accesso del 24/09/2012.
 3. Joppi R, Bertelè V, Garattini S. Disappointing biotech. *Br Med J.* 2005;331:895–7.
 4. Bertelè V, Banzi R, Capasso F, et al. Haematological anticancer drugs in Europe: any added value at the time of approval? *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:713–9.
 5. Garattini S, Bertelè V. How can we regulate medicines better? *Br Med J.* 2007;335:803–5.
 6. Hailey D, Topfer LA, Willis F. Providing information on emerging health technologies to provincial decision makers: a pilot project. *Health Policy.* 2001;58:15–26.
 7. Packer C. The National Horizon Scanning Centre (NHSC): early warning for new and emerging health technologies in England. *BCM Public Health.* 2005;9:410–3.
 8. Joppi R, Demattè L, Menti AM, et al. The Italian horizon scanning project. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:775–81.
 9. <http://www.cineca.it/project/osservatorio-arno>.
 10. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001–15.
 11. <http://euroscan.org.uk/>. Accesso del 24/09/2012.
 12. Italian Horizon Scanning Project. Euroscan Newsletter n. 7, November 2009. <http://euroscan.org.uk>. Accesso del 24/09/2012.
 13. Emerging technologies in stroke. Euroscan Newsletter n. 11, December 2011. <http://euroscan.org.uk>. Accesso del 24/09/2012.
 14. Horizon scanning and nephrology. Euroscan Newsletter n. 12, giugno 2012. <http://euroscan.org.uk>. Accesso del 24/09/2012.
 15. <http://hta.lbg.ac.at/en/index.php>. Accesso del 24/09/2012.
 16. <http://www.eunetha.eu/>. Accesso del 24/09/2012.
 17. Joppi R, Wild C. Vemurafenib for patients with BRAF V600E mutation positive advanced/metastatic melanoma. DSD: Horizon Scanning in Oncology 23. 2012. <http://eprints.hta.lbg.ac.at/940/>. Accesso del 24/09/2012.
 18. Poggiani C, Hintringer K. Axitinib (AG013736, Inlyta®) for the second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). DSD: horizon scanning in oncology 21. 2012. <http://eprints.hta.lbg.ac.at/945/>. Accesso del 24/09/2012.
 19. Joppi R, Nachtnebel A. Ipilimumab (Yervoy®) for the first-line therapy of advanced/metastatic cutaneous melanoma. DSD: horizon scanning in oncology 30. <http://eprints.hta.lbg.ac.at/970/>. Accesso del 24/09/2012.
 20. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:1931–9.
 21. Axitinib (Inlyta). Public Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/002406. www.ema.eu. Accesso del 24/09/2012.
 22. Fampridina (Fampyra). Public Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/002097. www.ema.eu. Accesso del 24/09/2012.
 23. Prasugrel (Efient). Public Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/000984. www.ema.eu. Accesso del 24/09/2012.
 24. Ivacaftor (Kalydeco). Public Assessment Report. Procedure No.: EMEA/H/C/002494/0000. www.ema.eu. Accesso del 24/09/2012.
 25. <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/>. Accesso del 24/09/2012.