



# **L'innovazione in un decennio di autorizzazioni EMeA dei farmaci**

**Prof. Nicola Montanaro**

**Responsabile Scientifico del CReVIF e  
VicePresidente della Commissione Tecnico  
Scientifica dell'Agenzia italiana del Farmaco**

**Conferenza di Facoltà  
Farmaci innovativi: una presentazione a più voci  
Bologna, 17 marzo 2006**



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products  
*Evaluation of Medicines for Human Use*

## **REGULATION (EEC) No 2309/93**

**Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products**

*(OJ No L 214 of 24. 8. 1993, p. 1)*

## **PART A**

Medicinal products developed by means of one of the following biotechnological processes:

- recombinant DNA technology,
- controlled expression of genes coding for biologically active proteins in prokaryotes and eukaryotes including transformed mammalian cells,
- hybridoma and monoclonal antibody methods.

Veterinary medicinal products, including those not derived from biotechnology, intended primarily for use as performance enhancers in order to promote the growth of treated animals or to increase yields from treated animals.

## **PART B**

Medicinal products developed by other biotechnological processes which, in the opinion of the Agency, constitute a significant innovation.

Medicinal products administered by means of new delivery systems which, in the opinion of the Agency, constitute a significant innovation.

Medicinal products presented for an entirely new indication which, in the opinion of the agency, is of significant therapeutic interest.

Medicinal products based on radio-isotopes which, in the opinion of the Agency, are of significant therapeutic interest.

New medicinal products derived from human blood or human plasma.

# Che cosa si intende per innovazione?

ISDB “Declaration on therapeutic advance in the use of medicines” - Parigi, Nov 2001

1. l'accezione **commerciale** secondo cui è innovazione ogni farmaco “*me too*”, ogni nuova sostanza, nuova indicazione, nuova formulazione, e nuovo metodo di trattamento di recente commercializzazione
2. l'accezione **tecnologica** che si applica ad ogni innovazione industriale come l'impiego di biotecnologie, o l'introduzione di nuovi metodi di rilascio del principio attivo (cerotti, spray, ecc.), o la selezione di un isomero o di un metabolita
3. infine l'accezione di **reale novità terapeutica**, secondo cui un nuovo trattamento è innovativo quando offre al paziente benefici maggiori rispetto alle opzioni precedentemente disponibili

# Innovazione terapeutica:

## una proposta avanzata da Montanaro & Martini al CPT 2000

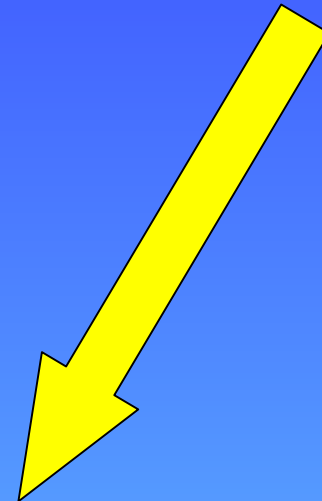
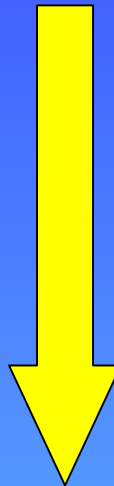
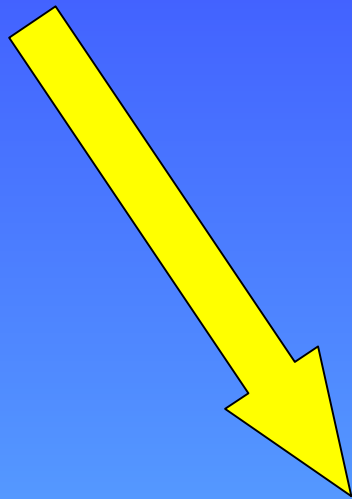
Target disease	Disease severity	Drug effect size and/or therapeutic role
A. Disease not adequately treated by any marketed drug	A. Severe B. Moderate C. Mild	A. Important B. Moderate C. Modest
B. Disease where subgroups of patients are less responsive to already marketed drugs	A. Severe B. Moderate C. Mild	A. Important B. Moderate C. Modest
C. Disease responsive to already marketed drugs	A. Severe B. Moderate C. Mild	A. More effective or safer B. Similar efficacy or safety C. Less effective or less safe (post-marketing evidence)

# Elementi da considerare per stabilire il grado di innovazione terapeutica

gravità della  
malattia

disponibilità  
di trattamenti

entità dell'effetto  
terapeutico



**INNOVAZIONE  
TERAPEUTICA**

# Gravità della malattia: punteggi

- ✓ (a) malattia grave
- ✓ (b) fattore di rischio per malattie gravi
- ✓ (c) malattia non grave

- ✓ è letale
- ✓ mette in pericolo di vita
- ✓ causa inabilità permanente
- ✓ richiede l'ospedalizzazione

- ✓ ipertensione: per gli eventi cardiovascolari maggiori
- ✓ osteoporosi: per le fratture dell'anca
- ✓ obesità: per le malattie cardiovascolari

# Disponibilità di trattamenti: punteggi

**a** = malattia priva di un trattamento standard di riferimento (*ad es. la malattia di Fabry*)

**b** = malattia per cui sottogruppi di pazienti sono meno responsivi a farmaci già disponibili e/o ad altri interventi medici (*ad es., l'infezione da ceppi resistenti di HIV*)

**c** = malattia con farmaci già disponibili e/o ad altri interventi medici (*ad es. la schizofrenia e l'ipertensione*)

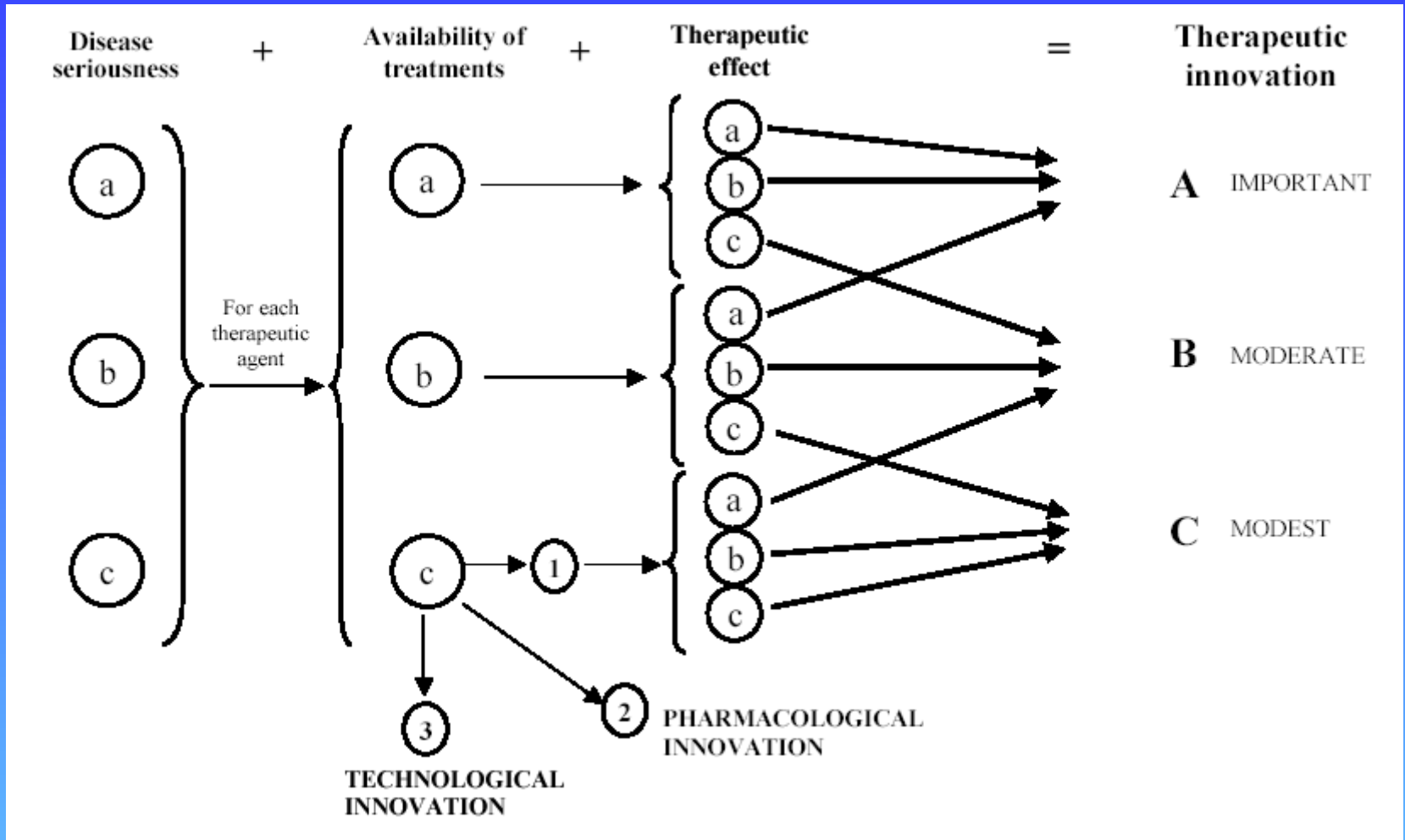
# Entità dell'effetto terapeutico: punteggi

**a** = beneficio maggiore su end-point clinici o su end-point surrogati validati (ad es. incremento del tasso di sopravvivenza e/o della qualità della vita)

**b** = beneficio parziale sulla malattia o su end-point clinici o surrogati validati, o evidenze limitate di un beneficio maggiore

**c** = beneficio minore o temporaneo su alcuni aspetti della malattia

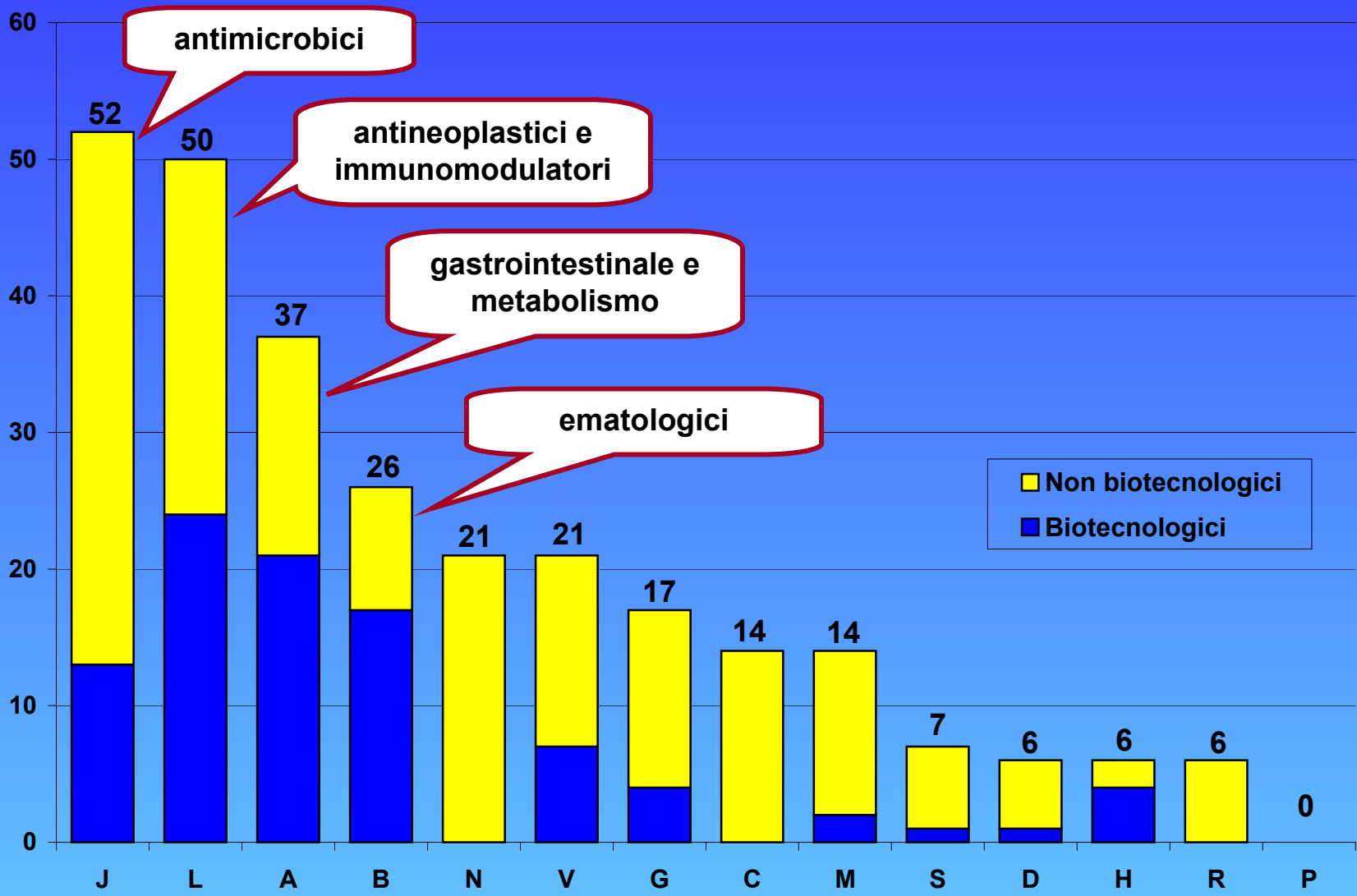
# Algoritmo per valutare il grado di innovazione terapeutica



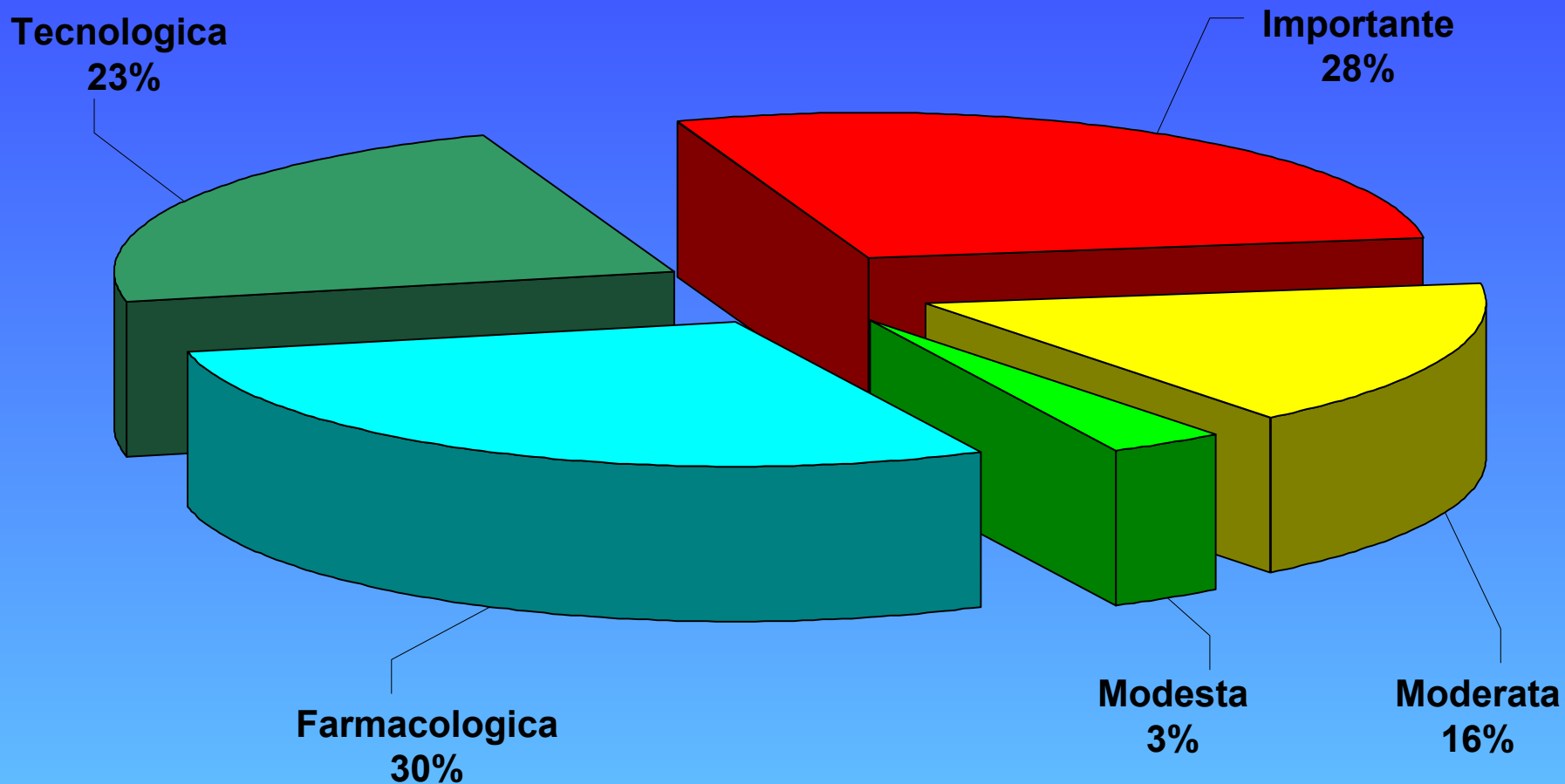
Bersagli terapeutici dei principi attivi (198)  
approvati dall'EMeA  
Gennaio 1995 – Luglio 2004

✓ malattie gravi (es., malattia di Parkinson, diabete)	140 (70%)
✓ fattori di rischio per malattie gravi (es., ipertensione)	16 (8%)
✓ malattie non gravi (es., inite allergica)	20 (10%)
✓ procedure diagnostiche	11 (6%)
✓ “life-style drugs” (es., contraccettivi)	1 (1%)
✓ immunizzazione contro le malattie infettive (es., vaccini)	10 (5%)

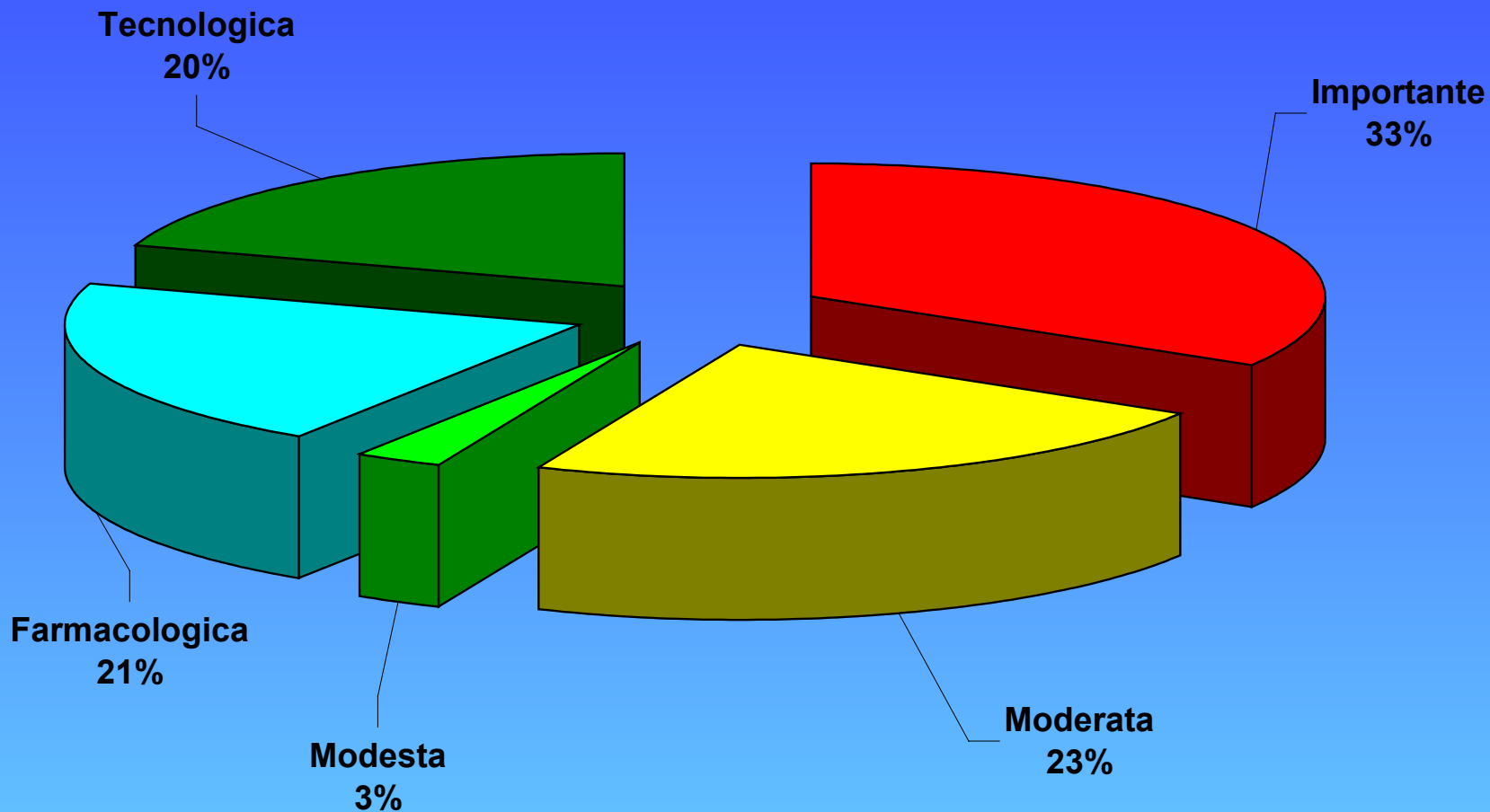
# Numero di PA approvati secondo il I livello della classificazione ATC



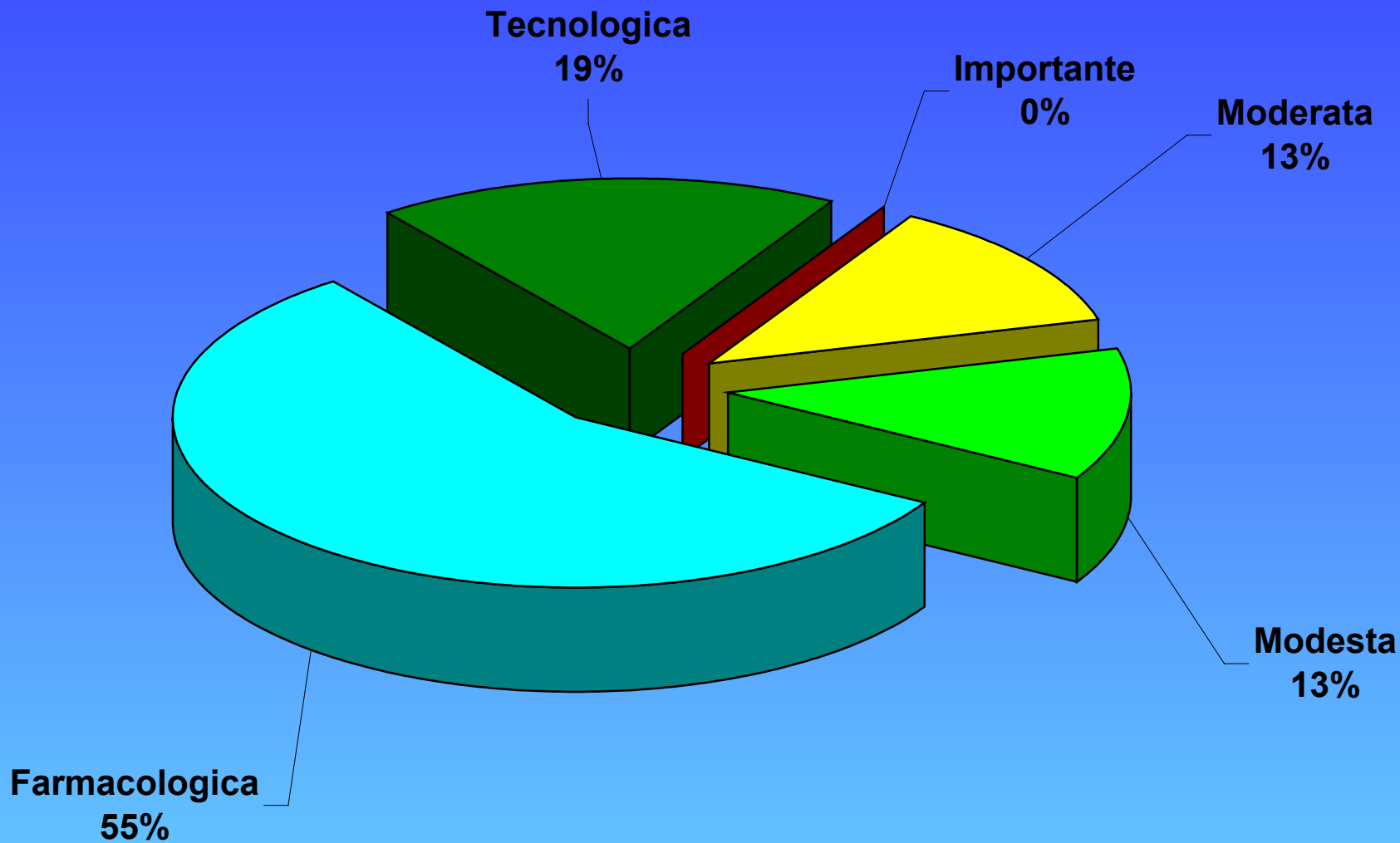
# Grado di innovazione terapeutica dei farmaci EMeA - tutti -



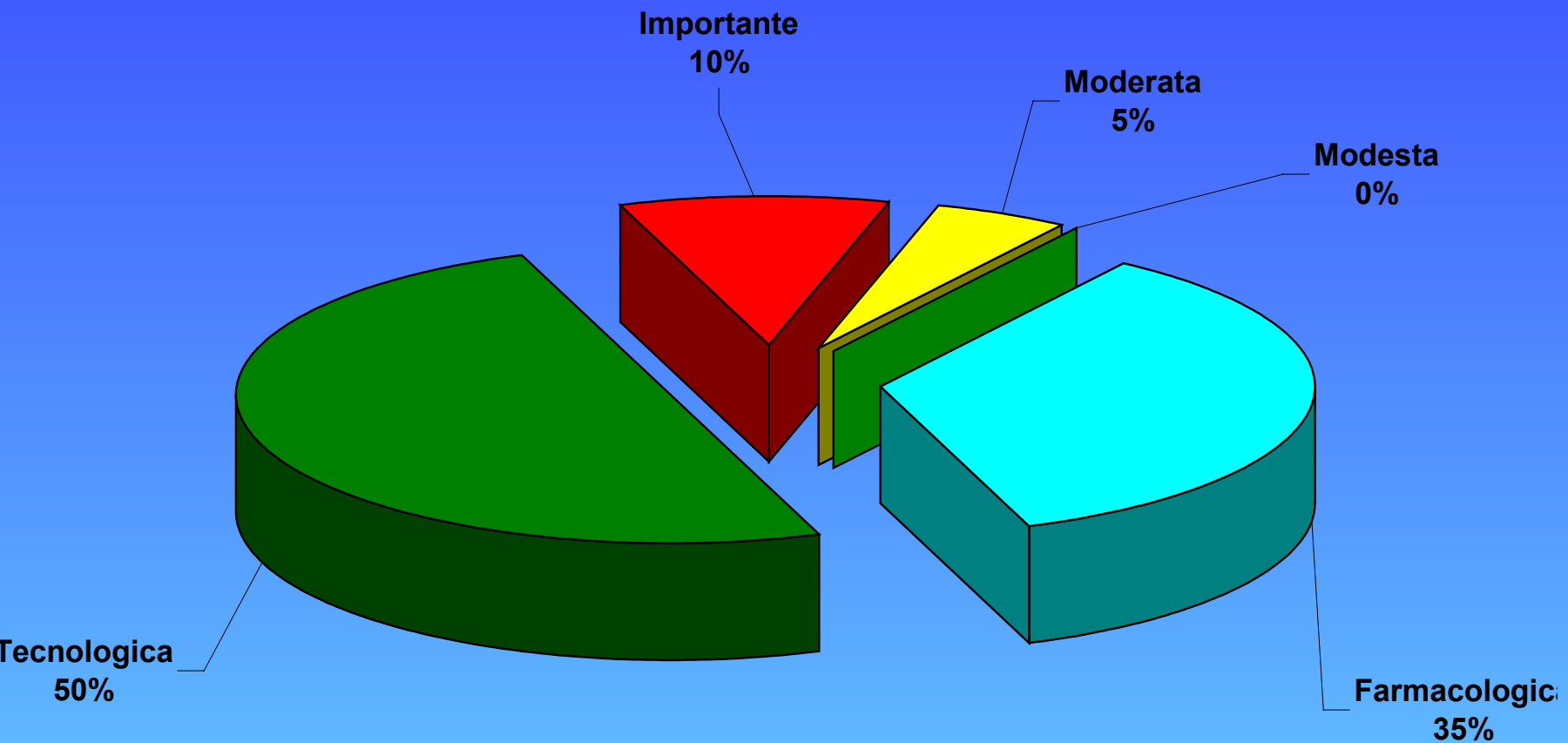
# Grado di innovazione terapeutica dei farmaci EMeA - per malattie gravi -



# Grado di innovazione terapeutica dei farmaci EMeA - per fattori di rischio -



# Grado di innovazione terapeutica dei farmaci EMeA - per malattie non gravi -



# Esempi di innovazione terapeutica importante (A)

## Farmaci per malattie gravi

active substance	therapeutic indication	available treatments	therapeutic effect	therapeutic innovation
<b>enfuvirtide</b>	indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of HIV-1 infected patients...	B	A	<b>A</b>
<b>trastuzumab</b>	indicated for the treatment of patients with metastatic breast cancer whose tumours overexpress HER2...	B	A	<b>A</b>

## Farmaci per malattie non gravi

active substance	therapeutic indication	available treatments	therapeutic effect	therapeutic innovation
<b>sildenafil</b>	Treatment of erectile dysfunction, which is the inability to achieve or maintain a penile erection sufficient for satisfactory sexual performance. In order for PATREX to be effective, sexual stimulation is required.	A	A	<b>A</b>

# Esempi di innovazione terapeutica moderata (B)

## Farmaci per malattie gravi

active substance	therapeutic indication	available treatments	therapeutic effect	therapeutic innovation
<b>riluzole</b>	indicated to extend life or the time to mechanical ventilation for patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS)...	A	C	<b>B</b>
<b>insulin glargine</b>	for the treatment of adults, adolescents and children of 6 years or above with diabetes mellitus, where treatment with insulin is required.	C1	A	<b>B</b>
<b>peginterferon Alfa-2a</b>	indicated for the treatment of histologically-proven chronic hepatitis C in adult patients with elevated transaminases and who are positive for serum HCV-RNA, including patients with compensated cirrhosis.	C1	A	<b>B</b>

## Farmaci per fattori di rischio per malattie gravi

<b>clopidogrel</b>	indicated for the prevention of atherothrombotic events in: <ul style="list-style-type: none"> <li>· Patients suffering from myocardial infarction ischaemic stroke or established peripheral arterial disease.</li> <li>· Patients suffering from non-ST segment elevation acute coronary syndrome in combination with ASA.</li> </ul>	<b>C1</b>	<b>A</b>	<b>B</b>
--------------------	---	-----------	----------	----------

## Farmaci per malattie non gravi

<b>imiquimod</b>	Imiquimod cream is indicated for the topical treatment of external genital and perianal warts (condylomata cuminata) in adult patients.	<b>C1</b>	<b>A</b>	<b>B</b>
------------------	---	-----------	----------	----------

# Esempi di innovazione terapeutica modesta (C)

## Farmaci per malattie non gravi

active substance	therapeutic indication	available treatments	therapeutic effect	therapeutic innovation
<b>becaplermin</b>	indicated, in association with other good wound care measures, to promote granulation and thereby the healing of full -thickness, neuropathic, chronic, diabetic ulcers less than or equal to 5 cm <sup>2</sup> .	C1	C	<b>C</b>
<b>temozolomide</b>	indicated for the treatment of patients with malignant glioma, such as glioblastoma multiforme or anaplastic astrocytoma, showing recurrence or progression after standard therapy.	B	C	<b>C</b>

## Farmaci per fattori di rischio per malattie gravi

active substance	therapeutic indication	available treatments	therapeutic effect	therapeutic innovation
<b>celecoxib</b>	is indicated for the reduction of the number of adenomatous intestinal polyps in familial adenomatous polyposis (FAP), as an adjunct to surgery and further endoscopic surveillance . The effect of Onsenal -induced reduction of polyp burden on the risk of intestinal c ancer has not been demonstrated.	B	C	<b>C</b>

# Esempi di innovazione tecnologica e farmacologica

active substance	therapeutic indication	available treatments	therapeutic effect	therapeutic innovation
<b>teriparatide</b>	treatment of established osteoporosis in postmenopausal women..	<b>C2</b>	<b>A</b>	<b>Phar</b>
<b>anakinra</b>	is indicated for the treatment of the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in combination with methotrexate, in patients with an inadequate response to methotrexate alone.	<b>C2</b>	<b>B</b>	<b>Phar</b>
<b>zaleplon</b>	is indicated for the treatment of patients with insomnia who have difficulty falling asleep. It is indicated only when the disorder is severe, disabling or subjecting the individual to extreme distress.	<b>C2</b>	<b>A</b>	<b>Phar</b>

active substance	therapeutic indication	available treatments	therapeutic effect	therapeutic innovation
<b>desloratadine</b>	indicated for the relief of symptoms associated with allergic rhinitis (AR), chronic idiopathic urticaria (CIU)	<b>C3</b>	<b>A</b>	<b>Tech</b>
<b>telmisartan</b>	treatment of essential hypertension	<b>C3</b>	<b>A</b>	<b>Tech</b>

# CONCLUSIONI (1)

- ✓ Il **28%** di tutti gli agenti terapeutici approvati dall'EMeA ha ottenuto il punteggio A, cioè innovazione terapeutica importante
- ✓ Tra gli agenti terapeutici biotecnologici il **25%** ha ottenuto il punteggio A di innovazione terapeutica
- ✓ Tra gli agenti terapeutici non biotecnologici il **30%** ha ottenuto il punteggio A di innovazione terapeutica
- ✓ L'innovazione tecnologica e farmacologica prevale (**>80%**) tra i farmaci per i fattori di rischio e per le malattie non gravi

## CONCLUSIONI (2)

Le innovazioni tecnologiche o farmacologiche **non devono essere confuse** con l'innovazione terapeutica poiché solo quest'ultima rappresenta un **obiettivo importante** per la salute pubblica