

1° Rapporto di OSSERVATORIO FARMACI ORFANI

28 Novembre 2017, Roma

Innovazione e farmaci orfani: la sfida futura.

Mario Melazzini

m.melazzini@aifa.gov.it

@mmelazzini



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

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
INTERESSI DIRETTI:				
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
INTERESSI INDIRETTI:				
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

* **Eleonora Agricola**, 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 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

La Costituzione della Repubblica Italiana

Art. 32.

La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.

Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

Legge n. 833 del 23 dicembre 1978 istituisce il “Servizio Sanitario Nazionale”: tutela la salute dei cittadini, garantisce, a partire dagli indigenti, l’accesso alle cure primarie anche tramite la dispensazione di **farmaci essenziali**.

AIFA: tutela della Salute attraverso I farmaci; garantire unitarietà ed omogenità del sistema farmaceutico; favorire l’equilibrio economico della spesa farmaceutica



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Il contesto

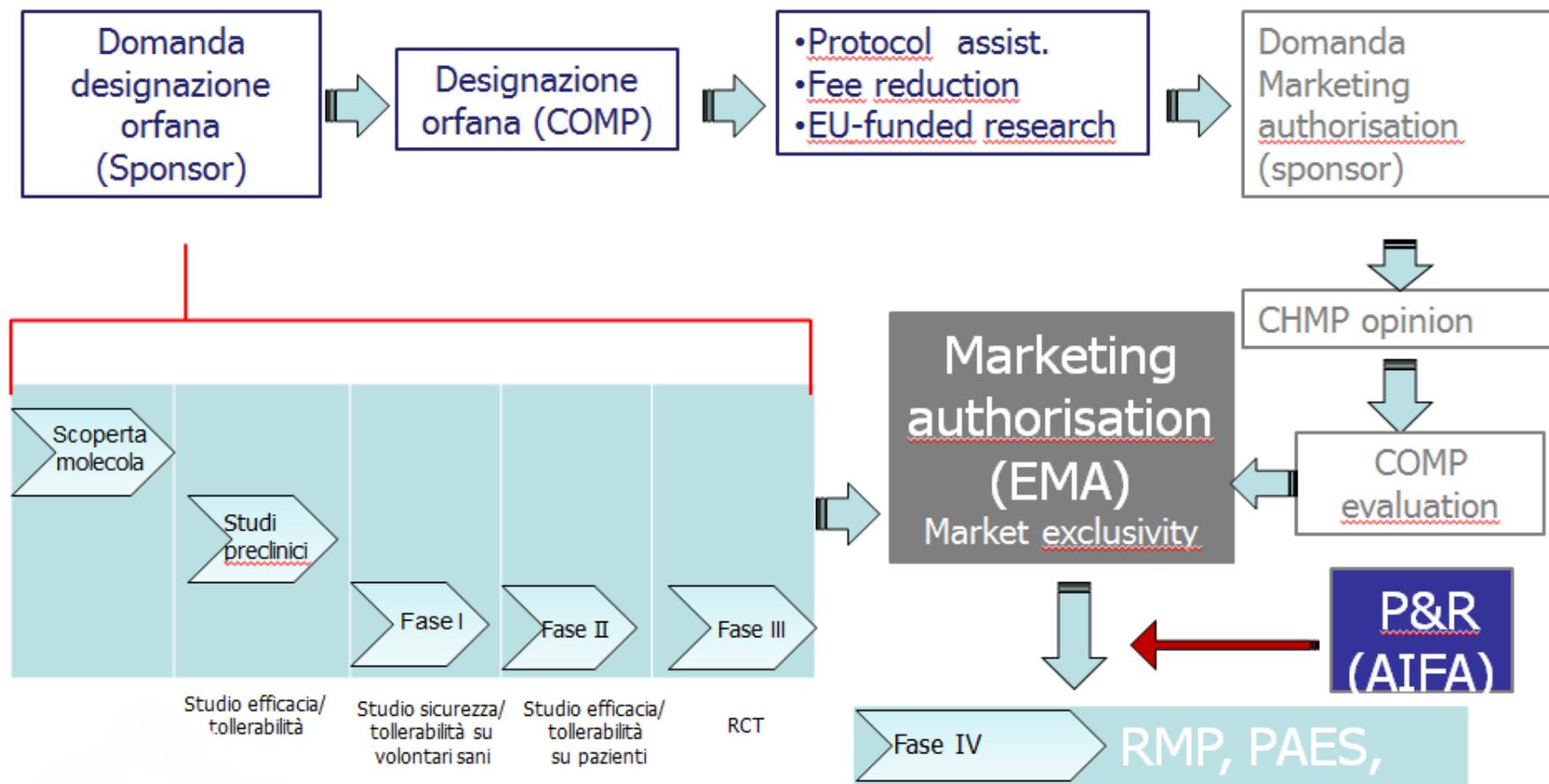
- **Autorizzazione farmaci orfani:** procedura centralizzata (EMA)
- **Ricerca e sviluppo:** ricerca indipendente
- **Innovazione:** valorizzazione, flessibilità regolatoria, nuova governance
- **Obiettivo:** terapia mirata nel rispetto della sicurezza, efficacia e qualità
- **Garanzia** per i pazienti di un **accesso rapido ai nuovi farmaci, garantendo** e la **sostenibilità economica e la “governance”** del sistema in un contesto caratterizzato da nuovi farmaci ad alto costo.



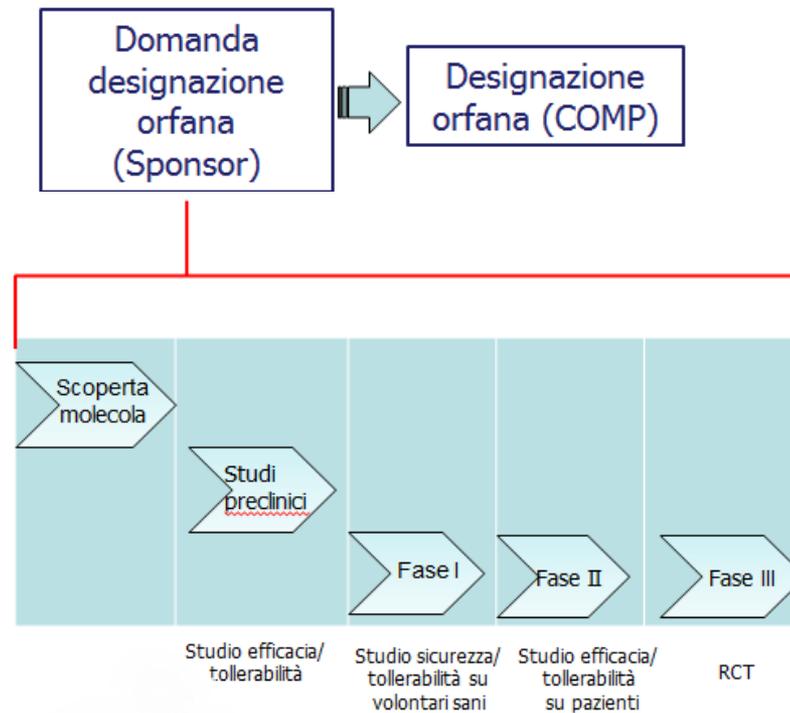
Farmaco orfano

- *destinato alla **diagnosi**, alla **profilassi** o alla **terapia** di un'affezione che comporta una **minaccia per la vita o la debilitazione cronica** e che colpisce non più di **5/10.000** nella Comunità nel momento in cui è presentata la domanda*
- *destinato alla **diagnosi**, alla **profilassi** o alla **terapia** nella Comunità di una affezione che comporta una **minaccia per la vita**, di un'affezione seriamente debilitante, o di **un'affezione grave e cronica**, e che è **poco probabile** che, **in mancanza di incentivi**, la **commercializzazione** di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificarne l'investimento necessario*

L'autorizzazione dei farmaci per le malattie rare



Sperimentazione clinica



Sperimentazioni in malattie rare per fase

SC autorizzate nel 2016: 660 di cui 164 (24,8%) in malattie rare

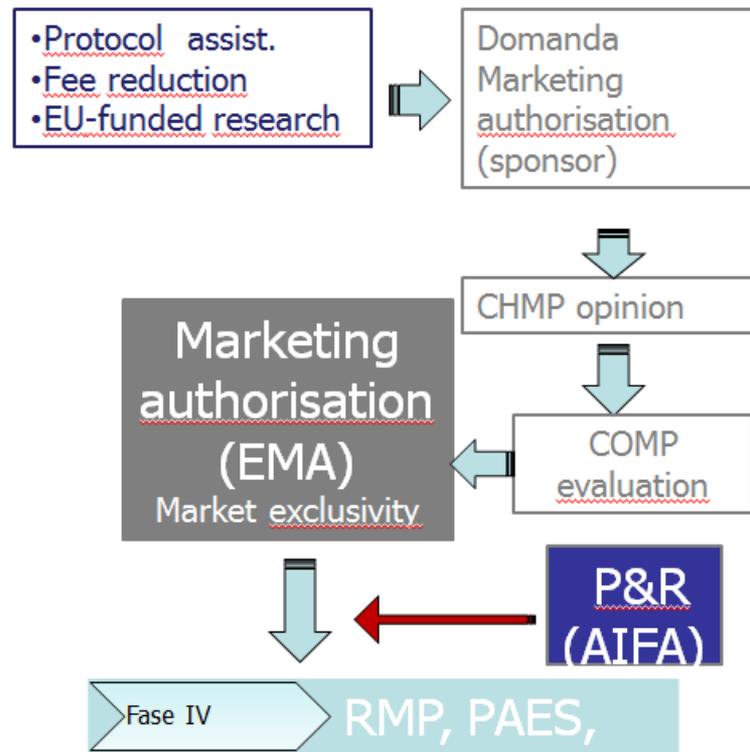
Fase	2016		
	SC	% su SC in malattie rare	% su SC autorizzate per fase
Fase III	71	43,3	25,4
Fase II	66	40,2	27,4
Fase I	22	13,4	34,9
Fase IV	5	3,0	6,8
Totale	164	100,0	



Sperimentazioni in malattie rare per Promotore profit / no profit, nazionali e internazionali
 SC autorizzate nel 2016: 660 di cui 164 (24,8%) in malattie rare

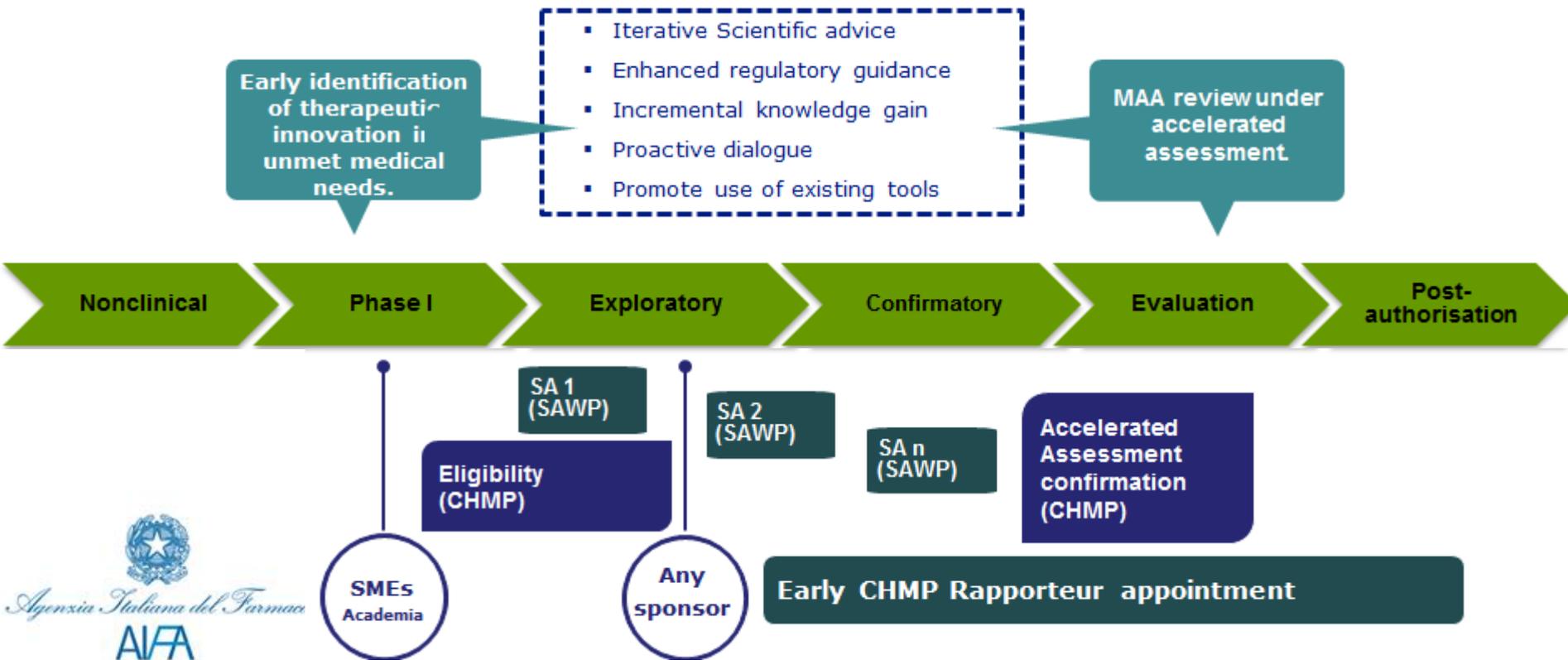
Tipo Promotore	Nazionali		Internazionali		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
Profit	1	5,6	137	93,8	138	84,1
No profit	17	94,4	9	6,2	26	15,9
Totale	18	11,0	146	89,0	164	100,0

Autorizzazione e accesso ai farmaci orfani

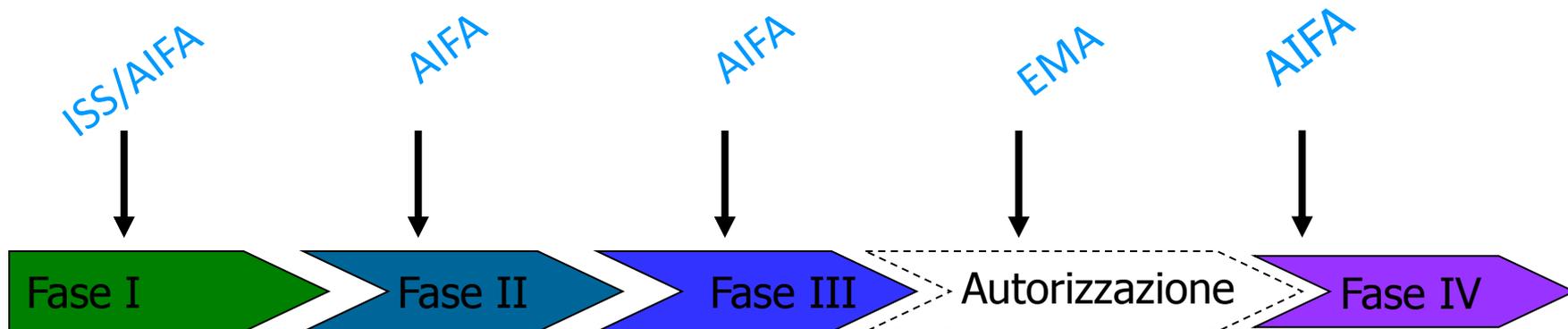


PRIME & Early Access

- Supportare lo sviluppo, nei casi di unmet medical needs
- Sostenere accesso al farmaco
- Supportare e accelerare processi autorizzativi
- Agevolazioni economiche per uso strumenti regolatori



Ulteriori canali di accesso ai farmaci orfani in Italia



D.M. 8 maggio 2003

Legge 648/1996

Legge 326/2003 fondo AIFA

Conditional approval
(Reg. 507/2006)



Il fondo del 5%

(Art. 48, Legge 326/2003)

Farmaci orfani che rappresentano una speranza di cura, in attesa di commercializzazione



Nuovi Farmaci Orfani



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Farmaci orfani in valutazione da parte di EMA

26 October 2017
EMA/716196/2017
Information Management Division

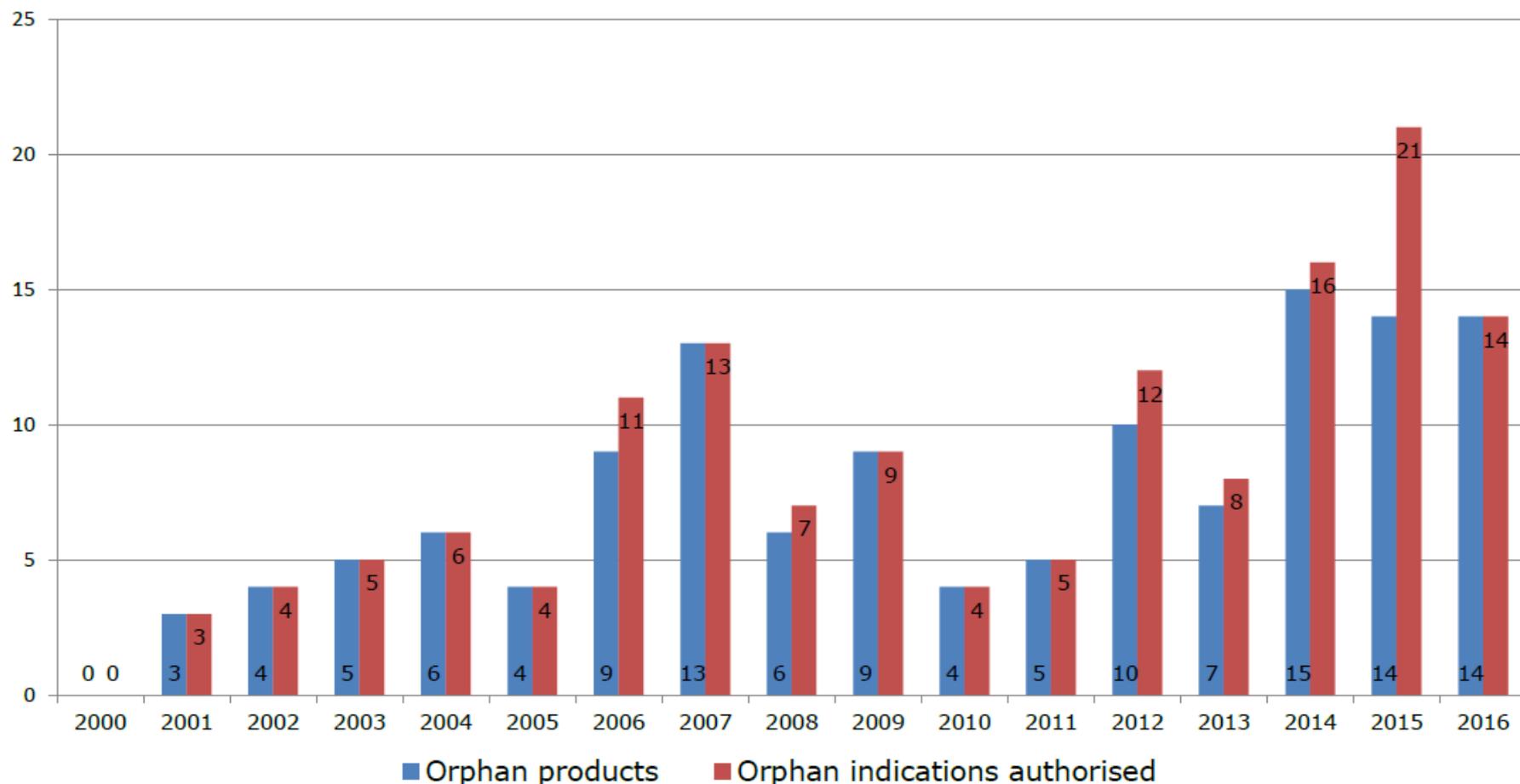
Principio attivo	Area terapeutica	ATC
Axicabtagene	Antineoplastico	L
Masitinib (mesilato)	Antineoplastico	
Paclitaxel	Antineoplastico	
Pacritinib (citrato)	Antineoplastico	
Plitidepsin	Antineoplastico	
Rucaparib	Antineoplastico	
Viable T-cells	Antineoplastico e immunomodulante	
Entolimod	Immunostimolante	
Ropeginterferon alfa2b	Immunostimolante	
Cell. adulte mesenchimali allogeneiche umane estratte da tes. adiposo	Immunsoppressore	
Budesonide	Antiinfiammatorio- Intestinale	H
Burosumab	Disturbi tes. osseo	M
Eteplirsen	Disturbi sist. muscolare	
Mexiletine hcl	Disturbi sist. muscolare	
Caplacizumab	Antitrombotico	B
Damoctocog alfa pegol	Antiemorragico	
Vonicog alfa	Antiemorragico	
Glibenclamide	Apparato digerente/ metabolismo	A
Letermovir	Apparato digerente/ metabolismo	
Metreleptin	Apparato digerente/ metabolismo	
Sodio benzoato	Apparato digerente/ metabolismo	
Velmanase alfa	Apparato digerente/ metabolismo	
Vestronidase alfa	Apparato digerente/ metabolismo	
Tezacaftor/ivacaftor	Sist. respiratorio	R
Volanesorsen	Agente sui lipidi	C
Voretigene neparvovec	Oftalmologico	S



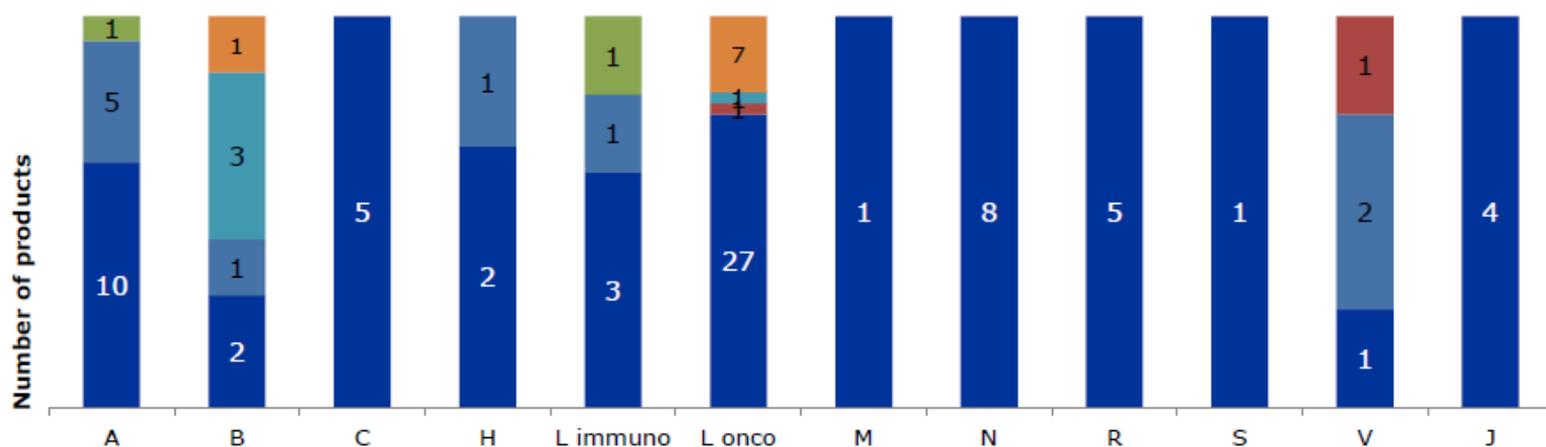
Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

EMA: Farmaci orfani approvati



EMA: Farmaci orfani approvati per tipo di prodotto (escluso estensioni di indicazioni)



■ Chemical
 ■ Protein
 ■ Cell therapy
 ■ Genetherapy
 ■ Biological
 ■ Antibody

Therapeutic area

A - alimentary tract & metabolism

H - systemic hormonal preparations

M & N - musculoskeletal & nervous system

V - various

B - blood & blood forming organs

L - antineoplastic agents

R - respiratory system

J & P - antiinfectives & antiparasitic

C - cardiovascular system

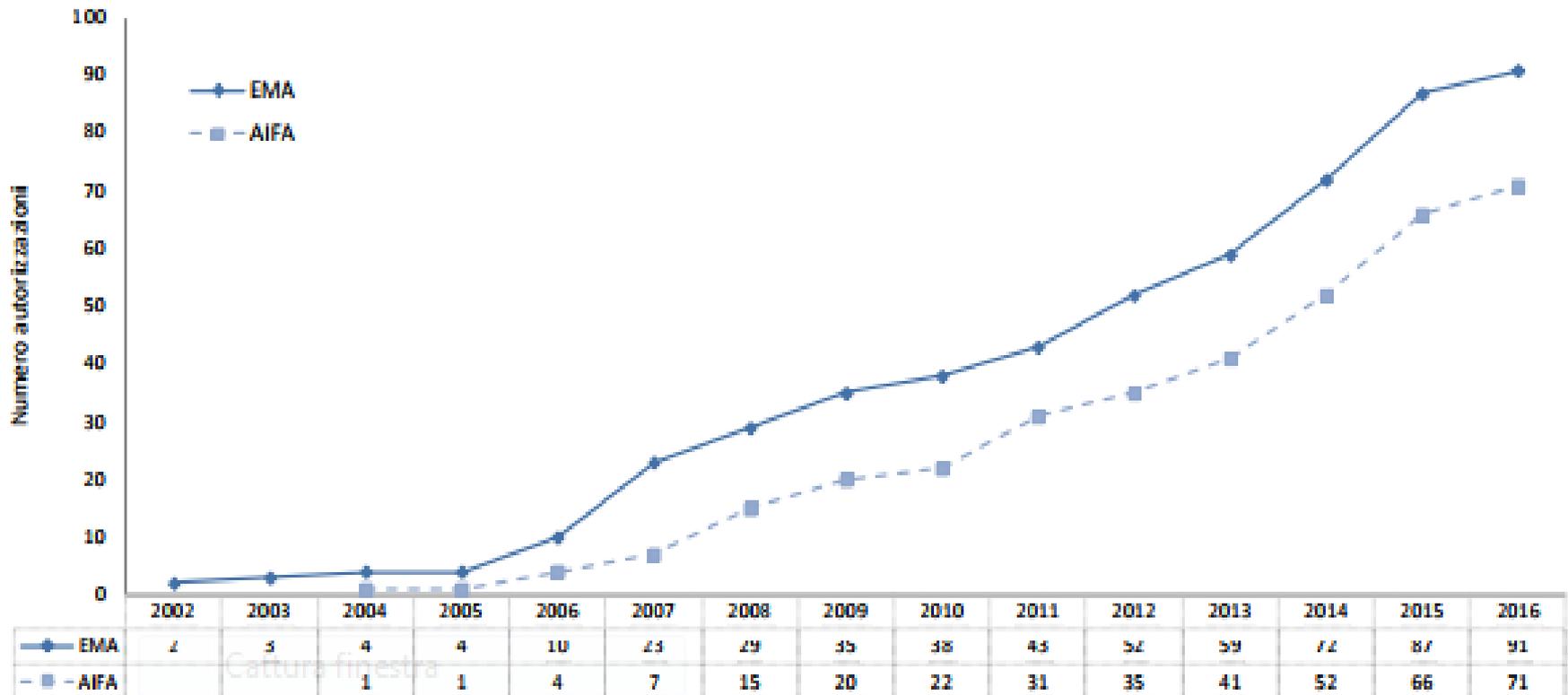
L - immunomodulating agents

S - Sensory Organs

95 authorisations including 4 withdrawals from the register of medicinal products human use

AIFA: Farmaci orfani

Confronto farmaci autorizzati EMA ed approvati AIFA (dati 2002-2016)



Farmaci orfani in negoziazione da parte di AIFA

Periodo gennaio - novembre 2017

*negoziata iniziata nel 2016

	Farmaco	Principio Attivo
1	Bavencio	avelumab
2	Acido chenodesossicolico leadiant	acido chenodesossicolico
3	Besponsa	inotuzumab ozogamicin
4	Cystadrops	cisteamina cloridrato
5	Oxervate	cenegermin
6	Zalmoxis*	linfociti t allogenici geneticamente modificati
7	Siklos	idrossicarbamide
8	Spinraza	nusinersen
9	Onivyde*	irinotecan
10	Ledaga	clormetina
11	Brineura	cerliponase alfa
12	Ravicti	glicerolo fenilbutirrato
13	Revestive*	teduglutide
14	Rydapt	midostaurina
15	Dinutuximab beta EUSA	dinutuximab beta
16	Zejula	niraparib
17	Natpar	ormone paratiroideo
18	Xermelo	telotristat etiprate

Ricerca e sviluppo



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

I fondi europei per le malattie rare

- Horizon 2020 è il più grande programma di finanziamento della ricerca e dell'innovazione dell'Unione europea, attivo dal 2014 al 2020.
- La Commissione europea fornirà finanziamenti per studi clinici sulle sostanze che hanno ricevuto una designazione di farmaco orfano da parte della Commissione europea sulla base di una raccomandazione della COMP.
- ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases: programma internazionale che promuove la ricerca sulle malattie rare attraverso un approccio interdisciplinare e cooperativo all'interno dell'UE. Il Ministero della Salute e ISS ne sono partners.



Bando di Ricerca Indipendente AIFA-2016

N° protocolli presentati	343
Malattie Rare	135
Popolazioni fragili	160
Medicina di genere	48

Sono stati finanziati 40 studi, di cui 23 progetti dedicati alle **Malattie rare**

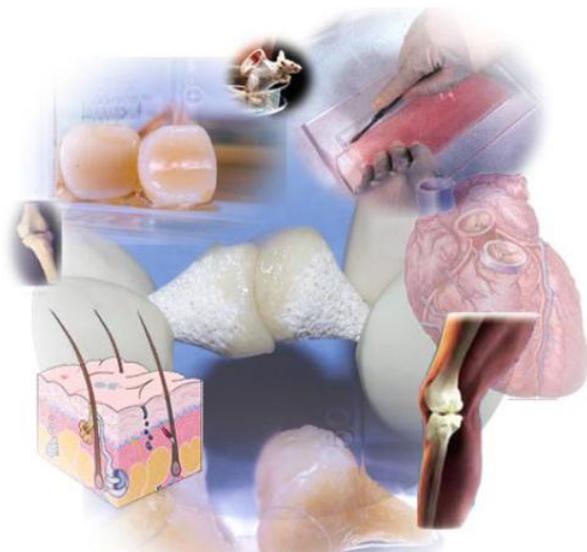


Innovazione



Terapie avanzate: nuove speranze per la cura di malattie rare?

Regolamento
n. 1394/2007 CE



Terapia cellulare

Terapia genica

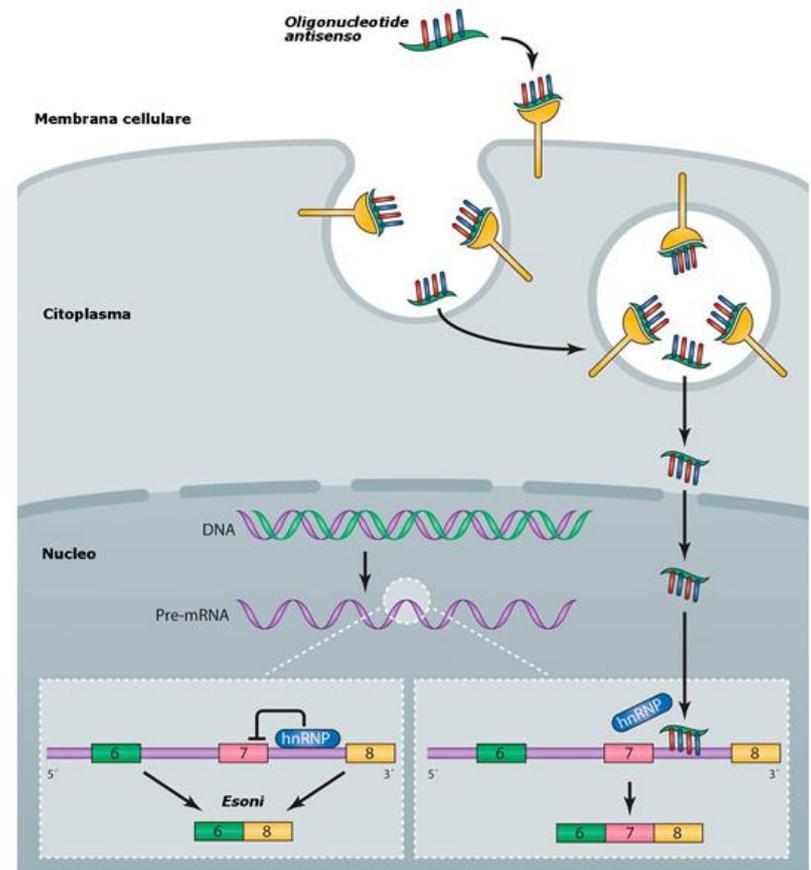
Ingegneria tissutale



Atrofia Spinale Muscolare (SMA)

Spinraza® (nusinersen)

- Farmaco orfano EMA nel 2012; programma di valutazione accelerata e approvato in **EU** giugno 2017
- In Italia rimborsato dal 28/09/2017 per SMA 5q.
- **Registro di monitoraggio web-based**



Terapia Genica per la SMA di tipo 1

Singola somministrazione endovenosa del vettore adenovirale non replicante (scAAV9 [self-complementary adeno-associated viral serotype 9]) che trasporta la normale sequenza umana del gene SMN1, la cui delezione/mutazione causa la malattia neurodegenerativa

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 2, 2017

VOL. 377 NO. 18

Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy

J.R. Mendell, S. Al-Zaidy, R. Shell, W.D. Arnold, L.R. Rodino-Klapac, T.W. Prior, L. Lowes, L. Alfano, K. Berry, K. Church, J.T. Kissel, S. Nagendran, J. L'Italien, D.M. Sproule, C. Wells, J.A. Cardenas, M.D. Heitzer, A. Kaspar, S. Corcoran, L. Braun, S. Likhite, C. Miranda, K. Meyer, K.D. Foust, A.H.M. Burghes, and B.K. Kaspar

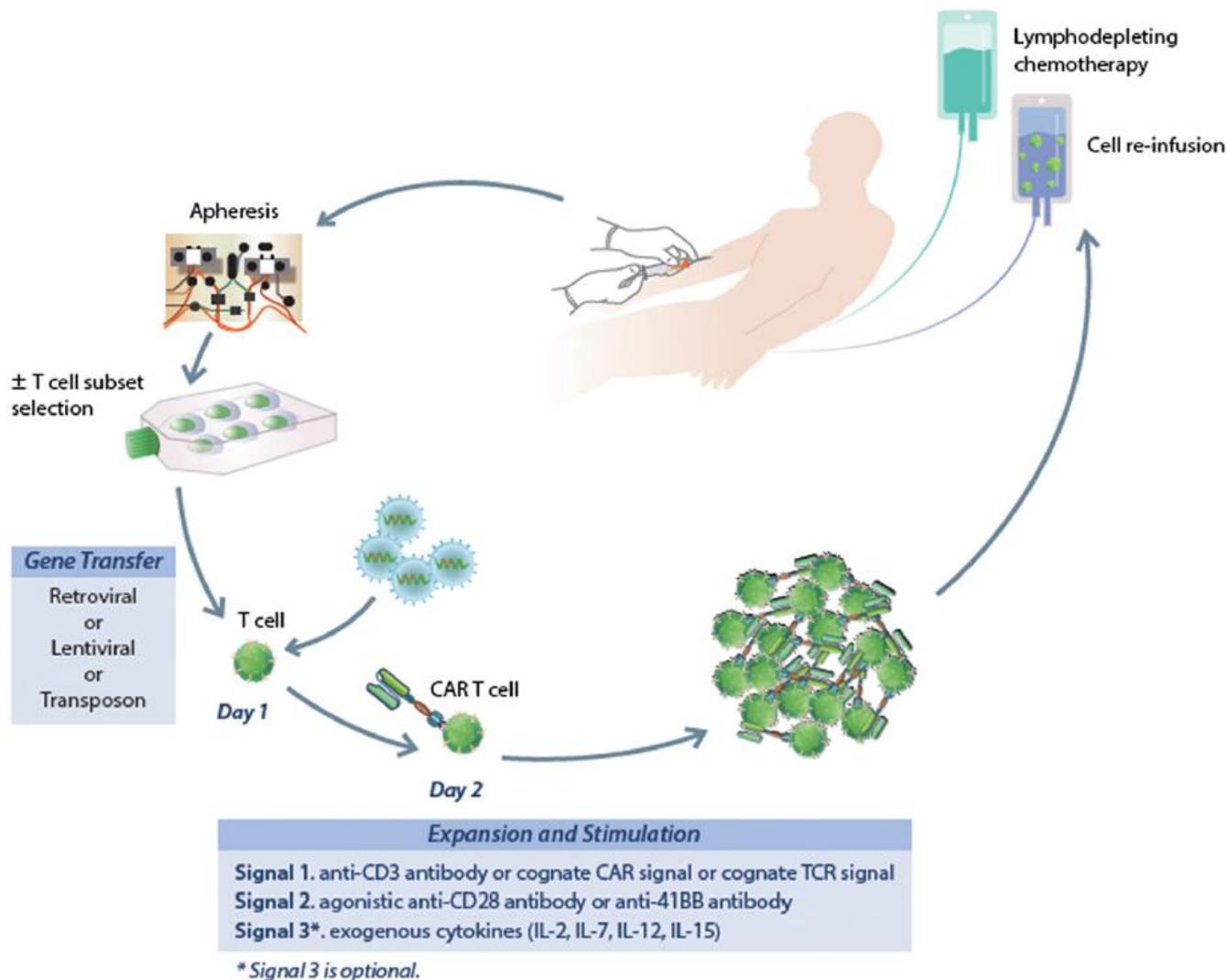


Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Le CAR-T cells KYMRIA[®]

Indicato per il trattamento della Leucemia Linfoblastica Acuta in pazienti fino a 25 anni di età nel caso di fallimento terapeutico delle terapie standard.



Le **CAR-T cells KYMRIA[®]**

In US **FDA** ha autorizzato il farmaco con regole piuttosto severe per il **rischio di effetti collaterali molto gravi**. Il farmaco ha un costo molto elevato pari a **475mila dollari**, in quanto richiede una preparazione personalizzata per ogni paziente. Il farmaco prevede un **payment by results**.

In **Europa** non è ancora autorizzato.

AIFA sta già applicando una serie di strumenti avanzati di valutazione HTA, di condivisione del rischio con le aziende farmaceutiche (MEA) e di monitoraggio e rivalutazione costante dei profili rischio/beneficio e beneficio/prezzo dei medicinali.

Terapie
avanzate
future



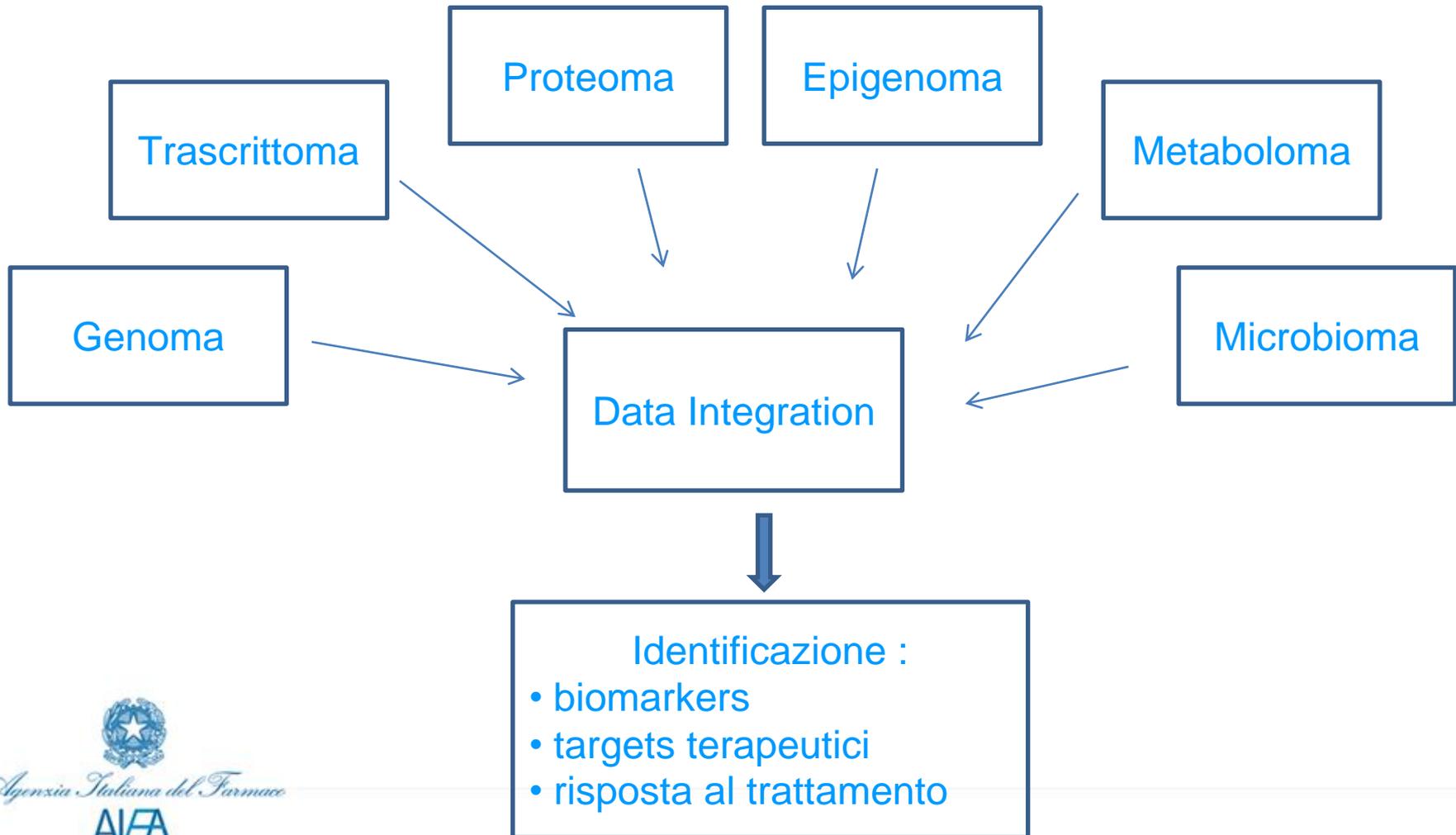
Forte
impatto su
scenario
futuro e
spesa
sanitaria



Necessità di ripensare i
modelli di finanziamento
delle terapie e, più in
generale, i sistemi
sanitari



Integrazione delle Scienze Omiche: Medicina di precisione



REVIEW

Open Access



Precision medicine: from pharmacogenomics to pharmacoproteomics

Allison B. Chambliss^{1,2*} and Daniel W. Chan¹

Published in final edited form as:

Metabolomics. 2016 July ; 12(7): . doi:10.1007/s11306-016-1066-x.

Pharmacometabolomics informs Pharmacogenomics

Drew Neavin¹, Rima Kaddurah-Daouk², and Richard Weinshilboum¹

¹Department of Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics, 200 First Street SW, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905

²Department of Psychiatry and Behavioral Medicine, Duke Institute for Brain Sciences, 3552, Blue Zone, Duke South, Durham, NC 27710

EXPERT OPINION ON DRUG DISCOVERY, 2018
<https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1394839>



EDITORIAL



Advances in omics for informed pharmaceutical research and development in the era of systems medicine

Jane P. F. Bai^a, Ioannis N. Melas^b, Junguk Hur^c and Ellen Guo^d

^aOffice of Clinical Pharmacology, Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, USA; ^bTranslational Bioinformatics, UCB Celltech, Slough, UK; ^cDepartment of Biomedical Sciences, University of North Dakota, School of Medicine & Health Sciences, Grand Forks, North Dakota, USA; ^dCollege of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA

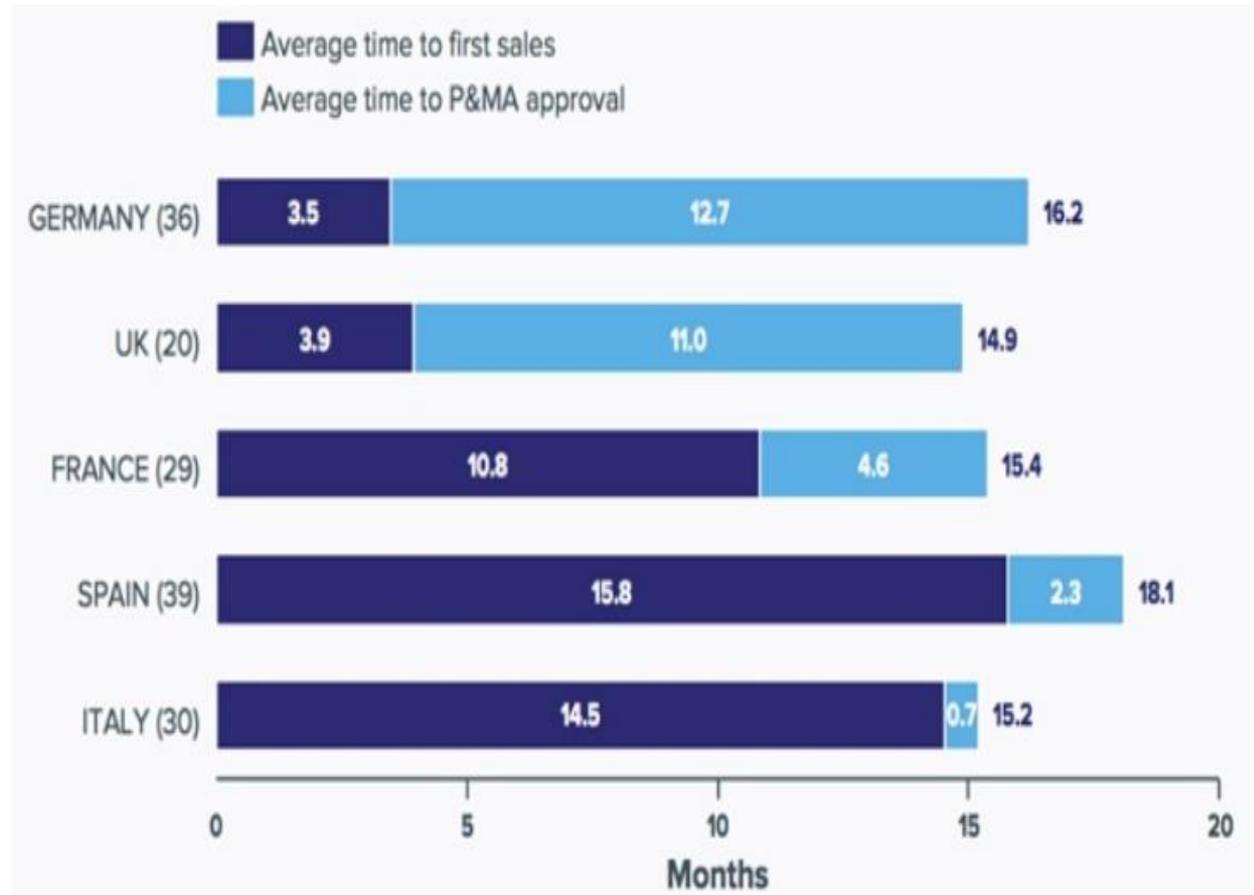
ARTICLE HISTORY Received 1 September 2017; Accepted 17 October 2017

KEYWORDS Omics; drug discovery and development; genetic disorders; systems medicine; disease-on-chip; cancers

Sostenibilità e governance

Garantire il diritto alla Terapia

Rapido accesso ai nuovi farmaci a tutti coloro che ne possono trarre vantaggio



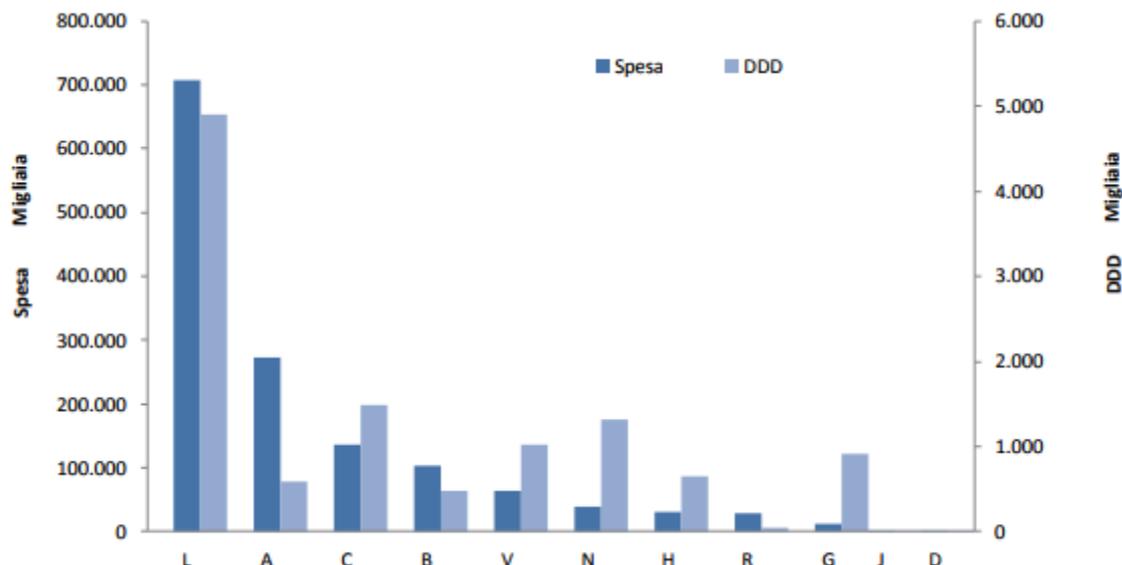
La spesa per i farmaci orfani in Italia

ANNO	2010	2011	2012	2013*	2014*	2015*	2016*
Spesa farmaci orfani	657 (Mln)	800 (Mln)	671 (Mln)	917 (Mln)	1.060 (Mln)	1.212 (Mln)	1.393 (Mln)
Incidenza % farmaci orfani sulla spesa farmaceutica SSN	3,50%	4,20%	3,50%	4,67	5,31	5,49	6,13
Consumo (DDD) farmaci orfani	6,6 (Mln)	7,5 (Mln)	5,9 (Mln)	7,5 (Mln)	8,5 (Mln)	10,3 (Mln)	11,4 (Mln)
Incidenza % farmaci orfani sul consumo SSN	0,03%	0,03%	0,02%	0,03	0,03	0,04	0,04

* I dati di spesa e consumo sono stati elaborati per gli anni 2013-2016 sulla base della nuova classificazione approvata dal CdA dell'AIFA (delibera n. 10 del 27 febbraio 2014); tali risultati non sono confrontabili con quelli relativi agli anni precedenti.

Trend di spesa e consumo per i farmaci orfani, anni 2010-2016

Spesa e consumo di farmaci orfani per livello ATC, anno 2016



La necessità di una revisione della *governance*





Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval



Regulatory Decision Making in Canada—Exploring New Frontiers in Patient Involvement



Agnes V. Klein, MD, DPH¹, Stephanie Hardy, MPH¹, Robyn Lim, PhD¹, Deborah A. Marshall^{2,*}

¹Health Products and Food Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada; ²Department of Community Health Sciences, Cumming School of Medicine, University of Calgary, O'Brien Institute for Public Health, Calgary, Alberta, Canada



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval



Patient Preferences in Regulatory Benefit-Risk Assessments: A US Perspective



F. Reed Johnson, PhD^{1,*}, Mo Zhou, MA²



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval



Patient-Focused Benefit-Risk Analysis to Inform Regulatory Decisions: The European Union Perspective



Axel C. Mühlbacher, PhD^{1,*}, Christin Juhnke, MA¹, Andrea R. Beyer, MPH², Sarah Garner, PhD³

¹Health Economics and Health Care Management, Hochschule Neubrandenburg, Neubrandenburg, Germany; ²Department of Epidemiology, University of Groningen, The Netherlands; ³Science Policy and Research, National Institute for Health and Care Excellence, London, UK

Il ruolo dei pazienti nei processi decisionali delle Agenzie Regolatorie

✓ Approcci quantitativi, sistematici e centrati sul paziente potranno supportare i processi e le decisioni regolatorie, e di conseguenza sulla gestione della spesa.

✓ Regolamento 536/2014



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Acquisto di farmaci orfani online tramite canali non autorizzati

Per i farmaci per le malattie rare, così come per tutti i farmaci che necessitano di prescrizione medica, è più che mai fondamentale rivolgersi ai **canali autorizzati di distribuzione**, perché solo così si può essere certi di non correre inutili rischi.

Soltanto lo 0,6% dell'offerta di farmaci sul web è legale, tutto il resto è frutto di contraffazione e, nei casi peggiori, questi farmaci potrebbero contenere sostanze pericolose ed essere potenzialmente letali.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

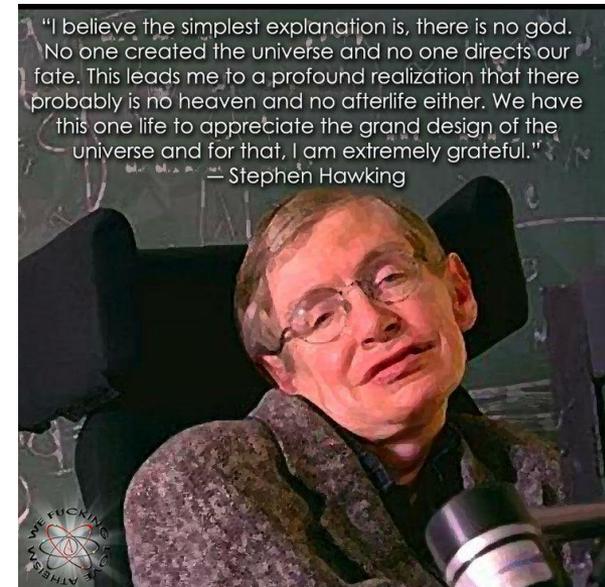
Il futuro:

L'utile ed il funzionale per garantire risposte concrete ai bisogni dei pazienti

"Intelligence is the ability to adapt to change"

"Ricordatevi di guardare le stelle e non i vostri piedi...Per quanto difficile possa essere la vita, c'è sempre qualcosa che è possibile fare, e in cui si può riuscire."

Stephen Hawking



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA