

# La pratica clinica mette alla prova l'innovazione terapeutica: l'esempio "ivabradina"

## Riassunto

L'innovazione terapeutica si riferisce alle molecole che portano benefici ai pazienti, rispetto ad opzioni già disponibili. L'innovatività, in assenza di un dimostrato vantaggio terapeutico, resta solo potenziale. L'AIFA ha affrontato il problema fissando i criteri per l'individuazione del grado di innovazione terapeutica ed accettando per l'ammissione alla rimborsabilità i farmaci che, attraverso un monitoraggio d'uso, dimostrano un profilo di sicurezza ed efficacia potenzialmente innovativo.

L'ivabradina appartiene alla classe degli inibitori della corrente  $I_F$ , che riducono la frequenza cardiaca nei soggetti con angina, senza presentare gli effetti indesiderati di altri farmaci antianginosi, come broncospasmo o bradicardia. L'ivabradina è stata approvata dall'EMA per il trattamento dei pazienti con angina stabile in ritmo sinusale che presentino controindicazioni o intolleranze ai beta-bloccanti. Tuttavia, fino alla verifica di tali premesse nella pratica clinica, l'innovatività terapeutica del farmaco può considerarsi solo potenziale.

La prescrivibilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale avverrà attraverso un monitoraggio d'uso per tutti i pazienti ai quali i cardiologi indicano il farmaco. Il cardiologo compila, alla prima visita, sia il piano terapeutico sia una scheda contenente le informazioni cliniche necessarie a valutare le motivazioni d'uso dell'ivabradina. Entro 30 giorni, viene effettuato un primo follow-up per valutare la sicurezza e per confermare la dose prescritta. Successivamente, la terapia potrà essere gestita anche dal medico di medicina generale (MMG) per tutto il periodo del monitoraggio. Sia il MMG che il cardiologo, in presenza di una sospetta reazione avversa, valuteranno l'interruzione della terapia e dovranno compilare la scheda di segnalazione secondo le procedure della farmacovigilanza. La stessa articolazione verrà mantenuta per uno studio osservazionale, che arruolerà un campione di pazienti con angina stabile, indipendentemente dalla prescrizione di ivabradina da parte del centro cardiologico.

## Abstract

Therapeutic innovation refers to substances carrying real advantages to patients, if compared to choices already available on the market. Innovation remains only a potentiality if there is no demonstrated therapeutic advantage. AIFA dealt with this question by setting the criteria needed for characterizing the grade of therapeutic innovation and by considering eligible for reimbursement drugs proving, through the monitoring of their use, a potentially innovative safety/efficacy profile.

Ivabradine belongs to the class of  $I_F$  current inhibitors, reducing the cardiac frequency of patients with angina without producing the side effects caused by other antianginose drugs, such as bronchospasm and bradycardia. Ivabradine was approved by the EMA for the treatment of patients with unstable angina in sinus rhythm for whom beta-blockers are contraindicated. Nevertheless, therapeutic innovation may be considered only as a potential innovation as far as these preliminary remarks are not confirmed in clinical practice.

Prescription will be authorized by the National Health System through monitoring the drug use in all patients to whom the drug is indicated by a cardiologist. During the first visit the cardiologist fills in both the therapeutic plan and the form containing all the information needed to evaluate the motivation for using ivabradine. The first follow up to evaluate the drug safety and to confirm the dose prescribed is conducted by 30 days. Subsequently, the treatment may be managed by general practitioner (GP) during the whole monitoring period. Both the GP and the cardiologist should evaluate the therapy withdrawal and fill in the form for ADRs reporting – according to the proper pharmacovigilance procedures – in case a suspected adverse reaction may occur. The same procedure will be carried out in case of an observational study, enrolling a sample of patients with unstable angina apart from the ivabradine treatment prescribed by the cardiology unit.

## Introduzione

L'innovazione in farmacoterapia è fonte di continui dibattiti per tutti coloro che, a vario titolo, s'interessano di farmaci<sup>1-3</sup>. Secondo l'*International Society of Drug Bulletins*<sup>4</sup> il concetto di innovazione terapeutica si riferisce a tutte le nuove molecole che portano benefici ai pazienti rispetto ad opzioni già presenti sul mercato farmaceutico.

D'altra parte, i farmaci autorizzati in base a studi che dimostrano un migliore profilo farmacocinetico, una migliore compliance, oppure un nuovo meccanismo d'azione, senza una chiara dimostrazione di un profilo di efficacia aggiuntivo, non possono essere definiti necessariamente farmaci innovativi dal punto di vista terapeutico.

Il documento "Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci", approvato dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) il 10 luglio 2007, prendendo spunto dai principi sopra menzionati, ha affrontato la problematica dell'innovatività fissando i criteri per l'individuazione del grado di innovazione terapeutica e definendo le metodologie generali di valutazione dei nuovi farmaci. Tali criteri sono stati adattati sulla base di un recente studio<sup>5</sup> prodotto da alcuni membri del "Gruppo di Lavoro sull'Innovatività dei Farmaci", promosso dall'AIFA.

Per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica si considerano due criteri fondamentali: 1) la disponibilità di trattamenti preesistenti e 2) l'entità dell'effetto terapeutico. Su queste basi è possibile classificare i farmaci di recente introduzione nei seguenti gruppi:

- **innovazione terapeutica importante o moderata** (in presenza di limitate evidenze sull'efficacia terapeutica): farmaci indicati per patologie prive di adeguato trattamento o destinate a sottogruppi di pazienti portatori di controindicazioni assolute all'uso dei farmaci già in commercio;
- **innovazione farmacologica**: farmaci caratterizzati solo da un nuovo meccanismo d'azione, in assenza di un documentato vantaggio in termini terapeutici;
- **innovazione tecnologica**: molecole già disponibili ma ottenute mediante tecniche biotecnologiche o presentate con nuovi sistemi di rilascio del principio attivo.

L'innovazione farmacologica, pertanto, non è da considerarsi come una innovazione terapeutica reale, ma solo come una "innovazione terapeutica potenziale", che sarà dimostrata come reale solo quando saranno fornite prove di vantaggi terapeutici aggiuntivi

rispetto ai trattamenti già disponibili (per esempio, maggiore specificità sul bersaglio con minori effetti collaterali). Analogamente, una innovazione tecnologica va considerata solo una "innovazione terapeutica potenziale" fin quando non si presentino evidenze che dimostrano, ad esempio, che un nuovo metodo di produzione offre una maggiore sicurezza, o un nuovo sistema di rilascio consente una migliore compliance.

Su queste premesse, l'AIFA, nel definire gli ambiti e i criteri per "l'ammissione alla rimborsabilità condizionata" di farmaci con innovatività terapeutica potenziale, richiede alle Aziende produttrici un documento tecnico che stabilisca:

- i bisogni di terapia che il farmaco va a colmare (per es. pazienti resistenti o intolleranti alla terapia standard);
- i potenziali benefici aggiuntivi derivanti dalla introduzione del farmaco, rispetto alle opzioni già disponibili (per es. migliore aderenza al trattamento, maggiore tollerabilità);
- le ricerche che saranno condotte per fornire risposte alle questioni non ancora risolte, in particolare tutte le problematiche riguardanti la sicurezza dei nuovi farmaci, una volta introdotti sul mercato, che per la natura degli studi pre-registrativi non sempre forniscono un quadro esaustivo.

L'AIFA, nel documento della CTS, stabilisce inoltre che le ricerche successive all'introduzione sul mercato vengono promosse dalla stessa Azienda in un ambito temporale non superiore ai tre anni. Gli obiettivi e la tipologia degli studi sono proposti dall'Azienda e la loro pertinenza è valutata dalla CTS.

## Innovazione terapeutica potenziale

L'angina stabile è la manifestazione più comune della cardiopatia ischemica. In Italia i dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare stimano che il 3,3% degli uomini ed il 3,9% delle donne tra i 35 ed i 74 anni ne sono affetti<sup>6</sup>.

Sebbene le linee guida più recenti suggeriscano una superiorità terapeutica dei beta-bloccanti rispetto ai nitrati o ai calcio-antagonisti, l'analisi dei dati raccolti in registri di pazienti italiani suggerisce che almeno il 30% dei pazienti con angina stabile non è trattato con beta-bloccanti e solo una minoranza di questi viene trattata con un calcio-antagonista capace di ridurre la frequenza cardiaca. Ne deriva che circa il 25% dei pazienti con angina stabile non riceve un trattamento capace di ridurre la frequenza cardiaca<sup>7</sup>. Le ragioni di questo sostanziale sottoutilizzo sono ri-

conducibili a problemi di tollerabilità.

L'ivabradina è un farmaco che riduce selettivamente la frequenza cardiaca attraverso una inibizione selettiva e specifica della corrente pacemaker cardiaca  $I_f$ , che controlla la depolarizzazione diastolica spontanea nel nodo del seno e regola la frequenza cardiaca. Alle dosi normalmente raccomandate, la riduzione della frequenza cardiaca è di circa 10 bpm a riposo e durante l'esercizio.

L'efficacia antianginosa è stata valutata in 4 studi clinici, randomizzati, in doppio cieco (due vs. placebo e due vs. atenololo ed amlodipina). Tali studi hanno incluso circa 3500 pazienti con angina cronica stabile. L'efficacia è stata confermata alla dose di 7,5 mg due volte al giorno e si è totalmente mantenuta durante i periodi di trattamento di 3 o 4 mesi. Gli stessi studi clinici indicano che, in virtù della sua azione non selettiva sui recettori beta, non si sono verificati gli effetti indesiderati classici dei beta-bloccanti, come broncospasmo, riduzione della contrattilità del miocardio, della conduzione del sistema cardiaco o della resistenza vascolare periferica<sup>8</sup>.

Sulla base dei risultati fino ad oggi ottenuti, l'ivabradina è stata autorizzata con la seguente indicazione: "trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con normale ritmo sinusale, che abbiano una controindicazione o intolleranza ai beta-bloccanti"; tale indicazione potrebbe rispondere ai criteri di innovatività stabiliti dall'AIFA<sup>5</sup> (figura 1). Tuttavia, fino alla verifica di tali premesse nella pratica clinica, l'innovatività terapeutica del farmaco può considerarsi solo potenziale.

### Monitoraggio d'uso della ivabradina

Nell'ambito di quanto fino ad ora discusso, in accordo a quanto previsto nel documento sulla innovatività approvato dalla CTS, l'AIFA promuove la conduzione di un programma di monitoraggio d'uso nei pazienti con angina stabile in terapia con ivabradina. Tale monitoraggio ha come obiettivo principale la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva del farmaco ed una valutazione preliminare del profilo di sicurezza nel "mondo reale". Il monitoraggio sarà a carico economico dell'Azienda produttrice e verrà condotto su pazienti con diagnosi di angina stabile eseguita da specialisti cardiologi ospedalieri o del territorio, convenzionati con il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), e poi seguiti, nell'ambito della pratica clinica quotidiana, dai medici di medicina generale (MMG).

### Breve articolazione del monitoraggio

La popolazione oggetto del monitoraggio comprende tutti i pazienti con angina ai quali gli specialisti cardiologi del SSN prescrivono l'ivabradina in base alle indicazioni previste nel piano terapeutico.

Le modalità di trattamento, compilazione delle schede di raccolta dati, nonché dell'interazione tra MMG e cardiologi, sono schematizzate nella figura 2. Oltre alla compilazione del piano terapeutico, il cardiologo dovrà compilare, al momento della prima visita/prescrizione, una scheda di raccolta dati comprendente le seguenti informazioni:

- dati clinici (per es. BMI, profilo di rischio associato all'angina, pregressa storia cardiovascolare);
- descrizione dello stato anginoso (storia, numero di episodi, gravità);
- terapia farmacologica in corso;
- motivazioni associate al non uso di beta-bloccanti.

Figura 1. Criteri di valutazione della potenziale innovatività terapeutica dell'ivabradina.

<p><b>Ivabradina (Corlentor<sup>®</sup>/Procolaran<sup>®</sup>)</b>  <i>Indicazioni terapeutiche:</i> trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con normale ritmo sinusale, che abbiano una controindicazione o un'intolleranza ai beta-bloccanti.</p>
<p><b>Malattia/disturbo bersaglio</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> grave</p> <p><input type="checkbox"/> fattore di rischio per malattia grave</p> <p><input type="checkbox"/> non grave</p>
<p><b>Trattamenti precedenti</b></p> <p><input type="checkbox"/> assenti</p> <p><input type="checkbox"/> non per tutti i pazienti</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> presenti</p>
<p><b>Entità del beneficio</b></p> <p><input type="checkbox"/> importante</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> moderato</p> <p><input type="checkbox"/> modesto</p>

Un primo controllo (e compilazione di una seconda scheda), atto a valutare l'eventuale insorgenza di reazioni avverse da farmaci e a valutare la dose prescritta, viene effettuato a 15-30 giorni dalla prima prescrizione/visita da parte del cardiologo prescrittore o da parte del MMG responsabile del paziente. Successivamente alla conferma terapeutica, la terapia potrà essere gestita dal MMG sulla base del piano terapeutico disegnato inizialmente dallo specialista che avrà la durata di un anno. Al cardiologo spetta il compito di informare il MMG circa l'avvio al trattamento con ivabradina tramite una lettera, nel quale saranno esplicitate tutte le caratteristiche tecniche del farmaco, nonché i vari contatti per eventuali comunicazioni.

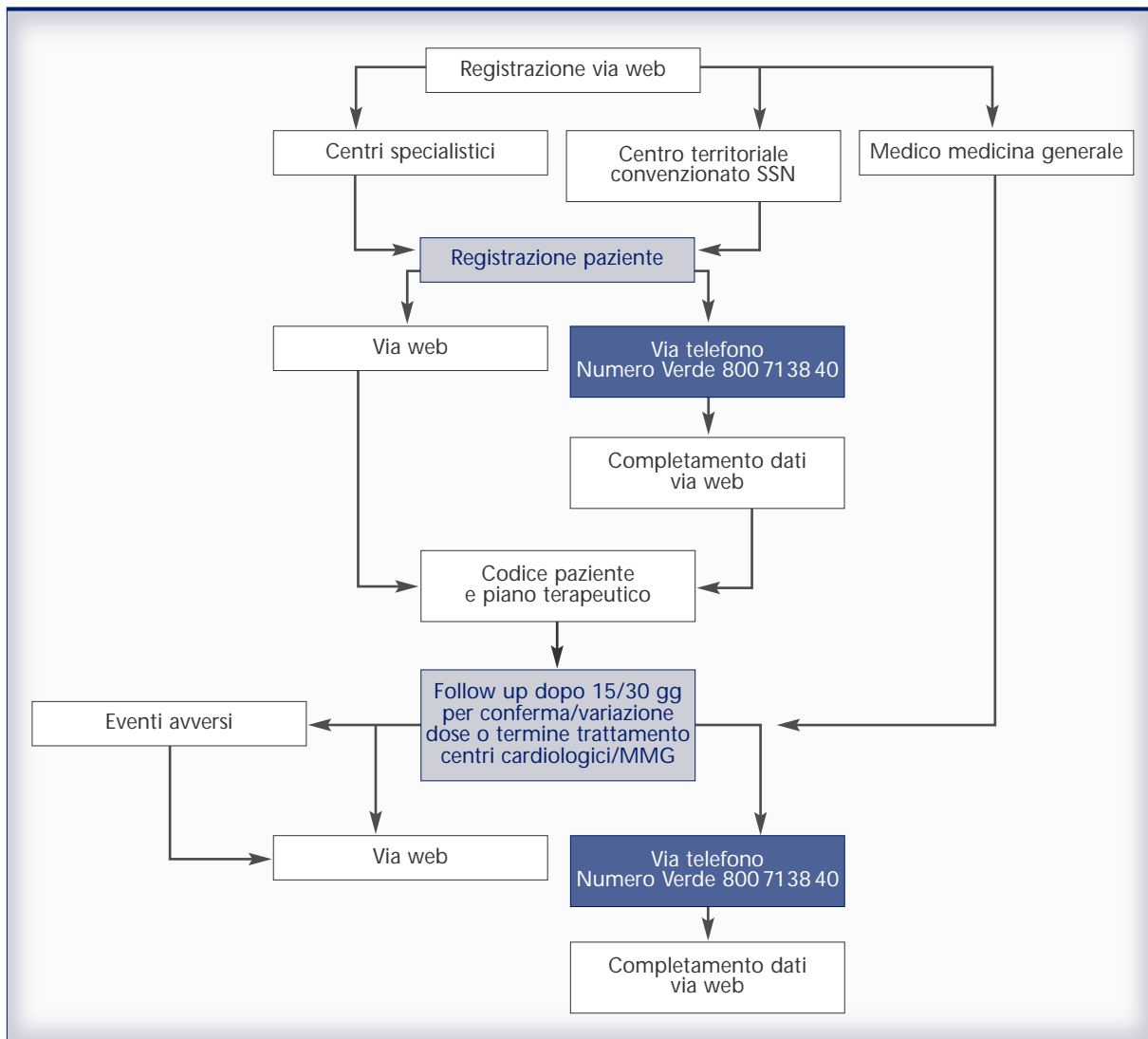
La raccolta dati potrà avvenire direttamente per via telematica o raccogliendo le informazioni su un modulo cartaceo. In questo secondo caso sarà necessario, per poter completare la stesura del piano terapeutico,

richiedere, al momento della sua compilazione cartacea, un numero di codice tramite un sistema telefonico automatico. In seguito, le schede di raccolta dati dovranno essere compilate per via elettronica.

Sia il MMG che il cardiologo, a fronte di una sospetta reazione avversa, dovranno valutare la interruzione della terapia in corso e compilare la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa secondo le normali procedure della farmacovigilanza. Nel caso in cui l'interruzione della terapia venga effettuata in regime ambulatoriale, il MMG potrà, attraverso un sito internet dedicato, segnalare l'avvenuta interruzione e le relative motivazioni.

Il MMG, qualora lo ritenesse opportuno, potrà segnalare, sempre nell'apposito sito internet, tutti i potenziali fattori di rischio associati all'uso di ivabradina (per es. uso di farmaci interagenti) che intercorrono nel corso del follow-up.

Figura 2. Percorso prescrittivo e flusso dati del monitoraggio sull'uso dell'ivabradina.



### Angina stabile: studio osservazionale

#### Obiettivi

Contestualmente al programma di monitoraggio, è prevista l'implementazione di uno studio osservazionale per la valutazione del profilo epidemiologico e del trattamento farmacologico dei pazienti con angina stabile. Gli obiettivi del presente studio possono essere riassunti nei seguenti punti:

- descrivere il profilo epidemiologico e clinico dei pazienti con diagnosi di angina stabile;
- confermare il reale bisogno clinico di ivabradina e caratterizzare i pazienti con angina stabile in ritmo sinusale che, nell'ambito della pratica clinica, non possono essere trattati con beta-bloccanti;
- valutare la *effectiveness* dell'ivabradina nella pratica corrente in termini di:
  - tollerabilità e sicurezza (reazioni avverse attese e non attese),
  - numero di pazienti che necessitano la sospensione del trattamento e le cause di sospensione,
  - frequenza ed intensità degli episodi anginosi nel corso del trattamento.

#### Breve articolazione dello studio

Entrano nel presente studio tutti i soggetti con angina stabile, indipendentemente dalla prescrizione di ivabradina da parte del centro cardiologico. I pazienti dovranno essere inclusi nello studio sia che la diagnosi venga posta per la prima volta in ambito cardiologico, sia che venga confermata in seguito a una specifica richiesta di consulenza da parte di un MMG partecipante al progetto.

È previsto che ogni cluster, caratterizzato da circa 10 MMG, afferisca ad un centro cardiologico di riferimento per la conferma diagnostica del paziente e per l'eventuale eleggibilità al trattamento con ivabradina. In caso di trattamento con ivabradina verranno applicate tutte le modalità previste nel programma di monitoraggio e sintetizzate nella figura 2.

L'arruolamento dei pazienti avviene in un periodo di circa sei mesi, periodo durante il quale è previsto l'arruolamento di circa 30 pazienti per ogni cluster di MMG/centro cardiologico. Il centro cardiologico al momento dell'arruolamento compila, attraverso un sito dedicato, una scheda di raccolta dati simile a quella prevista nel programma di monitoraggio nel quale sono sinteticamente raccolte le informazioni demografiche, il profilo di rischio cardiovascolare, la comorbilità, la terapia corrente (con focus sull'eventuale uso di nitroglicerina), la frequenza di angina, e le ragioni dell'eventuale non utilizzo di beta-bloccanti. Successivamente, viene consegnato il diario pazien-

te nel quale viene richiesto di indicare la frequenza degli episodi anginosi. È pertanto prevista la realizzazione di un database multicentrico informatizzato.

La visita di follow-up verrà effettuata dopo sei mesi dall'arruolamento e in questa fase viene valutata, con l'ausilio del diario paziente, l'insorgenza di eventi clinici associati all'angina, la frequenza di eventi anginosi, il profilo di tollerabilità dei farmaci usati per il trattamento dell'angina, indipendentemente dal fatto che venga usata l'ivabradina.

Il MMG potrà accedere in via informatica al sito dedicato per aggiungere tutte le informazioni che riterrà utile per la valutazione complessiva del paziente arruolato, inclusa l'eventuale interruzione del trattamento, secondo le modalità descritte nella figura 2.

#### Conclusioni

Il presente progetto di valutazione postmarketing dell'ivabradina nasce certamente come uno strumento di valutazione per l'ammissione alla rimborsabilità e per la negoziazione del prezzo di un nuovo farmaco. Va sottolineato tuttavia il presupposto culturale di questo nuovo approccio che, per la prima volta in Europa, si propone di creare un osservatorio sul profilo di appropriatezza ed *effectiveness* di un nuovo farmaco, che viene prescritto nel cosiddetto mondo reale. **bif**

#### Monitoraggio dell'uso di ivabradina nei pazienti con angina stabile

L'ivabradina è stata introdotta nel mercato con classificazione "A-PT/PHT". Il protocollo per il monitoraggio d'uso del farmaco è stato definito da un gruppo di lavoro indipendente dall'AIFA e dall'Azienda produttrice del medicinale. Tale gruppo è supervisionato da un panel di esperti anch'esso indipendente e che funge da garante della qualità del dato, del monitoraggio e dell'analisi dei risultati. Questi ultimi verranno periodicamente trasmessi all'AIFA per eventuali decisioni regolatorie. Tutti i dettagli e le novità di questo programma sono disponibili sul sito <http://cardiologici.agenziafarmaco.it> •

## Bibliografia

1. Garattini S, Bertele' V. Efficacy, safety and cost of new anticancer drugs. *BMJ* 2002; 325: 269-71.
2. Garattini S, Bertele' V. Efficacy, safety and cost of new drugs acting on the central nervous system. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 79-84.
3. Garattini S, Bertele' V. Efficacy, safety and cost of new cardiovascular drugs: a survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 701-6.
4. International Society of Drug Bulletins declaration 2001: [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org) (accesso verificato il 27/02/2008)
5. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 475-8.
6. Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. 1a edizione 2003. Giampaoli S, Vanuzzo D, (eds) a nome del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4 (Suppl 4): 9S-121S.
7. Casella G, Di Pasquale G, Tavazzi L, Maggioni AP. La frequenza cardiaca come obiettivo terapeutico dell'angina stabile. Ruolo delle terapie attuali e loro sottoutilizzo in Italia. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 207-14.
8. European Medical Evaluation Agency. Procoralan. Summary of product Characteristics. [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/procoralan/H-597-PI-it.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/procoralan/H-597-PI-it.pdf) (accesso verificato il 27/02/2008).

A proposito di...

Eparina

**Nel febbraio scorso** la Food and Drug Administration ha segnalato diversi casi di gravi reazioni avverse e decessi, correlati con l'impiego di medicinali a base di eparina contenenti il contaminante condroitinsolfato ipersolfatato. Per lo stesso motivo, in Germania – nel marzo scorso – sono stati registrati alcuni casi di reazioni avverse; ma né in Germania né negli altri Paesi europei è stato segnalato alcun decesso. L'analisi delle segnalazioni registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza ha evidenziato che in Italia non vi è stato incremento di reazioni avverse correlate all'impiego di medicinali contenenti eparina.

**In Italia** sono stati ritirati a scopo cautelativo alcuni lotti di eparina: 2 lotti (E090-E091) di Eparina Vister 5000 U.I. e il lotto 291 del medicinale Clexane T 6000 a base di enoxaparina. L'AIFA ha eseguito verifiche su più livelli per minimizzare il rischio e per la messa in sicurezza del sistema. Le verifiche hanno permesso di accertare che nessuno dei prodotti italiani contiene eparina proveniente direttamente dai lotti della segnalazione tedesca. Inoltre:

- sono state chieste verifiche a tutte le aziende italiane al fine di controllare, con peculiari test di contaminazione, la presenza del sospetto contaminante;
- è stato disposto, tramite i NAS, il campionamento, il prelievo e l'invio all'Istituto Superiore di Sanità di tutti i lotti prodotti e in produzione per l'esecuzione dei test di contaminazione. I test sono in fase di espletamento e i risultati saranno trasmessi all'AIFA appena disponibili;
- è stato richiesto a tutte le aziende produttrici di eparine frazionate e non frazionate di comunicare, con procedure di urgenza, i risultati dei test effettuati sui propri prodotti, affinché possano essere assunte le decisioni regolatorie più idonee.

**Le reazioni avverse** da impiego di eparine non frazionate (sodica e calcica) e da eparine frazionate (a basso peso molecolare) sono oggetto di verifica congiunta tra l'AIFA, le agenzie regolatorie europee e l'Agenzia europea dei medicinali. •