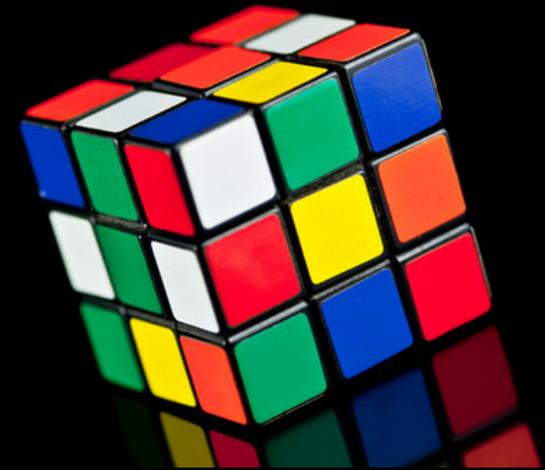


Il cubo di Rubik delle Autorità regolatorie



G.M. Zanini

Assemblea generale ordinaria AFTI 2015

Paradiso, 29 aprile 2015

- i nuovi farmaci sono troppo cari e non ci sono più soldi per pagarli
- i pazienti vogliono nuovi farmaci efficaci (e sicuri), ma in fretta
- i costi di sviluppo sono troppo elevati
- sviluppare nuovi farmaci è sempre più complicato (e lungo)
- molta informazione clinica preziosa va persa
- l'uso off label è troppo diffuso

Off label significa

- Prescrizione e somministrazione di farmaci *registrati* per indicazioni o in gruppi di pazienti o tramite vie di somministrazione oppure secondo schemi posologici non registrati
- = quando si fa qualcosa di diverso rispetto a quanto è previsto dall'AIC (NB non solo per indicazioni diverse)

Ma è un problema reale ?

- A) quanto è diffuso ?
- B) quali sono le conseguenze ?

Diffusione (3)

- molti studi
- 20-60% a dipendenza della definizione
- in tutti gli ambiti della medicina, ma in particolare in pediatria, oncologia, psichiatria, geriatria, ostetricia
- specialisti > generalisti
- ospedale > ambulatorio

A) l'uso off label è una realtà importante

- È molto frequente

1 : 2

- Concerne tutti

Prova scientifica del riscaldamento del pianeta



1 : 2

- to define prescribing patterns by diagnosis for 160 commonly prescribed drugs
- 403975 sampled patient-physician encounters with recorded medication therapy
- Each reported drug-diagnosis combination was identified as FDA-approved, off-label with strong scientific support, or off-label with limited or no scientific support.
- Most off-label drug mentions (73%; 95% confidence interval, 61%-84%) had little or no scientific support.

Radley et al., 2006

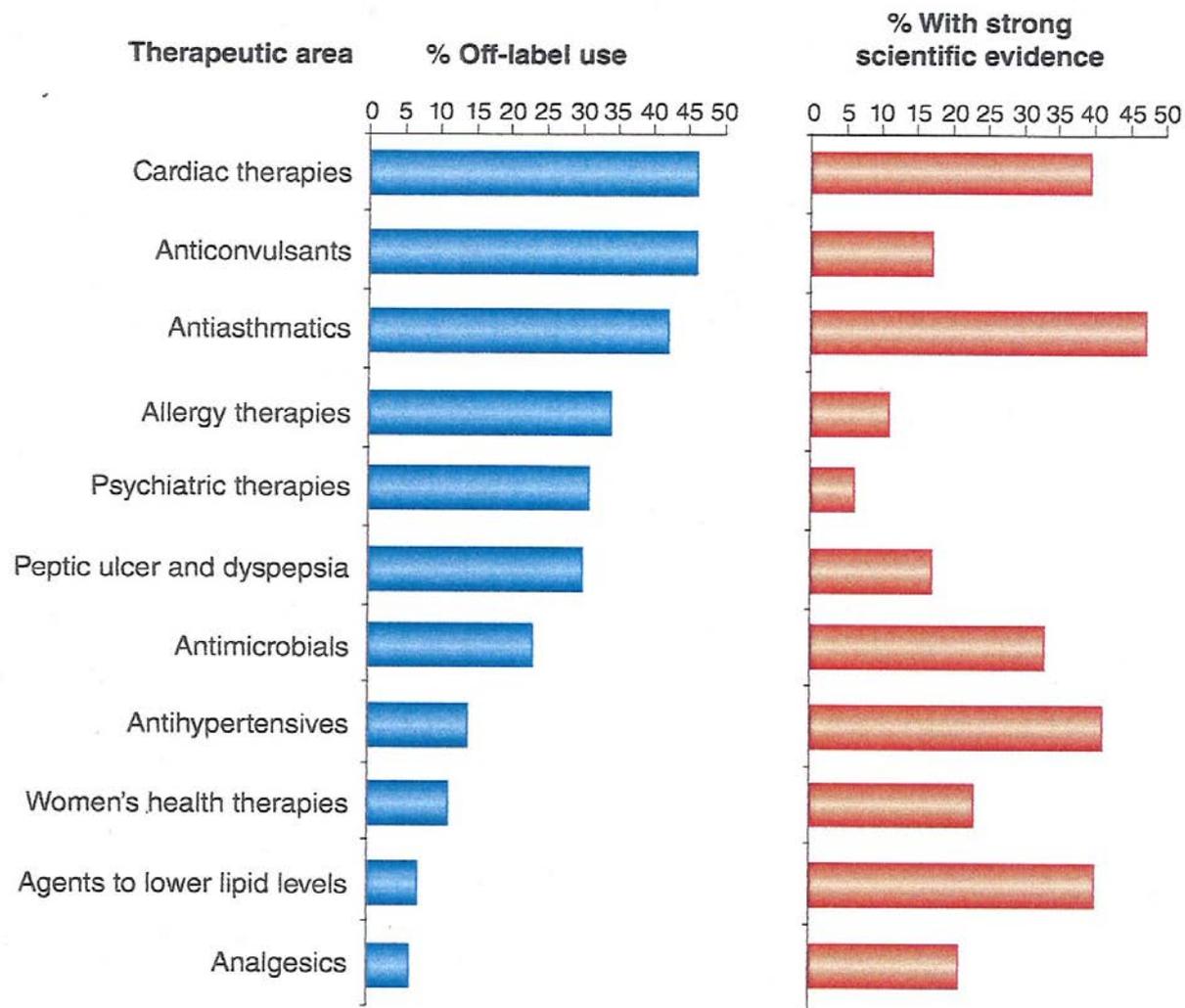
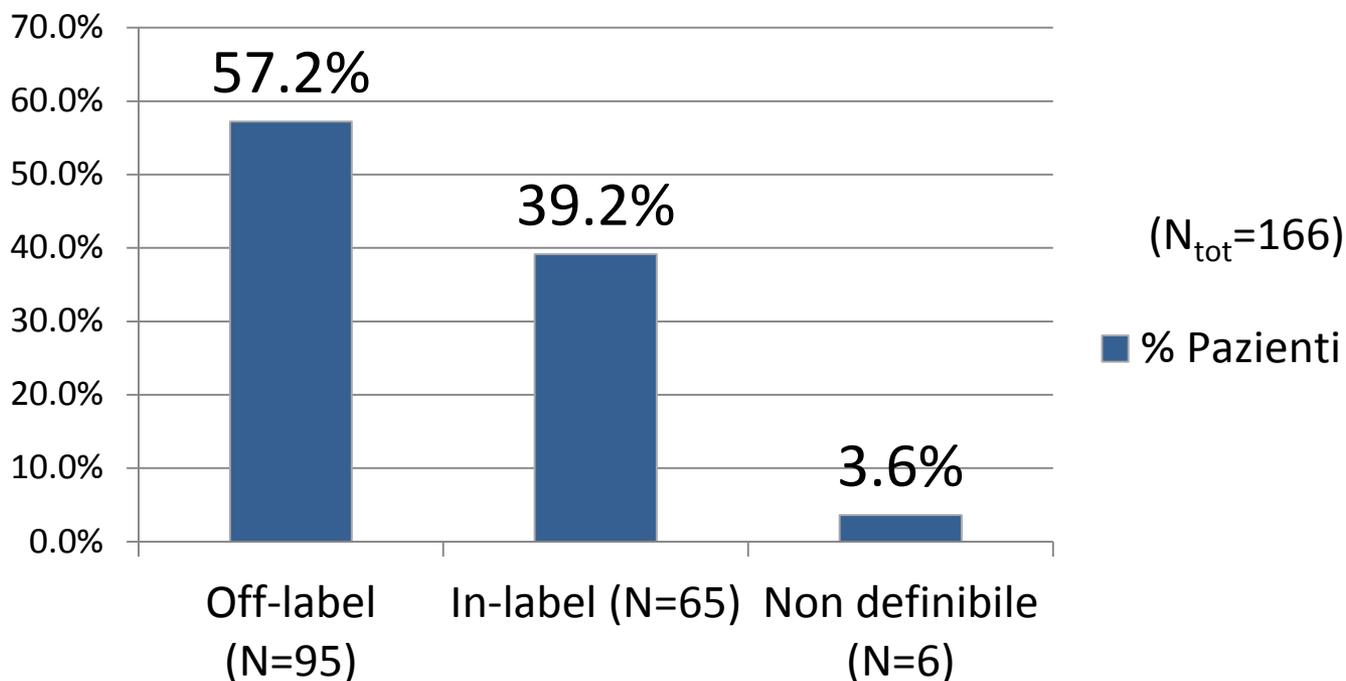


Figure 1 Off-label prescription and degree of scientific support (data from Radley *et al.*⁴)

RISULTATI

Valutazione complessiva d'uso del Ferinject®



Indicazione + Parametri
laboratorio

B) l'uso off label non è affatto una questione di forma

- È un problema di salute pubblica
 - È uno spreco di risorse limitate
- Deve mettere in discussione l'adeguatezza del sistema regolatorio attuale (obiettivo mancato 1 volta su 4)

causa (?):

La scelta delle indicazioni iniziali da sottoporre ad omologazione compete esclusivamente al titolare del prodotto; solo lui ha in seguito il diritto di chiedere l'estensione dell'omologazione

Lo Stato deve assumere un ruolo più attivo ??

- RegISTRAZIONI d'ufficio ?
- Studi clinici in proprio ? imposti ?
- Elenchi di impieghi off label riconosciuti ?
-

> Rischio di disimpegno da parte delle aziende farmaceutiche

allunga i tempi  

aumenta i costi globali  

Le aziende oggi non hanno nessun interesse ad estendere la registrazione!

- Costi dello sviluppo clinico e della procedura
- Scadenza del brevetto troppo vicina
- Rischio di risultati sfavorevoli
- Non si estende il mercato di fatto, però lo si estende formalmente, con relative conseguenze

Il sistema basato solo sull'iniziativa delle aziende non funziona

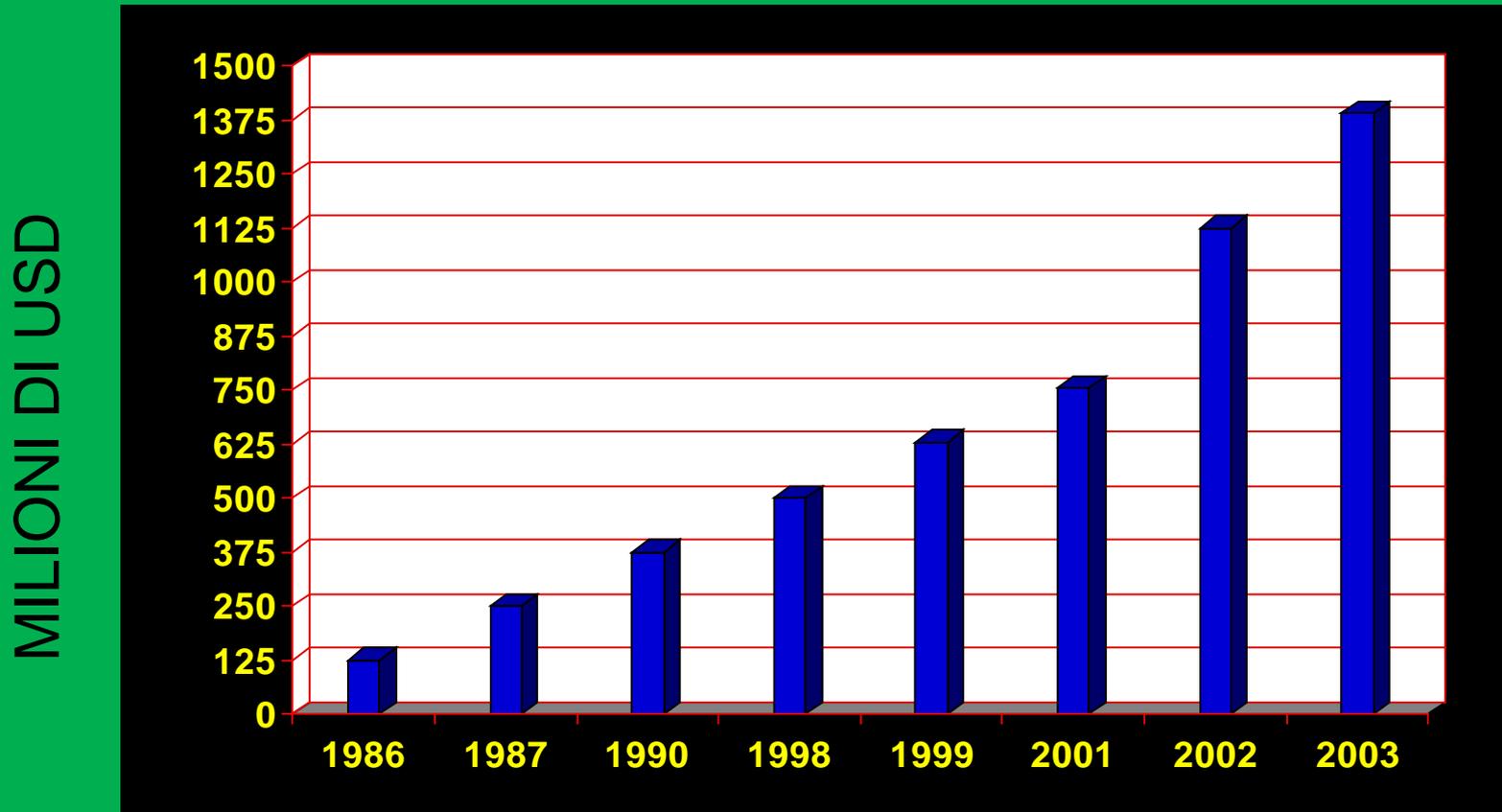
- Popolazioni vulnerabili
 - Malattie rare, malattie non redditizie
 - Priorità di salute pubblica

 - Pressioni dei pazienti per l'accesso ai farmaci
- > la collaborazione privato-pubblico è indispensabile / inevitabile



1984: 8-10 anni 1994: 8-12 anni 2014: 12-14 anni
 (... di ritardo per i pazienti)

Costo di un nuovo farmaco



1984: 100 mio

1994: 450 mio

I costi per il sistema sanitario sociale sono sempre più insostenibili

- Vedi nuovi farmaci per Epatite C
- Introduzioni di criteri d'accesso rigidi / limitazioni severe
- In prospettiva: rischio di razionamento
- I metodi di determinazione dei prezzi sono problematici

Gli studi clinici forse non sono più il solo strumento idoneo

- Sviluppare / valorizzare metodi alternativi



- i nuovi farmaci sono troppo cari e non ci sono più soldi per pagarli
- i pazienti vogliono nuovi farmaci efficaci (e sicuri), ma in fretta
- i costi di sviluppo sono troppo elevati
- sviluppare nuovi farmaci è sempre più complicato (e lungo)
- molta informazione clinica preziosa va persa
- l'uso off label è troppo diffuso

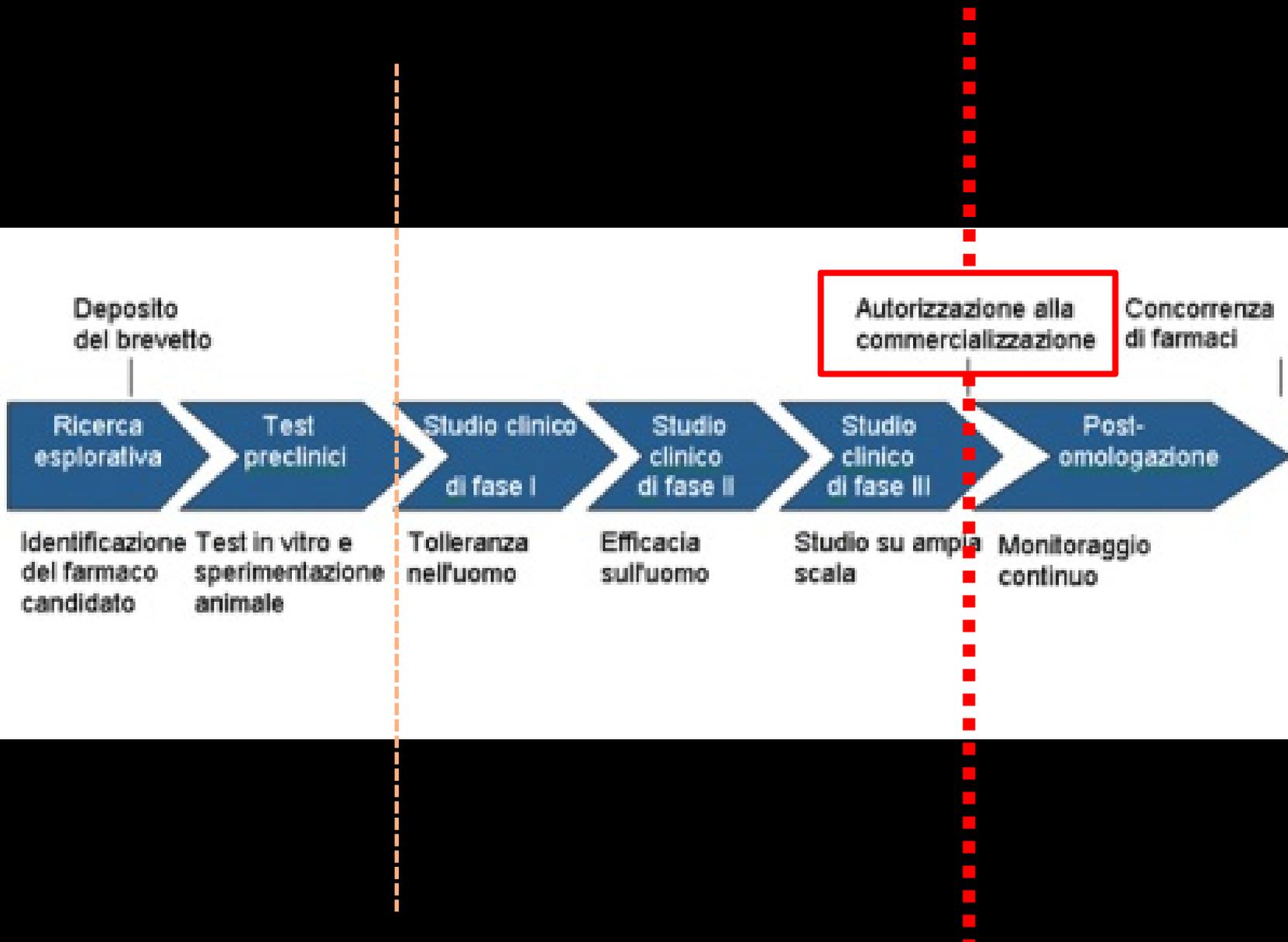
**NB il cubo di Rubik una soluzione
ce l'ha !**

Lo Stato deve assumere un ruolo più attivo !! (1)

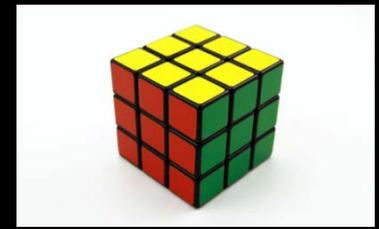
- Premiare le aziende che continuano a sviluppare il loro farmaco per soddisfare i bisogni dei pazienti (oggi: procedure gratuite, fast track, estensione della protezione brevettuale, ...)
- Quotare le aziende in base alla loro «responsabilità sociale» e favorirle di conseguenza
- Promuovere (soldi!) la ricerca indipendente e integrarla nel processo

Lo Stato deve assumere un ruolo più attivo !! (2)

- Maggiore presenza “post approval”, valorizzare studi osservazionali, elaborazione della letteratura, raccogliere le esperienze dei pazienti (social media)
- Registri obbligatori. Ogni medico condivide ogni sua esperienza con la comunità scientifica
- In prospettiva: «aggiornare il sistema»



Adaptive licensing / pathways



- Licenza adattiva, approvazione sfalsata, **autorizzazione progressiva**
- Processo graduale di AIC, prospetticamente pianificato **«assieme»**
- Fasi ripetitive di raccolta dati a cui fare conseguire un adeguamento crescente dell'AIC
- Accesso anticipato al farmaco ma con sorveglianza attiva accompagnata da produzione di dati di efficacia e sicurezza
- Implica adaptive pricing, adaptive reimbursement, adaptive protection

Exposure vs evidence:

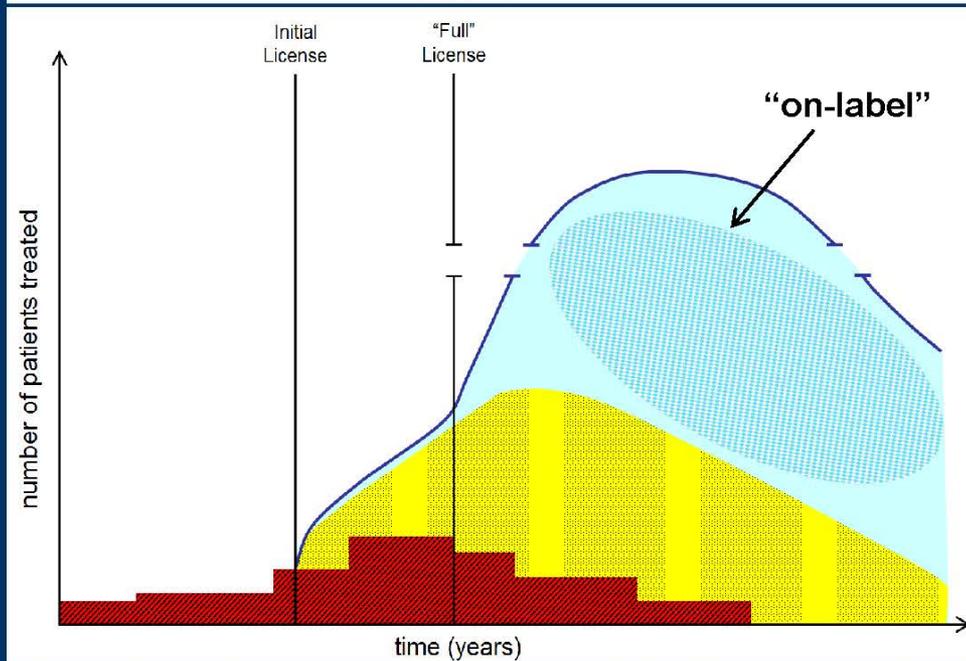
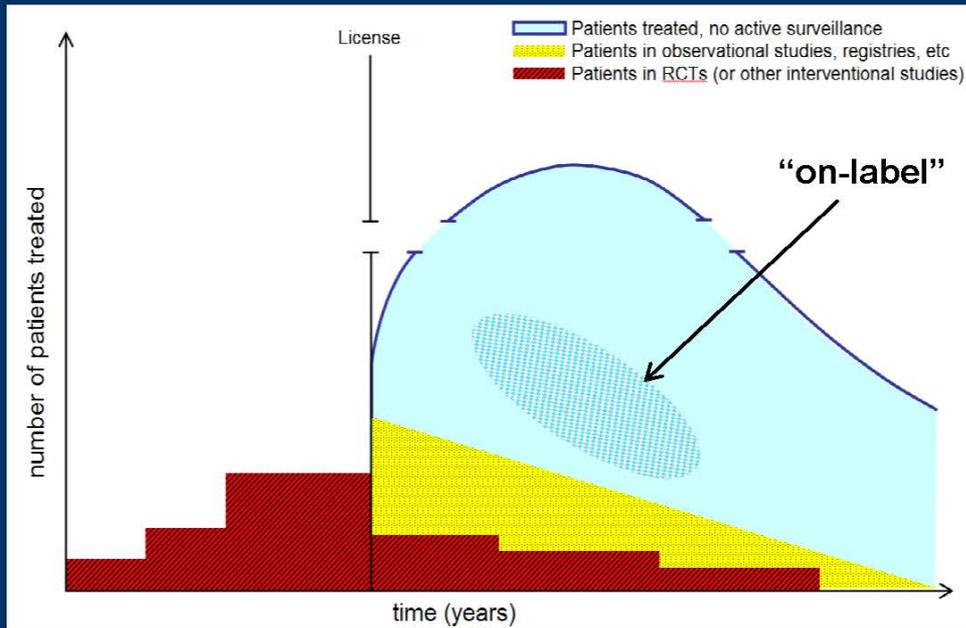
Current scenario:

Post-licensing, treatment population grows rapidly; treatment experience does not contribute to evidence generation

Adaptive Licensing:

After initial license, # treated patients grows more slowly due to restrictions; patient experience is captured to contribute to real-world information

Adapted from Hans-Georg Eichler



Adaptive licensing - condizioni

Procedurali: [progetto pilota EMA in corso!]

- concertazione fra agenzia dei farmaci, «paganti» (e ricerca indipendente)
- approccio sovranazionale / globale

Culturali:

- accettazione da parte del «pubblico» di un grado d'incertezza e quindi di un livello di rischio maggiori