



L'innovazione tecnologica e la
sostenibilità in ematologia. Perché è un
processo così indaginoso?

IV Forum Nazionale pazienti
AIPASIM

Sandra Petraglia
AIFA

17/10/2019

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

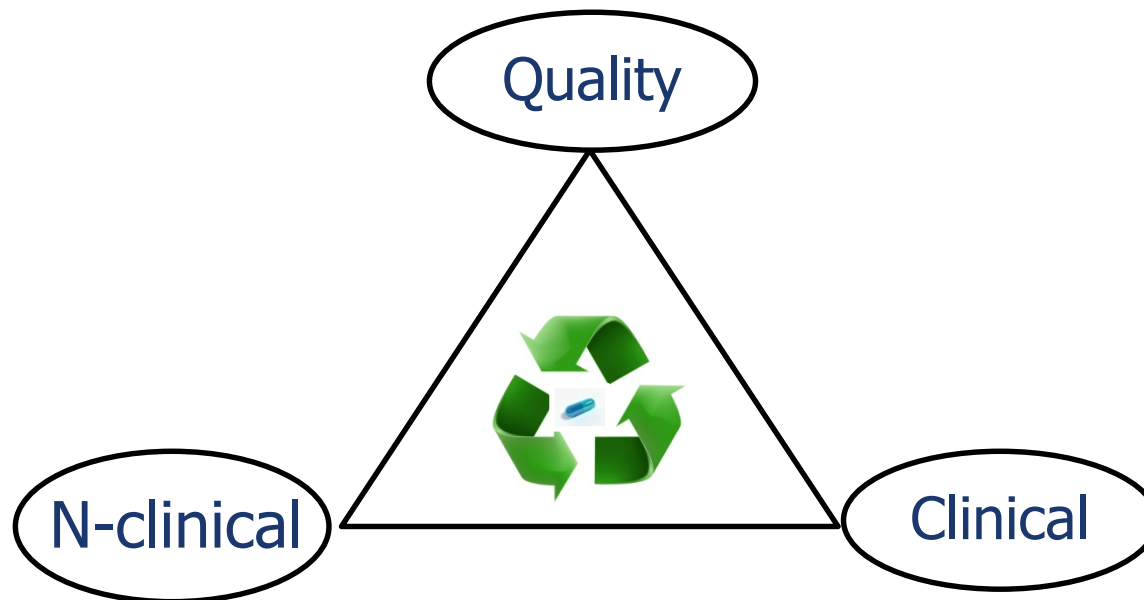
Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Sandra Petraglia**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

La nostra mission



Tutelare la salute pubblica mediante la regolamentazione e valutazione dei prodotti medicinali e la sicurezza delle terapie, anche mediante rigorosi controlli post-marketing

Fornisce le basi scientifiche per le decisioni cliniche e sanitarie

Produce nuove conoscenze utili per i pazienti

Consente l'accesso all'innovazione



Domanda: sponsor e sperimentatore

- Comitato Etico: parere unico (>> aspetti etici)
- AIFA: valutazione protocolli sperimentali ed emendamenti ed autorizzazione/diniego alla sperimentazione

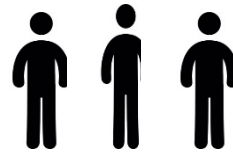
(ISS: valutazione sperimentazioni Fase I)





SPERIMENTAZIONE CLINICA

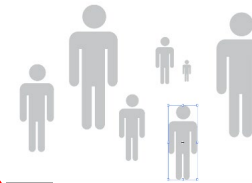
Fase I: sicurezza, dosaggio (efficacia)



10 anni

Proof of concept

Fase II: sicurezza, efficacia



Malattie rare

Fase III: efficacia e sicurezza

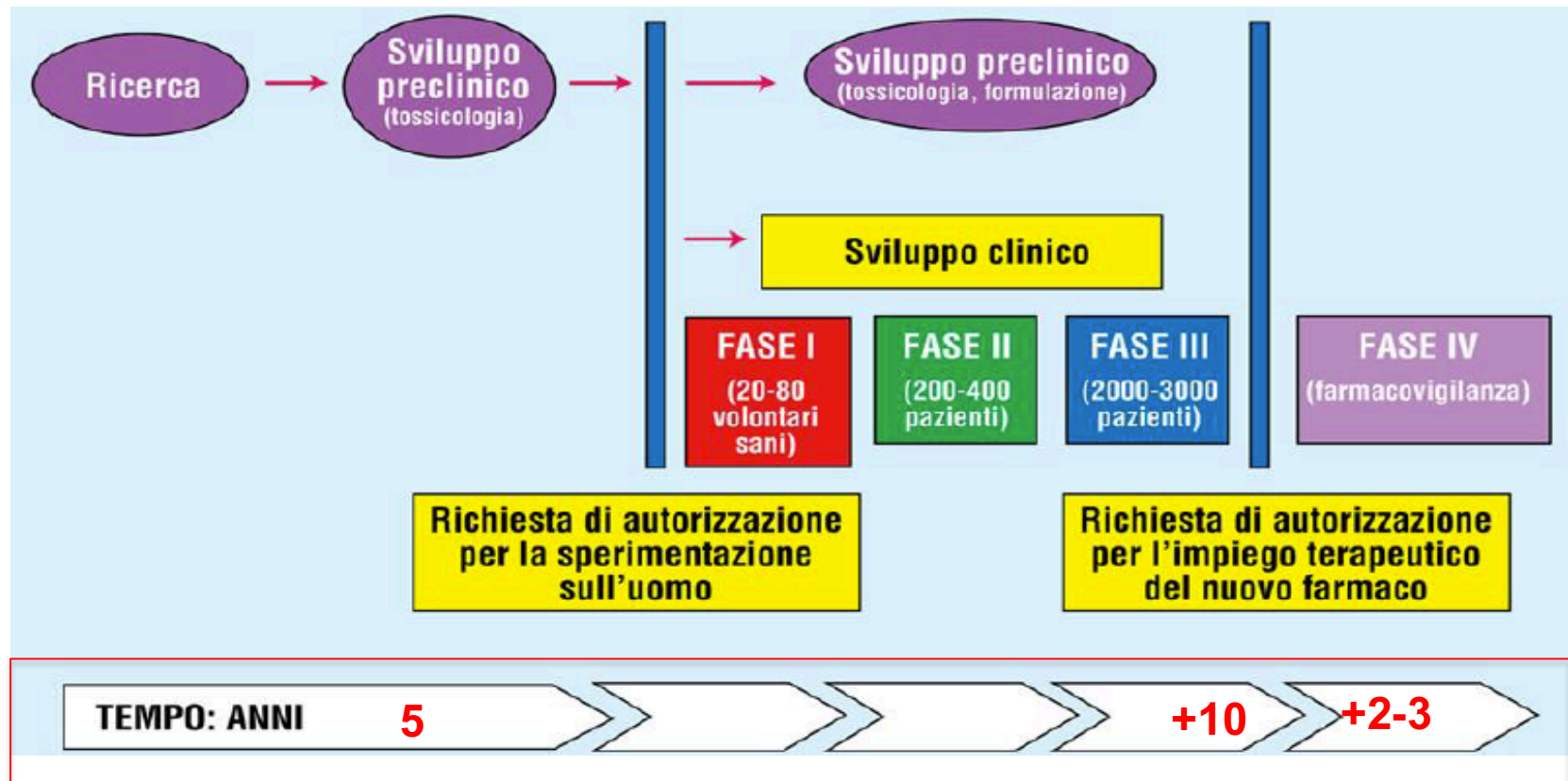


Ricerca su farmaci orfani:
Network multinazionali

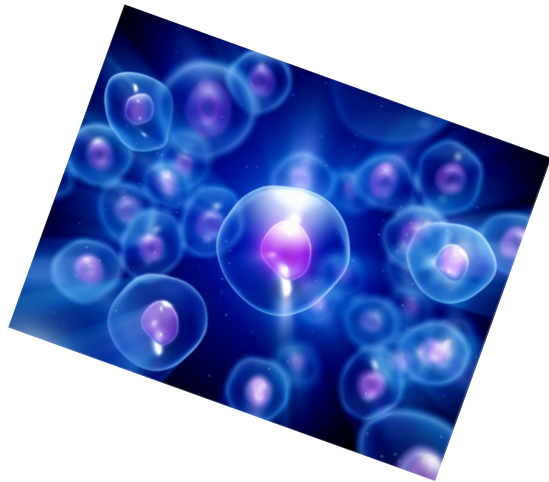


Autorizzazione

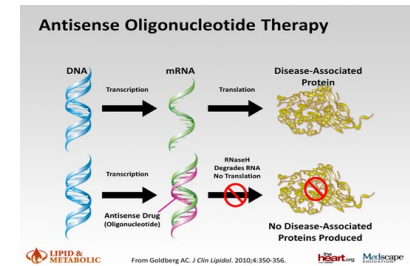
Farmaco orfano:
Approvazione accelerata



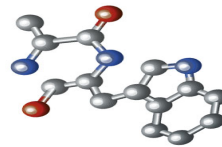
Un «corretto» sviluppo scientifico del farmaco si traduce in tempi ristretti e accesso precoce ai pazienti



Terapia cellulare



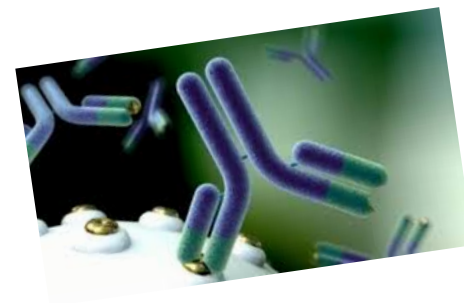
Oligonucleotidi antisense



Terapia genica



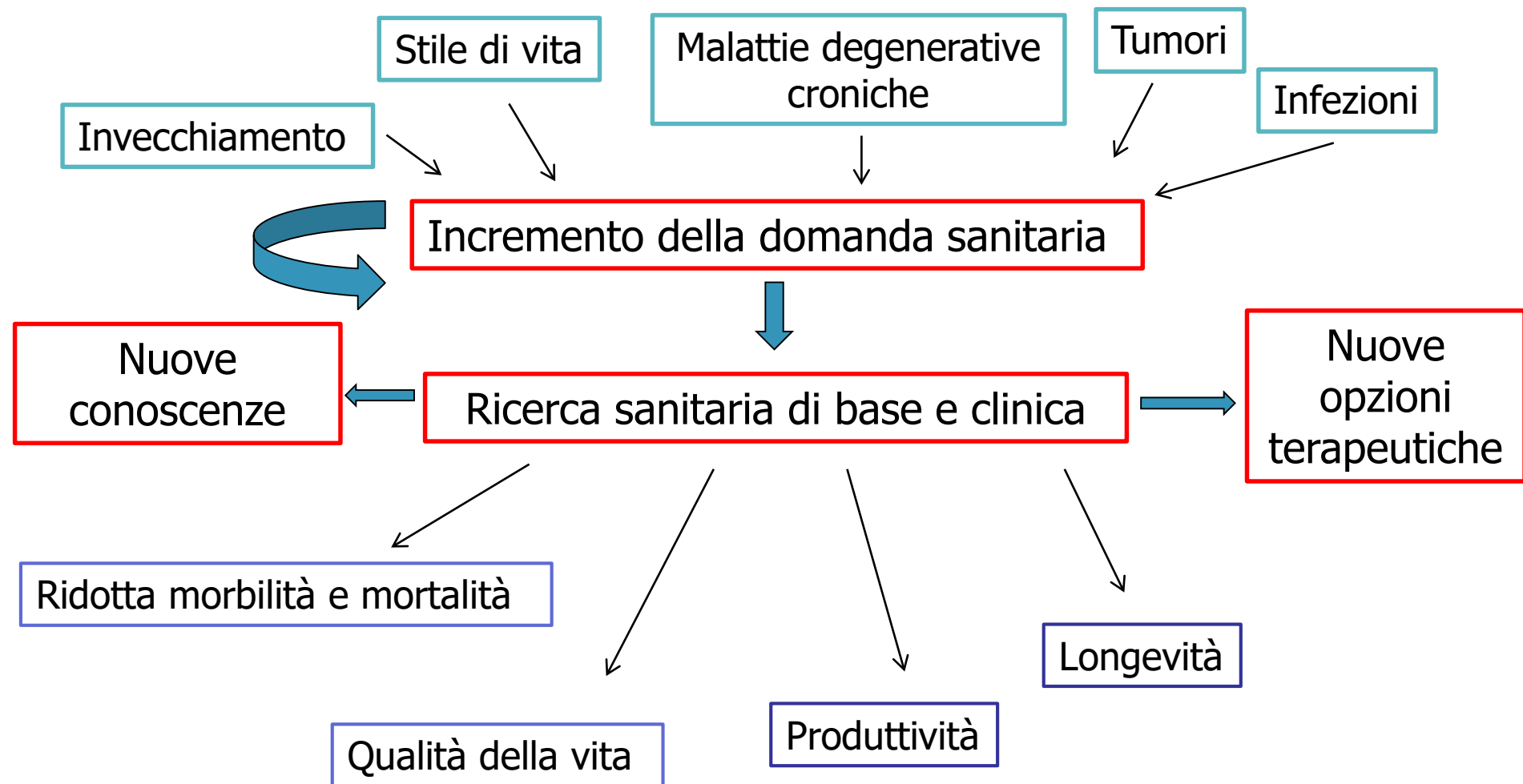
Anticorpi monoclonali



Il valore della ricerca per i soggetti coinvolti

- accesso dei pazienti alle cure migliori in tempi rapidi e gratuitamente
- nuove speranze di cura a chi oggi non ne ha
- miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita
- accesso a terapie innovative
- contributo alla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale liberando risorse dal Fondo Sanitario riutilizzabili in altri ambiti della sanità.

Effetti socioeconomici della ricerca sanitaria



SPERIMENTAZIONE IN ITALIA 2018

714

- Nuove domande di sperimentazione

666

- Sperimentazioni autorizzate

210

- Sperimentazioni su malattie rare

La Sperimentazione
Clinica
dei Medicinali
in Italia
17° Rapporto Nazionale
Anno 2018



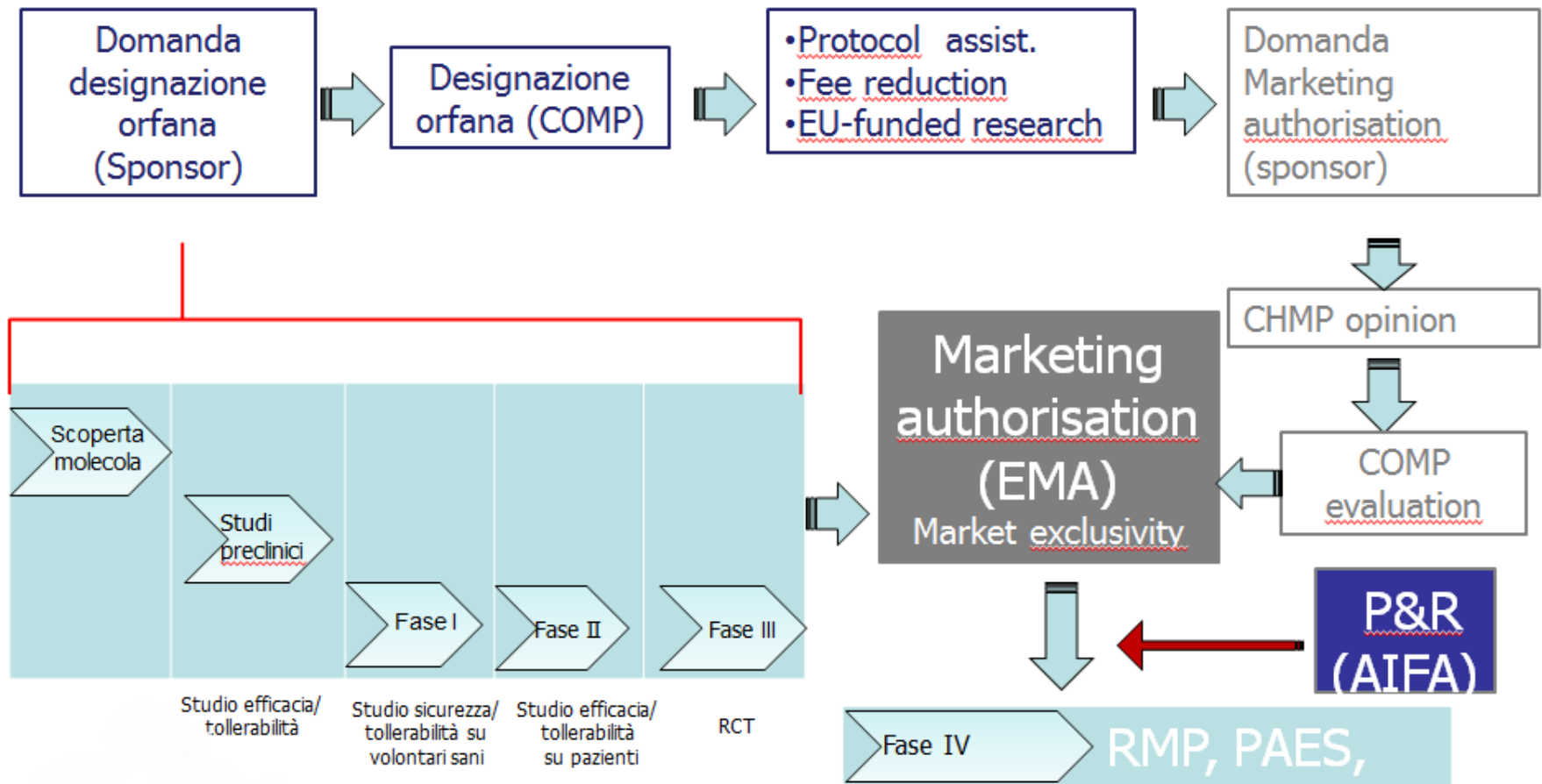
NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

1042 studies found for: recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation, Suspended, Terminated, Unknown status Studies/
Interventional studies/ Hematological neoplasms /Adult

304 studies found for: recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation, Suspended, Terminated, Unknown status Studies/
Interventional studies/ Hematological neoplasms /Child

L'autorizzazione dei farmaci per le malattie rare





- ▶ Classificazione in C(nn) = disponibilità immediata del farmaco?
- ▶ La domanda di prezzo e rimborse per i farmaci orfani può essere presentata subito dopo l'opinione positiva del CHMP, senza attendere la Decisione della Commissione Europea
- ▶ Il D.L. 69/2013, convertito dalla Legge 98/2013, ha ridotto il tempo per la finalizzazione della procedura di prezzo e rimborso a 100 giorni dopo la presentazione della domanda

MA e sperimentazioni cliniche non coprono tutte le esigenze mediche

Malattie rare

Assenza di alternative per malattie gravi

Malattie pericolose per la vita

✓ Uso compassionevole ✓ Fondo AIFA 5% ✓ Hospital Exemption per ATMP

Prodotti medicinali autorizzati non ancora disponibili in Italia

Medicinali sperimentali al di fuori delle sperimentazioni

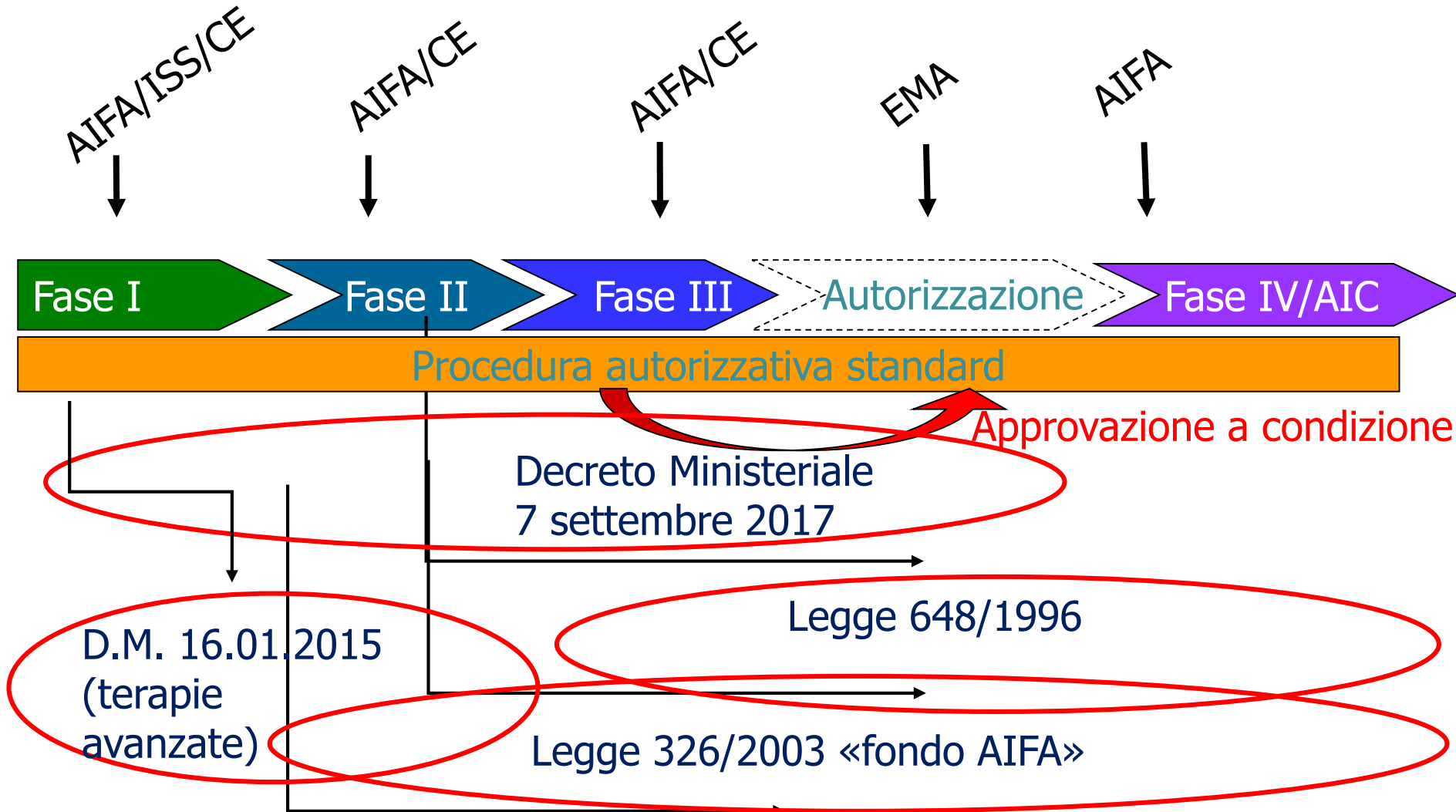
✓ Uso compassionevole ✓ Fondo AIFA 5% ✓ Legge 648/96

Uso nominale *off label*

✓ Legge 94/98

✓ Uso compassionevole ✓ Hospital Exemption per ATMP ✓ Fondo AIFA 5%

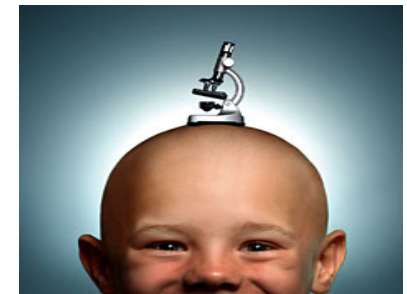
Accesso precoce a farmaci per «unmet need»



Definizione EU: *Intentional therapeutic use of a medicinal product for an indication not included in the SmPC of the authorised product*

Gli accessi precoci a medicinali non autorizzati, pur rappresentando un uso *off label* use, sono una opzione fondamentale per le malattie rare e per le popolazioni di pazienti non sempre incluse nelle sperimentazioni cliniche, così come per tutte le situazioni di «unmet medical need».

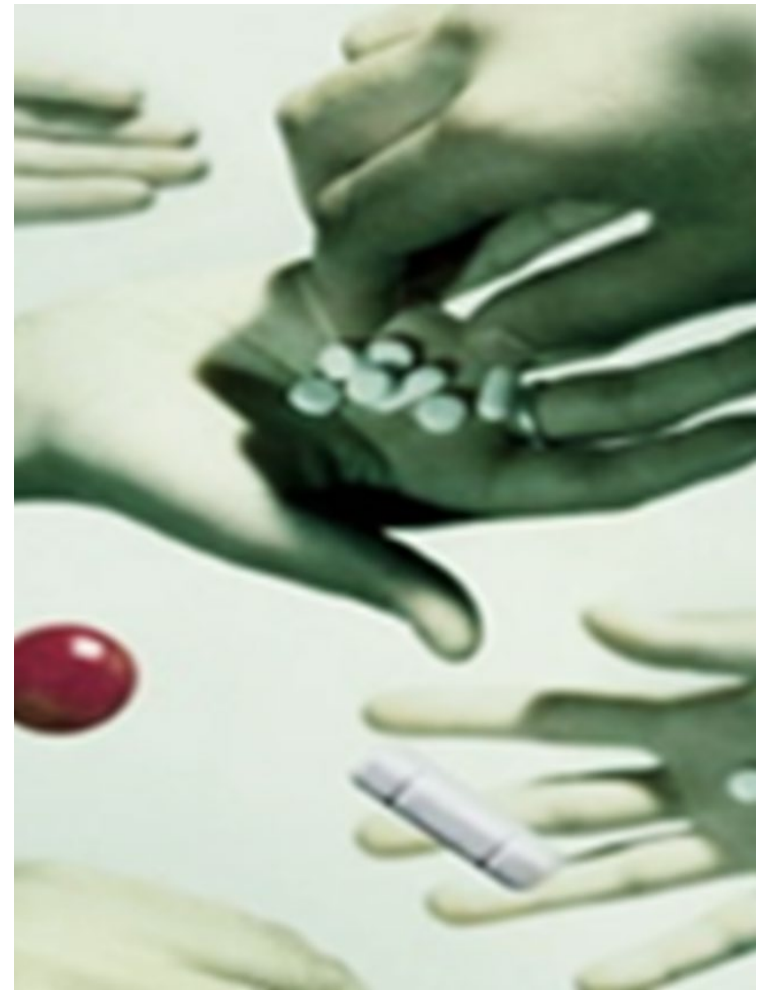
- Come combinare l'uso off label use nell'ambito di schemi di accesso precoce e raccogliere evidenza aggiuntiva per supportare il profilo rischio/beneficio di un nuovo farmaco/indicazione?
- Come bilanciare l'accesso precoce con la quantità limitata di evidenze disponibili?



Usò terapeutico – D.M. 7 settembre 2107

Un farmaco sottoposto a sperimentazione clinica può essere richiesto all'impresa produttrice, al di fuori della sperimentazione clinica, quando non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi o di malattie rare che pongono il paziente in pericolo di vita.

- *Unmet medical need*
- *Garanzia di continuità terapeutica dopo sperimentazioni cliniche*



Uso «terapeutico» – D.M. 7 settembre 2017

Avvio del programma per uso compassionevole di Nivolumab nei pazienti con tumore NSCLC non squamoso in fase avanzata
Comunicato Stampa 444
1125
16/06/2015

Hepatology & Hepatology
Volume 2, No. 6, p427-434, June 2017
Articles
Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir, with or without dasabuvir, plus ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection with cirrhosis (ABACUS): a prospective observational study
762
Dr Salvatore Petta, MD, Prof Marco Marzoni, MD, Pierluigi Russo, MD, Alessio Aghemo, MD, Alfredo Alberti, MD, Antonio Ascione, MD, Andrea Antinori, MD, Raffaele Bruno, MD, Prof Savino Bruno, MD, Antonio Chirrianni, PhD, Prof Giovanni Battista Gaeta, MD, Edoardo G Giannini, MD, Prof Manuela Merli, MD, Vincenzo Messina, MD, Simona Montilla, PhD, Prof Carlo Federico Perno, MD, Massimo Puoti, MD, Giovanni Raimondo, MD, Maria Rendina, MD, Prof Francesca Ceccherini Silberstein, PhD, Prof Erica Villa, MD, Anna Linda Zignego, MD, Prof Luca Pani, MD, Prof Antonio Craxi, MD on behalf of the ABACUS study group, the AIFA team!



selumetinib: 1

The Italian Compassionate use of Sofosbuvir (ITACOPS) in patients with HCV-related cirrhosis waitlisted for liver transplantation: virological and clinical outcomes from a national real-life experience.: LB-26
420+224 (...217 notifiche)

strimvelis
dinutuximab
blinatumomab : 91

Legge n. 648/96

I farmaci sono rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale, dopo approvazione da parte di AIFA.

Quando non ci sono alternative valide

- Farmaci innovativi autorizzati in altri paesi, ma non in Italia;
- Farmaci sperimentali non autorizzati;
- Farmaci autorizzati, per indicazioni differenti da quelle autorizzate

Quando c'è una valida alternativa (art. 3 Legge n. 79/2014)

Farmaci da impiegare per una indicazione differente da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e supportata da evidenze scientifiche nazionali ed internazionali e sia basata su criteri di economicità e appropriatezza d'uso.

Legge n. 326/2003

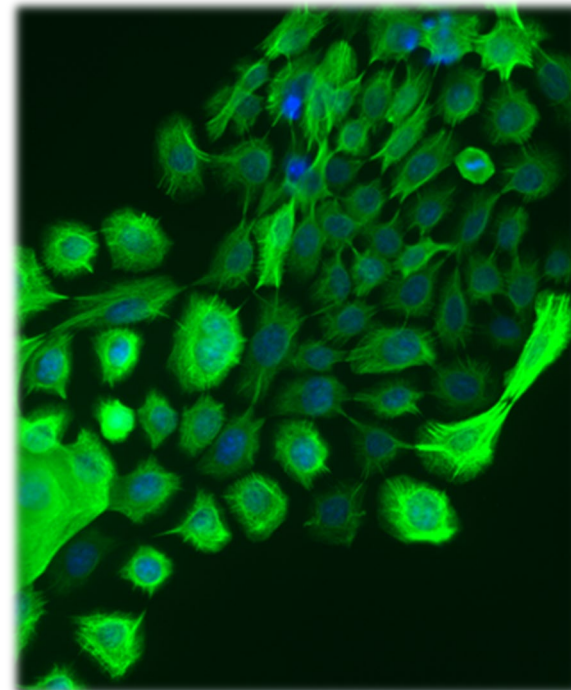
Fondo nazionale istituito presso l'AIFA, costituito in base a contributi delle aziende farmaceutiche equivalenti al 5% della spesa totale in attività promozionali

Dal 2018 oltre 0% delle richieste in ambito onco-ematologico – criticità legate alla sostenibilità del fondo

- 50% del Fondo: per l'uso di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e per l'uso di farmaci che rappresentano una speranza di cura per particolari e gravi patologie, in attesa della commercializzazione.
- 50%: Ricerca sui farmaci e, in particolare, studi comparativi volti a dimostrare il valore terapeutico aggiunto, studi su farmaci orfani, studi di appropriatezza della somministrazione e informazione sui farmaci.

Uso non ripetitivo di terapia avanzata - D.M. 16.01.2015

- ▶ Accesso ai medicinali di terapia cellulare, genica o di ingegneria tissutale al di fuori delle sperimentazioni e dei programmi di uso compassionevole
- ▶ Produzione non routinaria, in accordo alle GMP, per uso nominale in base ad una richiesta da parte del medico
- ▶ **Produzione e somministrazione in Italia**
- ▶ **Produzione e somministrazione autorizzati da AIFA in via preventiva**
- ▶ Richiesta del medico
- ▶ Somministrazione in ospedale, sotto la diretta responsabilità del medico
- ▶ Monitoraggio di efficacia ed eventi avversi 30 giorni dopo ciascuna somministrazione «*Hospital exemption*»



Regolamento (EC) 1394/2007, art. 28

Legge 94/1998

- Sotto la diretta responsabilità del medico, dopo l'acquisizione del consenso informato e su base nominale
- Uso del farmaco in base alle evidenze pubblicate e studi di fase II nella stessa indicazione
- Applicabile se il medico ritiene che il paziente non possa essere trattato con farmaci autorizzati per la stessa indicazione
- N.B.: no unmet medical need!
- **No approvazione da parte dell'AIFA**
- **No rimborso da parte del SSN (costi direttamente a carico del paziente o dell'ospedale)**

Criticità degli accessi precoci



Valore relativo dei dati preliminari

22 CASE
STUDIES
WHERE PHASE
2 AND PHASE 3
TRIALS HAD
DIVERGENT
RESULTS

January 2017

Evidenze negative nelle fasi successive di sviluppo



Applicazione forzata del concetto di unmet medical need e uso compassionevole

I numeri della ricerca 2017



- R&D, costi 2016: 156,7 miliardi USD – aumento del 5,6% vs. 2015
- Costi di sviluppo per una nuova molecola: 2,4 miliardi USD nel 2014, 5,1 miliardi USD in 2016 (media 2,5 miliardi)

Fonte: EvaluatePharma

Costo medio dei farmaci oncologici – Italia

- 1995-1999: 3853 €
- 2010-2014: 44.900 €

Numero di progetti nella pipeline globale: 14.000 nuovi farmaci, dei quali 7000 nella fase di sviluppo clinico

Fonte: Indicatori farmaceutici 2017 – Farminindustria (Pharmaproject PhRMA)

Nuovo ruolo del Paziente



Coinvolgimento attivo dei pazienti nella definizione del disegno del trial ed individuazione endpoint

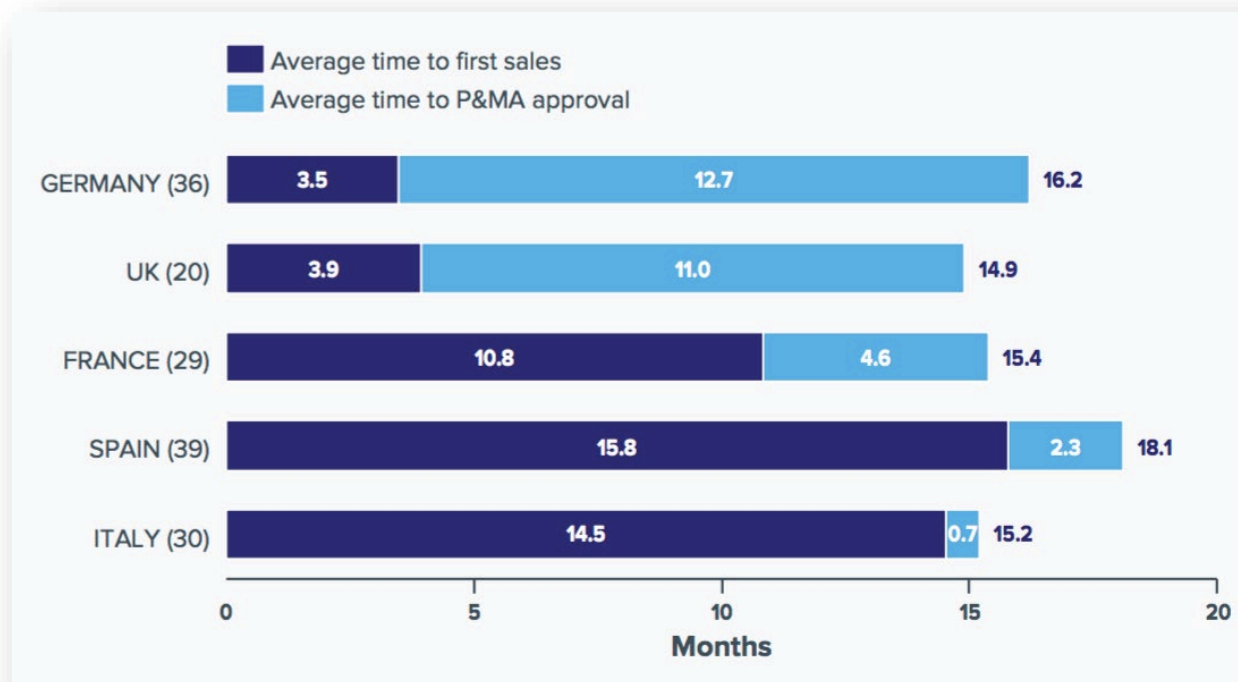
Supporto competente nell'individuazione delle aree di potenziale sviluppo per la ricerca (profit e indipendente)

Partecipazione nell'assessment quale percorso di empowerment e ampliamento delle conoscenze

Patient's reported outcome



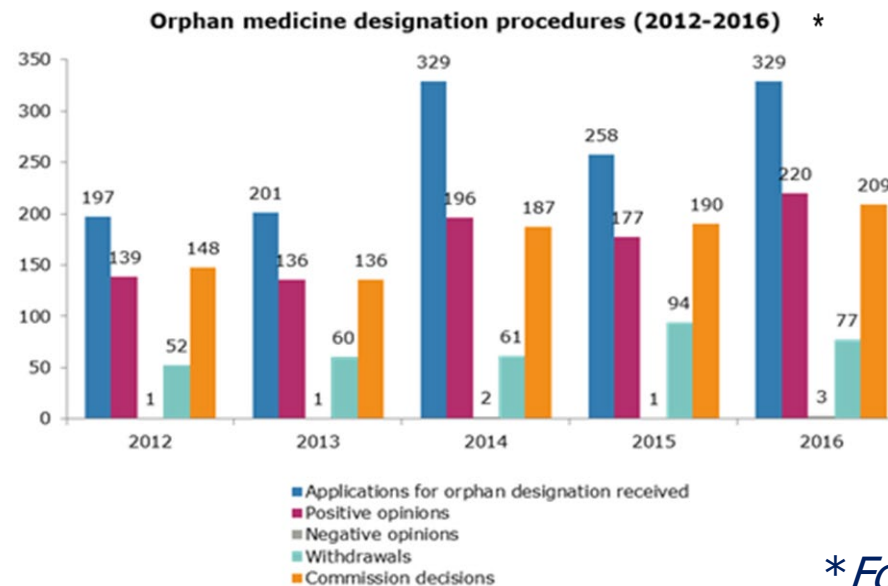
Accesso alle cure e sostenibilità



La sostenibilità del SSN è una condizione essenziale per garantire un rapido accesso ai nuovi farmaci ad alto costo a tutti coloro che ne possono trarre un reale vantaggio.

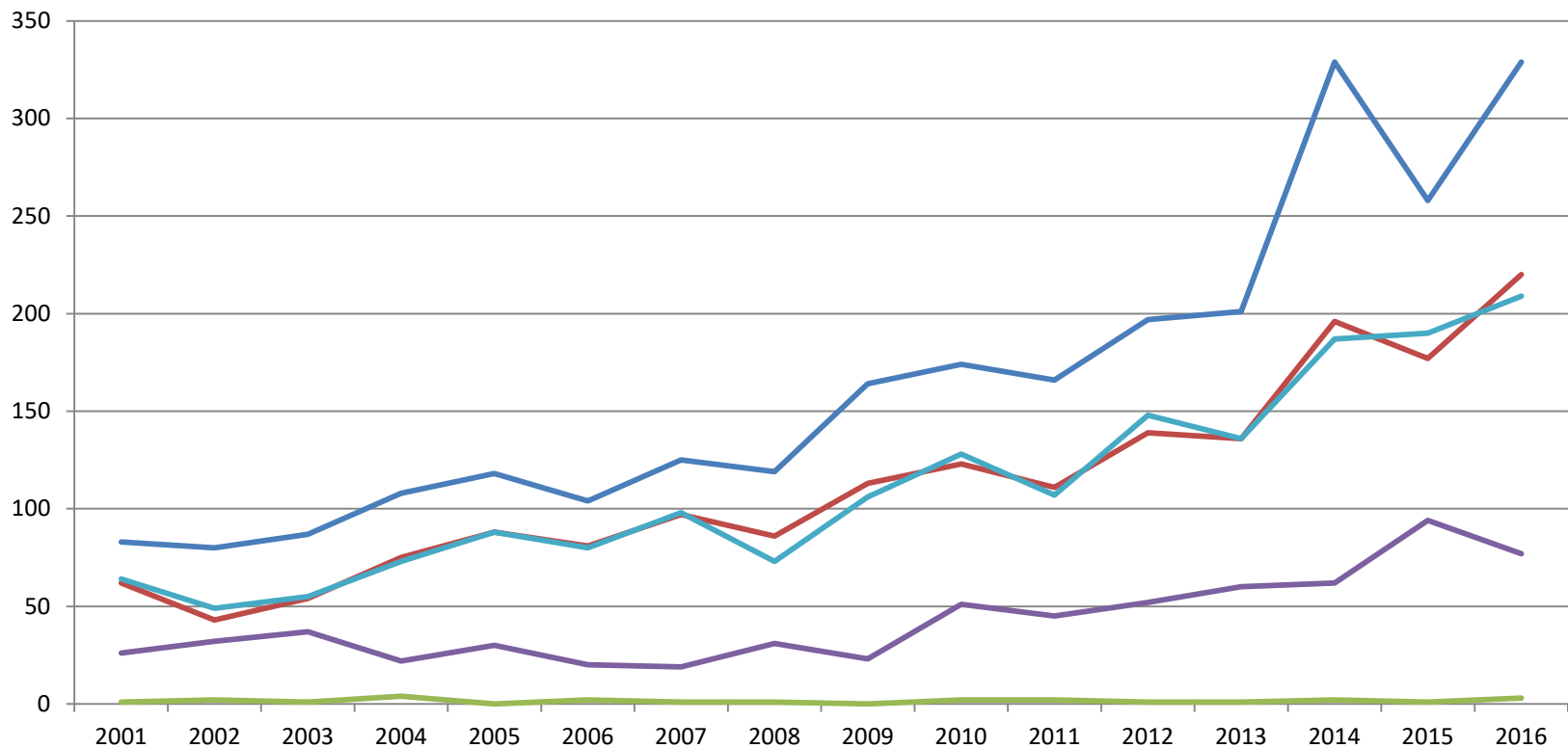
I farmaci per le malattie rare

- 1825 designazioni di farmaco orfano (209 nel 2016)
- 129 farmaci autorizzati in Europa
- 71 farmaci autorizzati in Italia
- 68 farmaci rimborsati in Italia
- **560 farmaci in sperimentazione**



* *Fonte: EMA*

Orphan Applications - Dati 2000-2016



— submitted
— positive opinions

Cosa determina il prezzo di un farmaco?

I fattori determinanti sono:

- Costi di sviluppo (ricerca e sviluppo) dei nuovi prodotti
- Diritti intellettuali (brevetto, esclusività di mercato per i farmaci orfani) per stimolare ulteriormente l'innovazione
- Costi per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio
- Costi di commercializzazione e distribuzione
- Compensazione per i 'fallimenti', cioè i medicinali che non arriveranno ad essere commercializzati
- Costi di fusion e acquisizioni aziendali
- Ritorno economic per gli investitori

Come definiamo prezzo dei farmaci?

- ✓ Il valore è determinato in base a valutazioni tecniche dell'impatto del farmaco sulla salute: Health technology assessment (HTA)
- ✓ L'HTA presentata dalle aziende è valutata dall'AIFA considerando tutto l'insieme dell'impatto terapeutico ed economico del farmaco: efficacia clinica per il paziente, valore aggiunto clinico-terapeutico, rilevanza e gravità della patologia, riduzione di altre voci di costo
- ✓ Valutazioni costo/efficacia → benefici clinici
- ✓ Valutazioni costo/utilità tenendo conto del beneficio clinico che incorpori anche stima della qualità della vita dei pazienti (Quality Adjusted Life Years - QALYs)

L'innovazione dei nuovi farmaci è sostenibile?

- Nuovi farmaci innovative: saranno in media 40-45 all'anno nei prossimi 5 anni
- Farmaci sempre più mirati per piccole popolazioni
- In oncologia >20 tipi di tumori trattati con nuovi farmaci negli ultimi 5 anni, e più di 600 ad un livello avanzato di sviluppo
- La spesa per i farmaci innovativi oggi è il 39% del totale in EU, il 43% in Italia.

Dal 2010 è cresciuta del 12% in EU, e del 26 % in Italia

- Costo medio annuo delle nuove terapie in Italia:
 - 3850 Euro nel 1995-99
 - 44.900 Euro nel 2010-2014
- Ci si aspetta da 70.000 a 100.000 nuovi farmaci nel 2020

(Dati IMS Malta May 2017- Dati OSMED)

Sfida della sostenibilità

- Innovazione nella Bioscienza = fattore determinante per la salute, crescita economica, progresso sociale, e competitività
- L'innovazione deve essere sostenibile, accessibile ed equa
- Spesa pubblica per sostenere la componente farmaceutica: cresce più del PIL a causa della innovazione e dell'invecchiamento popolazione
- Farmaci innovativi: definiti tali solo se c'è un reale valore aggiunto dal punto di vista terapeutico

In conclusione

- ❏ Conciliare la promozione della ricerca e la valorizzazione dell'innovazione con l'accesso ai nuovi farmaci e la sostenibilità del sistema deve essere una priorità per il nostro SSN.
- ❏ Obiettivo di AIFA è fare in modo che ogni paziente riceva la terapia più mirata, basata sui criteri sostenuti dalla Comunità scientifica internazionale e garantendo che il farmaco sia il più appropriato, in termini di rapporto costo-beneficio e in relazione alla patologia.
- ❏ AIFA affronta il percorso della nuova governance del farmaco, nella consapevolezza che l'innovazione sia la sfida del futuro.



Grazie!

Email: s.petraglia@aifa.gov.it



www.aifa.gov.it

