

Una questione etica l'accesso alle cure innovative per il paziente cronico



**Workshop istituzionale
Il Paziente al centro: la gestione integrata della cronicità**

Roma, 16 Febbraio 2017

Sede NH Vittorio Veneto

Mario Melazzini

m.melazzini@aifa.gov.it @melazzini

Roma, 16 febbraio 2017



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

* **Mario Melazzini**, 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. 9.

La Repubblica promuove lo sviluppo della cultura e la ricerca scientifica e tecnica [33, 34].

Tutela il paesaggio e il patrimonio storico e artistico della Nazione.

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**.



WHO

Nel 1977, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato il primo report sui farmaci essenziali.

Il report tecnico costituisce la prima lista di farmaci “**essenziali**” cioè definiti tali da “soddisfare le necessità di cura della maggioranza della popolazione e sempre disponibili in quantità sufficiente e sotto la forma farmaceutica appropriata”.

Farmaci essenziali

- Farmaci essenziali sono quelli che soddisfano i bisogni prioritari dell'assistenza sanitaria.
- Vengono selezionati in base alla prevalenza della patologia e alla rilevanza per la salute pubblica, evidenza di efficacia e sicurezza e costo relativo e costo-efficacia.
- Non esiste una lista unica di farmaci essenziali valida per tutti i paesi, ma per ognuno di essi ci sono delle priorità derivanti dalle diverse forme di patologie presenti.



Lista dei Farmaci essenziali

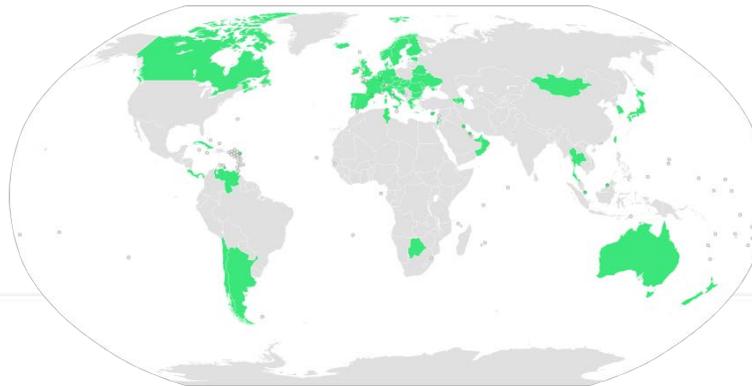
- La lista del WHO dei farmaci essenziali include numerosi nuovi prodotti con un costo non sostenibile.
- Per molti nuovi antitumorali, o per i nuovi farmaci contro HCV si rende necessaria un'accurata valutazione del rapporto costo-efficacia.
- Anche paesi *ricchi* non possono permettersi il trattamento.



Il diritto alla salute e l'accesso ai farmaci

L'accesso ai farmaci è parte integrante del più ampio tema del diritto alla salute, che a sua volta è parte del dibattito globale su equità e diritti umani.

È interessante ricordare che, mentre la salute viene considerata come diritto umano fondamentale per molte costituzioni nazionali, solo pochi Paesi riconoscono espressamente l'accesso ai farmaci essenziali come parte della realizzazione del più ampio diritto alla salute.



The World Health Report

HEALTH SYSTEMS FINANCING
The path to universal coverage



Nuovi farmaci: questione di velocità e di fondi

- Nuovi farmaci e tecnologie diagnostiche e di trattamento stanno diventando disponibili più velocemente di quanto succeda per le risorse finanziarie.
- Tutti i Paesi, sia ricchi che poveri, faticano a trovare i fondi necessari a pagare per i servizi sanitari di cui la popolazione ha bisogno, oppure che la popolazione richiede (a volte è differente).
- Nessun Paese, non importa quanto ricco, può fornire all'intera popolazione tutte le tecnologie o gli interventi che potrebbero migliorare la salute o prolungare la vita.



Contesto globale

- Periodo storico complesso dal punto di vista economico, sociale ed etico.
- Il progresso scientifico e tecnologico ha sicuramente prolungato la vita.
- L'obiettivo è quello di rendere la vita, non solo più lunga, ma migliore e più godibile.

Le priorità sono:

- **Prevenzione;**
- **Stili di vita;**
- **Appropriatezza delle cure;**
- **Aderenza alla terapia;**
- **Informazione e *empowerment***



Gestione della cronicità

- Migliorare il quadro clinico e funzionale;
- Minimizzare la sintomatologia;
- Prevenire l'aggravarsi della disabilità;
- In generale migliorare la qualità di vita.

Il paziente cronico, in genere, è una persona anziana, spesso affetta da comorbidità, le cui esigenze di trattamento dipendono non solo dalle condizioni cliniche ma anche da status socio-familiare, ambientale, etc.

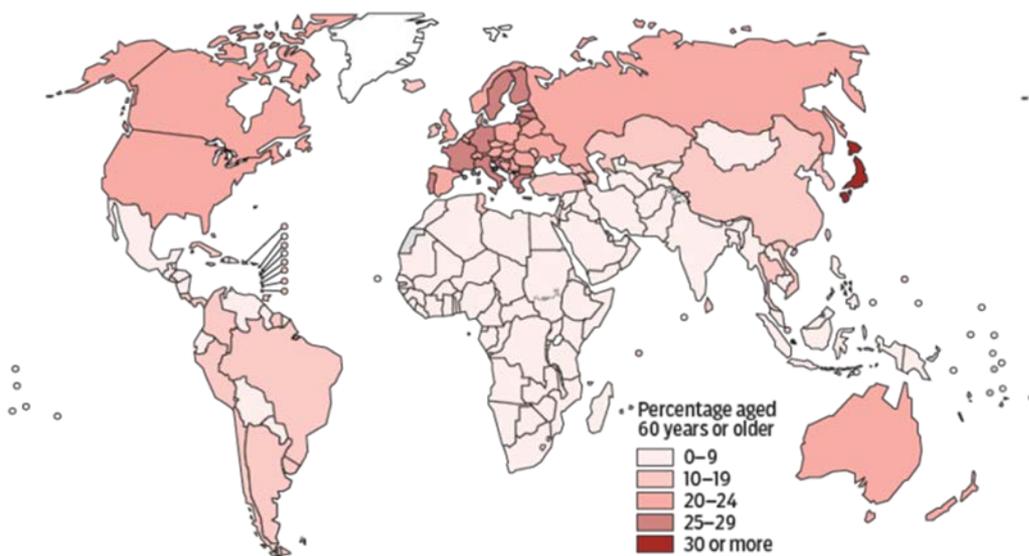
Il politrattamento, spesso cronico, può provocare problemi come:

- *Scarsa compliance,*
- *Inappropriatezza prescrittiva ,*
- *Interazioni farmacologiche,*
- *ADRs*

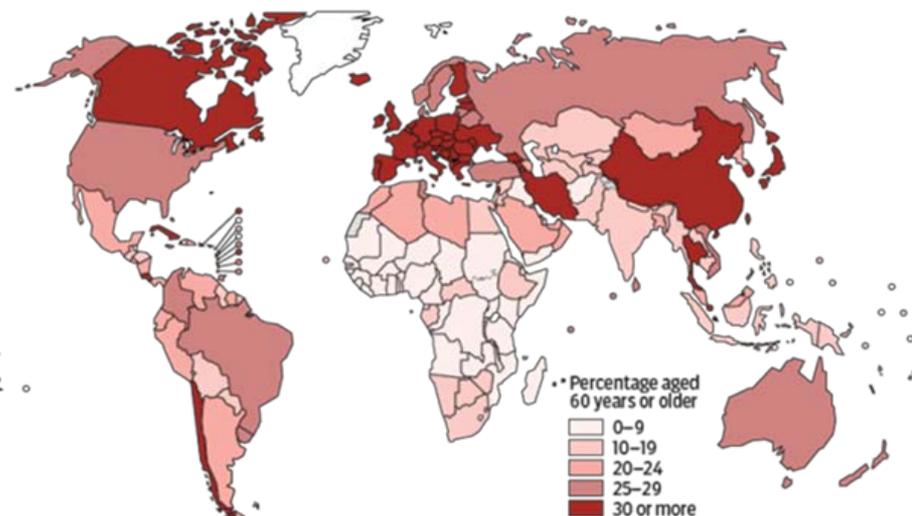


Invecchiamento della popolazione

2015 Proportion of population age 60 and older

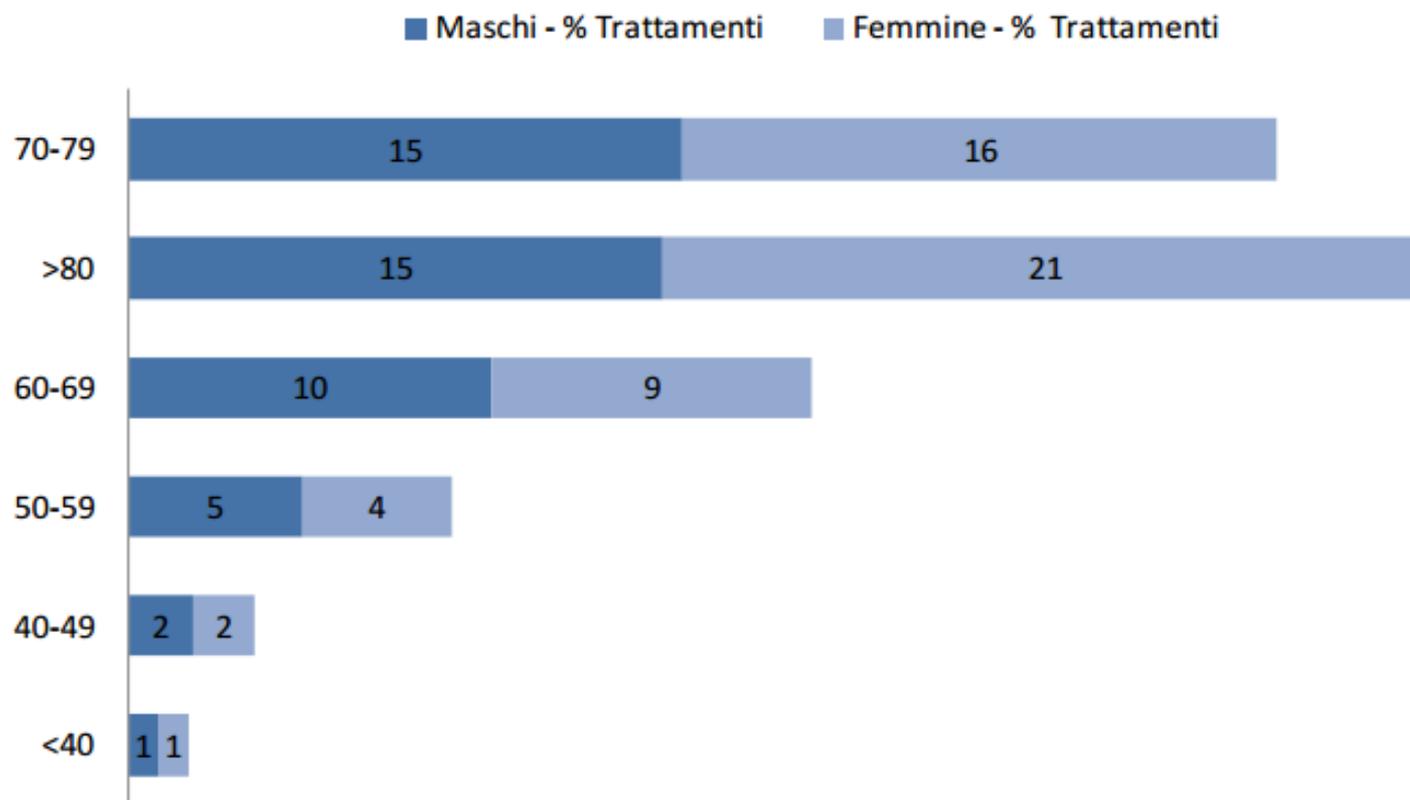


2050 Projected proportion of population age 60 and older

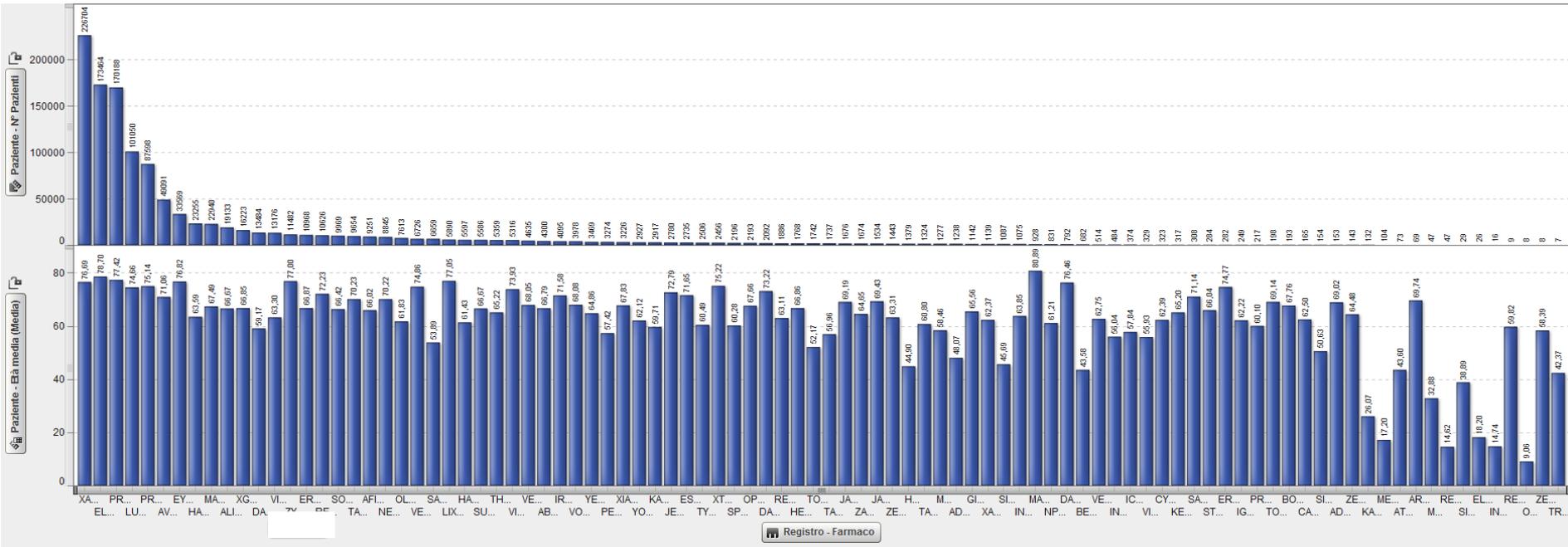


La popolazione sta invecchiando, e in Europa si calcola che nel 2050 >30 % della popolazione europea >60 anni

Distribuzione percentuale dei trattamenti nei Registri e PT *web based*

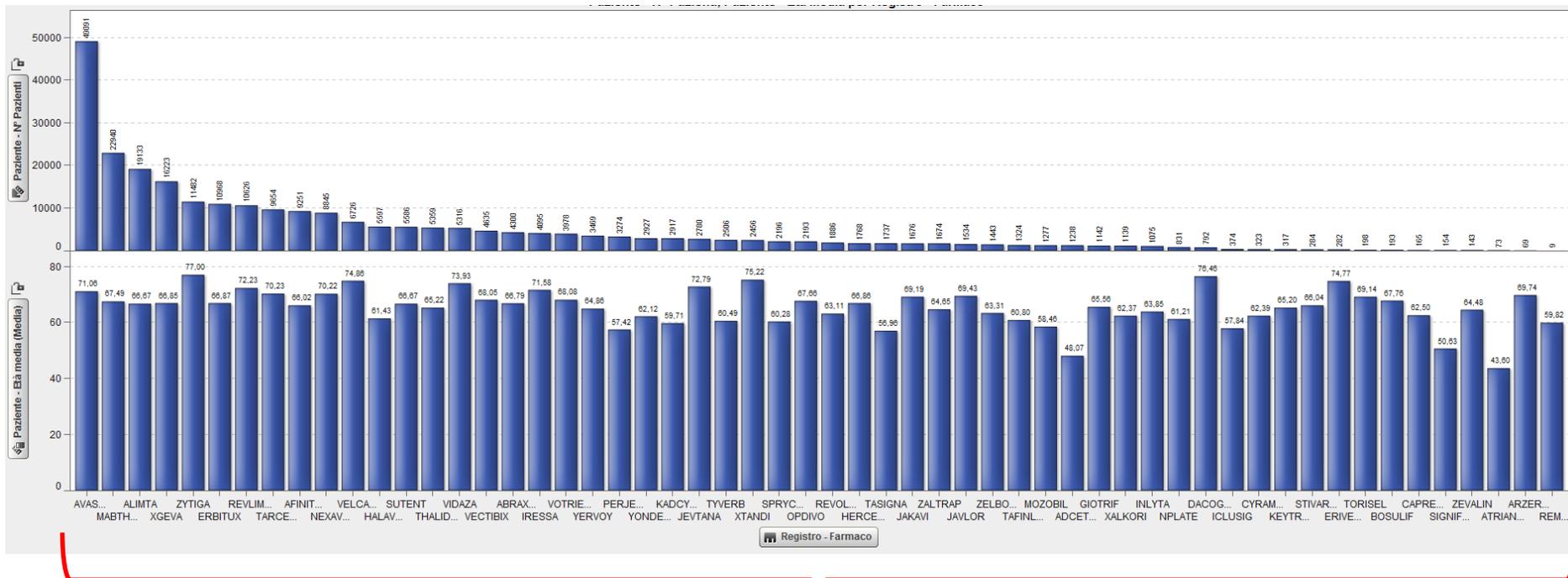


Età media pazienti Registri AIFA



Per **94** medicinali: **1.043.008** pazienti con età media di **73,76**
866.045 con età media >65 anni

Età pazienti oncologici ed ematologici: Registri AIFA



56 farmaci onco-ematologici:
221.811 pazienti con età media di **68,33** anni

Determinanti del rapporto farmaco ed anziano

➤ Fattori legati al paziente

- Modificazione farmacocinetiche;
- Modificazioni farmacodinamiche;
- Multimorbidity;
- Polipharmacy: ↑ rischio di ADR ed interazioni tra farmaci;
- Cronicità dei trattamenti;
- Fragilità.

➤ Fattori legati al sistema sanitario

- Frammentazione delle cure (mancanza di una gestione integrata);
- Inadeguata formazione sia degli operatori, del paziente, dei *caregiver*.



Esclusione degli anziani nei trial clinici

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

Guidance for Industry

*The FDA published Good Guidance Practices in February 1997.
This guidance was developed and issued prior to that date.*



ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

STUDIES IN SUPPORT OF
SPECIAL POPULATIONS:
GERIATRICS
E7

Current *Step 4* version
dated 24 June 1993

Guideline for the study of drugs likely to be used in the elderly. November 1989.



International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Studies in support of special populations: geriatrics E7. June 1993.



The PREDICT Study (Increasing the PaRticipation of the EIDerly In Clinical Trials).



Esempi- Criteri di esclusione

Criterio di esclusione ^a	Robustezza del criterio di esclusione	
	Giustificato	Scarsamente giustificato
Limite di età superiore predefinito		Sempre ingiustificato
Generica comorbidità	Associata con ridotta aspettativa di vita	Altre esclusioni ^c
Ridotta aspettativa di vita	Sempre giustificato	
Terapia associata	Uso di farmaci della stessa classe, o che potrebbero mascherare l'analisi di efficacia del farmaco sperimentale	Altre esclusioni ^c
Deterioramento cognitivo	Malattia di Alzheimer di grado avanzato; RCT che valuta interventi educazionali	Altre esclusioni ^c
Disabilità fisica	RCT che valuta programmi di allenamento	Esclusione per disabilità generica o incapacità a camminare
Impossibilità ad aderire ai controlli di follow-up	Sempre giustificato	
Incapacità a comunicare per barriere linguistiche	Incapacità a comunicare nella lingua ufficiale del RCT	Difficoltà di comunicazione per problemi neurologici
Deficit visivi o uditivi	Motivi di sicurezza ^b	Altre esclusioni ^c

Cosa fa EMA

EMA nel dicembre del 2015, ha redatto un documento che si propone di definire come valutare il grado di fragilità della popolazione anziana con l'obiettivo di poterla includere in modo più adeguato nelle sperimentazioni cliniche dei farmaci.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 December 2015
EMA/CHMP/778709/2015
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Points to consider on frailty: Evaluation instruments for baseline characterisation of clinical trial populations
Draft

Draft agreed by Frailty PtC drafting Group	March 2015
Draft agreed by Working parties	May 2015
Draft agreed by Guidelines Consistency Group	November 2015
Adopted by CHMP for release for consultation	16 December 2015
Start of public consultation	21 December 2015
End of consultation (deadline for comments)	31 May 2016
Adoption by CHMP	
Date for coming into effect	

Alcuni esempi: Sofosbuvir

Anziani

Un aggiustamento della dose nei pazienti anziani non è giustificato (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose per Sovaldi. La sicurezza e la dose appropriata di Sovaldi non sono state stabilite in pazienti con grave compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] <30 mL/min/1,73 m²) o nefropatia terminale (*end stage renal disease*, ESRD) che rende necessaria l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (classe A, B o C secondo Child-Pugh-Turcotte [CPT]) non è necessario alcun aggiustamento della dose per Sovaldi (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di Sovaldi nei pazienti con cirrosi scompensata non sono state stabilite.

Popolazioni particolari di pazienti

4.3 Controindicazioni

...gravi patologie associate (cardiopatie, malattie polmonari, malattie autoimmuni, psichiatriche, oculistiche o epilessia)...

4.5 Interazione con altri farmaci

...Vi sono numerosi farmaci che possono interferire con il sofosbuvir riducendone l'efficacia o potenziandone la tossicità causando così interazioni e possibili effetti collaterali severi...

Abiraterone – Anziani

- Il carcinoma della prostata è il tumore più diffuso nella popolazione maschile nei paesi occidentali;
- Patologia principalmente dell'anziano: circa 2\3 dei casi si verificano negli uomini al di sopra dei 65 anni;

Indicazione terapeutica

- Trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente.
- Trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.

Ricerca indipendente AIFA

- Le popolazioni fragili vengono poco studiate in sperimentazioni cliniche.
- La trasferibilità dei dati proveniente da trial clinici è condizionata dalle caratteristiche peculiari di queste popolazioni.
- Polimorbidità, politerapia, invecchiamento possono comportare deviazioni significative nei profili beneficio/rischio dei farmaci.

Aifa promuove studi di ricerca indipendente per indagare tali ambiti, al fine di integrare e consolidare le evidenze in merito all'efficacia ed al reale profilo di rischio di strategie terapeutiche consolidate e di farmaci innovativi.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Aderenza al trattamento

- Particolare attenzione viene richiesta al medico prescrittore e alla famiglia

Appropriatezza prescrittiva

- Nella popolazione degli anziani riveste un ruolo chiave per evitare l'insorgenza di eventi indesiderati legati a scelte terapeutiche non mirate, con rischi di ospedalizzazione e complicanze.

È essenziale la raccolta e l'analisi dei dati relativi alla pratica clinica (*real world data*) anche ai fini di eventuali rivalutazioni. A tale scopo, il monitoraggio post-marketing tramite i registri AIFA costituisce, un'importante base informativa.



Rendere l'accesso ai farmaci davvero possibile

WHO, la comunità scientifica, i regolatori e i decisori politici devono adottare tutte le possibili misure per garantire che tale obiettivo sia raggiunto.

Quali iniziative sono realmente percorribili?

TRIPS

WORLD TRADE
ORGANIZATION



1994 Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights

La proprietà intellettuale è il fondamento su cui è costruito lo sviluppo di nuovi trattamenti.

Dichiarazione di DOHA 2001: ...interpretare ed applicare l'accordo in modo da favorire la salute pubblica...

➔ Riuscire a conciliare gli sforzi per garantire la sostenibilità con il riconoscimento della protezione brevettuale sui farmaci, soprattutto quando questi sono ritenuti essenziali.

Global Policy Volume 1 . Issue 2 . May 2010

The Globalisation of Intellectual Property Rights: Four Learned Lessons and Four Theses

Daniele Archibugi

Italian National Research Council and University of London

Andrea Filippetti

University 'La Sapienza' of Rome, Italian National Research Council and University of London

REGOLAMENTO (CE) N. 816/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 17 maggio 2006

concernente la concessione di licenze obbligatorie per brevetti relativi alla fabbricazione di prodotti farmaceutici destinati all'esportazione verso paesi con problemi di salute pubblica

L'Italia, insieme ad altri paesi, ha assunto l'impegno a non avvalersi dell'eccezione che consentirebbe l'importazione dei medicinali in caso di emergenza e in deroga alle previsioni dei TRIPs.

Il regolamento CE n. 816/2006, con efficacia vincolante, ha confermato l'impegno a non avvalersi della deroga suddetta.



Il prezzo dei farmaci e il costo della ricerca

- ➔ Cercare di colmare il divario tra il costo della produzione farmaceutica e il prezzo dei farmaci, poiché spesso il prezzo è di molte volte superiore rispetto al costo.
- Un prezzo elevato è spesso collegato all'investimento nella ricerca per lo sviluppo di una nuova molecola.
- Esiste un altro divario che riguarda i profitti dell'industria farmaceutica rispetto agli investimenti in R&D e rispetto alle spese sostenute per il marketing.



La sfida possibile

È necessario assicurare responsabilmente una possibilità di accesso alle cure a prezzi ragionevoli per patologie ad alta prevalenza e per molecole con un alto beneficio.

- L'Autorità regolatoria difende in primo luogo i diritti umani e per primo quello di promuovere un accesso equo ai farmaci per tutti i cittadini.
- Definisce le strategie di prescrivibilità e rimborsabilità più idonee all'accesso tempestivo alle cure per chi ne avesse effettivo bisogno.



La nuova *governance* farmaceutica

Negli ultimi tre anni si è registrato uno sfioramento del tetto di spesa programmato, che riguarda in particolare la spesa ospedaliera.

In questo scenario, quali misure applicare per poter garantire risposte personalizzate ai bisogni di salute di tutti i pazienti attraverso il ricorso ai farmaci innovativi?

- Delineare una nuova *governance* farmaceutica;
- Ridefinire *farmaco innovativo*.

Definire cos'è un farmaco innovativo

Un farmaco nuovo non significa necessariamente innovativo. Per essere innovativo un farmaco deve avere caratteristiche farmacologiche e/o terapeutiche innovative, ma soprattutto deve essere sostenibile.

E' necessario un dialogo precoce con le aziende farmaceutiche in modo da cominciare una valutazione sulla sostenibilità dei farmaci che potrebbero essere immessi sul mercato.

Farmaco non sostenibile → errori nello sviluppo della molecola.



Dalla medicina di precisione alla assistenza di precisione

Puntare ad una medicina che prenda in carico il paziente in tutte le fasi del suo processo di cura considerandone la specificità e unicità, tramite modalità di intervento pensate solamente per la sua situazione.

Una sfida ambiziosa per la medicina è garantire percorsi di cura personalizzati ai pazienti affetti da più di una condizione patologica.

Precision medicine to precision care: managing multimorbidity

The gap between traditional disease-focused medicine and patients' needs is growing as the burden of multimorbidity increases.¹ This mismatch, which stems from both successes (eg, increasing life expectancy and advances in biomedicine) and failures (eg, underinvestment in prevention and focus on managing discrete disease rather than what matters to each patient), results in fragmented care, suboptimal health outcomes, and avoidable harms for patients with multiple chronic conditions. Although multimorbidity is common among older adults (aged ≥ 65 years), it is also common in younger populations.

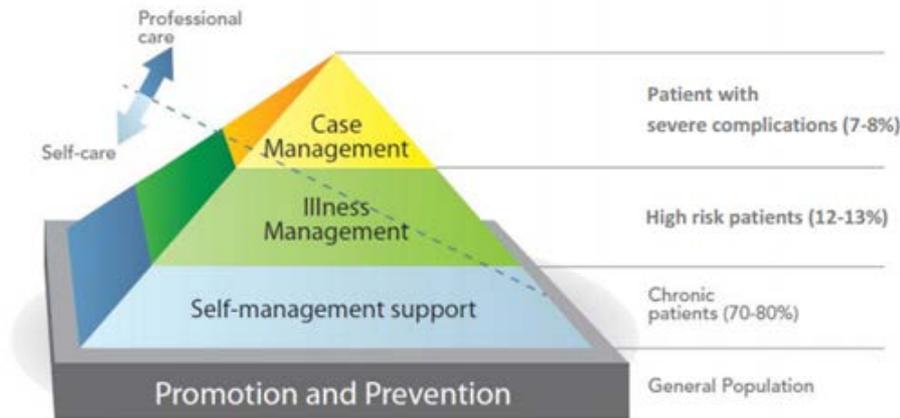
In the USA in 2010, over 60% of adults aged 65 years or more had two or more chronic conditions as did a third of adults aged 45–64 years.² Socioeconomically disadvantaged individuals have a higher burden of multimorbidity, and they develop multiple chronic conditions 10–15 years earlier than do those who are more socioeconomically advantaged.³ People with multimorbidity are common users of health care, generate high costs, and are at increased risk for adverse events. Most of these individuals are cared for by practitioners with inadequate expertise in geriatrics or multimorbidity.



Assistenza “personalizzata”

La “personalizzazione” dei Percorsi Assistenziali nell’ambito delle patologie croniche è necessaria per due motivi fondamentali, uno di natura clinica, ed uno legato ai bisogni non-clinici.

Nell’ambito di una stessa patologia cronica i pazienti possono avere caratteristiche cliniche molto diverse. È necessario almeno differenziare i pazienti in base alla fase di storia naturale della malattia, più o meno avanzata, correlata con la complessità assistenziale.



“triangolo di population management”



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA

Piano Nazionale della Cronicità

Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Strumenti di governo dell'appropriatezza prescrittiva / rimborsabilità

- Note Aifa sull'uso appropriato dei farmaci;
- I Registri di monitoraggio dei farmaci;
- I Piani Terapeutici
- Applicazione degli accordi negoziali (MEAs: *Managed Entry Agreements*);
- Tetti di spesa per l'uso appropriato dei farmaci;
- Il fondo per i farmaci innovativi;

Identificare degli indicatori per i costi indiretti?

CONCLUSIONI

- 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.
- Il farmaco innovativo / il trattamento farmacologico potrebbe non essere sempre la scelta più giusta.



Il futuro del farmaco: questione di equilibrio



*Life is like riding a bicycle.
To keep your balance you must keep moving.*



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

M.Melazzini@aifa.gov.it