FONDAZIONE PER LA RICERCA FARMACOLOGICA GIANNI BENZI onlus

RICERCA, INNOVAZIONE E COMPETITIVITÀ:

QUALI VANTAGGI PER IL PAESE?

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA: UN'OCCASIONE PER L'ITALIA E PER L'EUROPA ?

Mercoledì 24 ottobre 2012 ore 08.30 – 13.30

CAMERA DEI DEPUTATI

Sperimentazione clinica e usi speciali dei farmaci: un'occasione per il paziente Italiano ed Europeo

Paola Baiardi

Fondazione per la Ricerca Farmacologica Gianni Benzi Onlus
Via Abate Eustasio, 30 - 70010 Valenzano (Ba) – C.F. 93347800729 - P.IVA 06780820723
Tel 080-9643146 - Fax 080-9643144 - info@fondazionebenzi.org - www.fondazionebenzi.org
Iscritta in data 19/11/08 al n° 47/P del Registro delle Persone Giuridiche della Prefettura di Bari

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

La disponibilità dei farmaci per i pazienti



Farmaci autorizzati all'immissione in commercio



Farmaci in sviluppo

SPERIMENTAZIONE CLINICA

USO COMPASSIONEVOLE



Farmaci utilizzati in condizioni non autorizzate

Italia: USO IN ACCORDO ALLA LEGGE 648/96

FONDAZIONE PER LA RICERCA FARMACOLOGICA GIANNI BENZI onlus

La disponibilità dei farmaci per i pazienti

FARMACI REGISTRATI

Le procedure europee di registrazione sono :

1. Comunitaria centralizzata
2. Nazionale
3. Mutuo riconoscimento
4. Decentrata

Dir. 2001/83/EC; Reg. EC/726/2004

Le eccezioni alle procedure di autorizzazione sono 3:

1 – procedura accelerata
2 – autorizzazione 'condizionale'
3 – procedura in circostanze eccezionali

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Clinical trial

Qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o gli altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione e/o a individuare qualsiasi tipo di reazione avversa nei confronti di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione al fine di accertarne l'innocuità e/o l'efficacia.

MA requirements

- **QUALITY**
- **SAFETY**
- **EFFICACY**



- Commission Directive **2001/20/EC** -

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

A frequent situation

New drug being developed

New drug authorised



Marketing authorisation



Some patients have no more treatment options. They know some trials are in progress. Their condition deteriorates. Some die.

When the drug is authorised and made available, all patients can have access.

Compassionate use

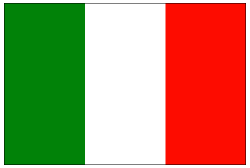
FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

La disponibilità dei farmaci per i pazienti

USO COMPASSIONEVOLE



Reg. (EC) No 726/2004
Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004
EMEA/27170/2006



DM 8 maggio 2003
Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica

FONDAZIONE PER LA RICERCA FARMACOLOGICA GIANNI BENZI ONLUS

La disponibilità dei farmaci per i pazienti

USO COMPASSIONEVOLE

Conditions

1. the product must be **unauthorised** in the EU
2. the patient has a serious/chronic illness (e.g. cancer)
3. the product must be the subject of an marketing application or be undergoing clinical trials

Requirements :

1. although safety data may be collected during a compassionate use programme, it is not a substitute for clinical trials;
2. **cannot be used for an authorised product used for an unauthorised indication (i.e. off-label use)**

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

La disponibilità dei farmaci per i pazienti

USO COMPASSIONEVOLE

DECRETO 8 maggio 2003.

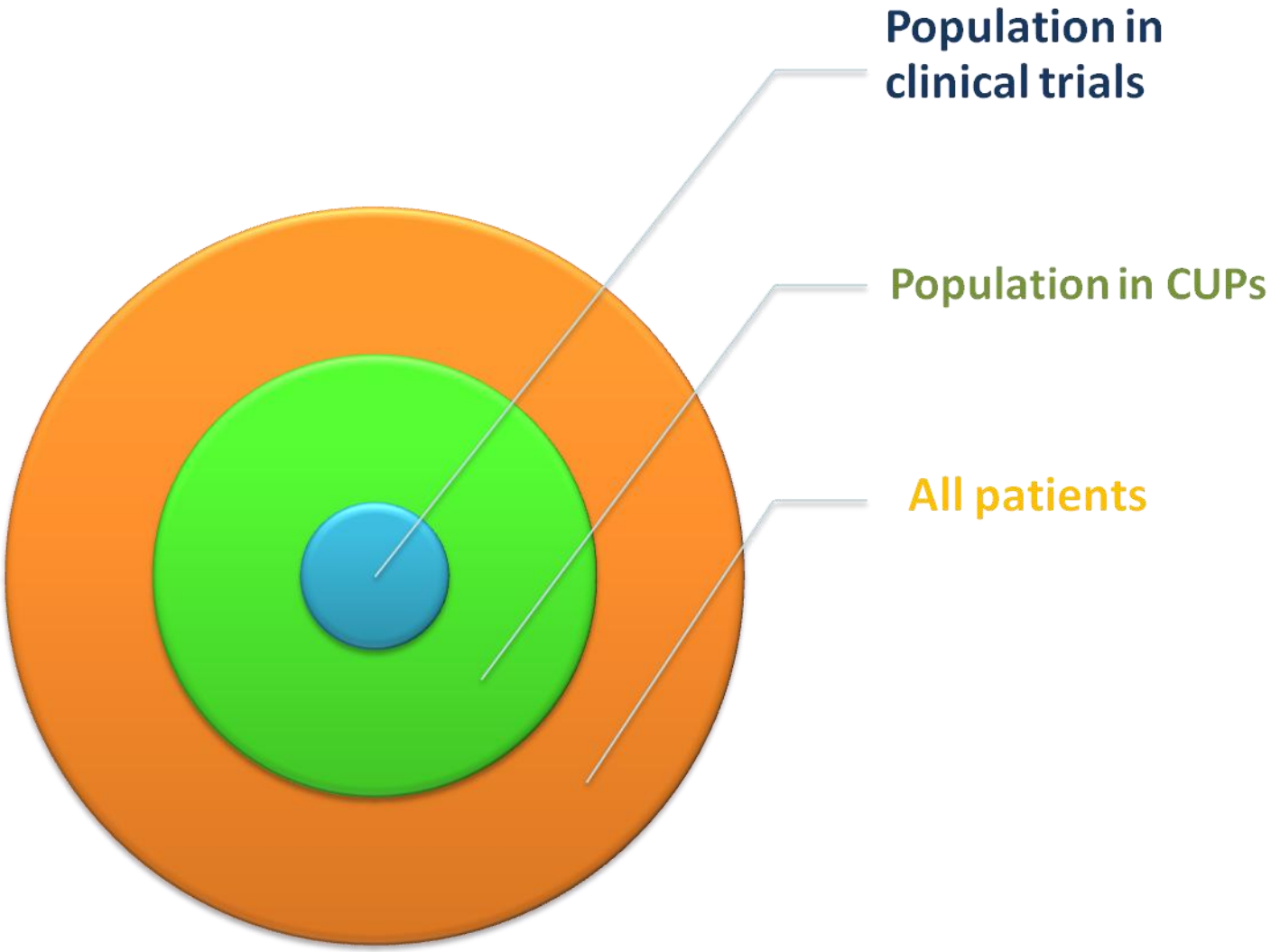
Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.

Preso atto che vengono proposti studi nazionali ed internazionali definiti «expanded access» ovvero «protocolli di accesso allargato», onde assicurare al paziente l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali, quando non esista valida alternativa terapeutica;

Considerato la opportunità di adottare procedure che garantiscono al paziente l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali e di fornire indicazioni relative all'uso dei medicinali sottoposti a sperimentazione clinica;

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Scientific knowledge gained from CUPs



FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

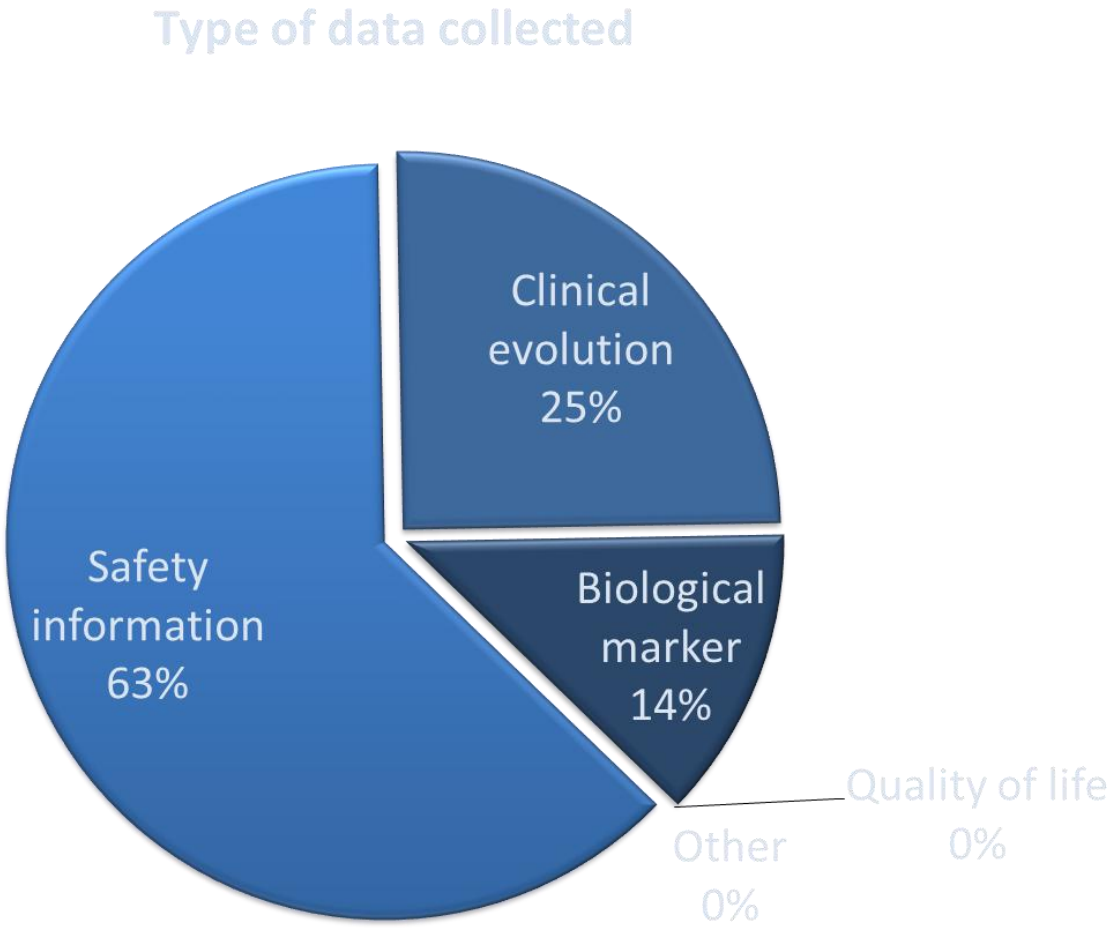
Valid data for 9 OD products

Product	Indication
Mozobil® (*Genzyme)*	Treatment to mobilise progenitor cells prior to stem cell transplantation
vandetanib (*AstraZeneca)*	Medullary thyroid carcinoma
inolimomab (*Eusa Pharma)*	Graft versus host disease
Kuvan® (*Merck Serono)*	Hyper-Phenyl-Alaninaemia in adults and paediatric patients 4 years + with PKU
Carbaglu® (*Orphan Europe)*	NAGS deficiency, isovaleric acidaemia, methylmalonic acidaemia, propionic acidaemia
Yondelis® (*Pharma Mar)*	Soft Tissue Sarcoma
decitabine (*Johnson & Johnson*)	Myelo-Dysplasic Syndrome
Vpriv® (*Shire Pharmaceuticals*)	Gaucher type 1
Xyrem® (*UCB*)	Treatment of narcolepsy (Company said “no CUP” whereas in fact ATU in France)

Houyez F, Eurordis, V Foresight Training Course, Fondazione G.Benzi,Varsavia 2012

FONDAZIONE PER LA RICERCA FARMACOLOGICA GIANNI BENZI ONLUS

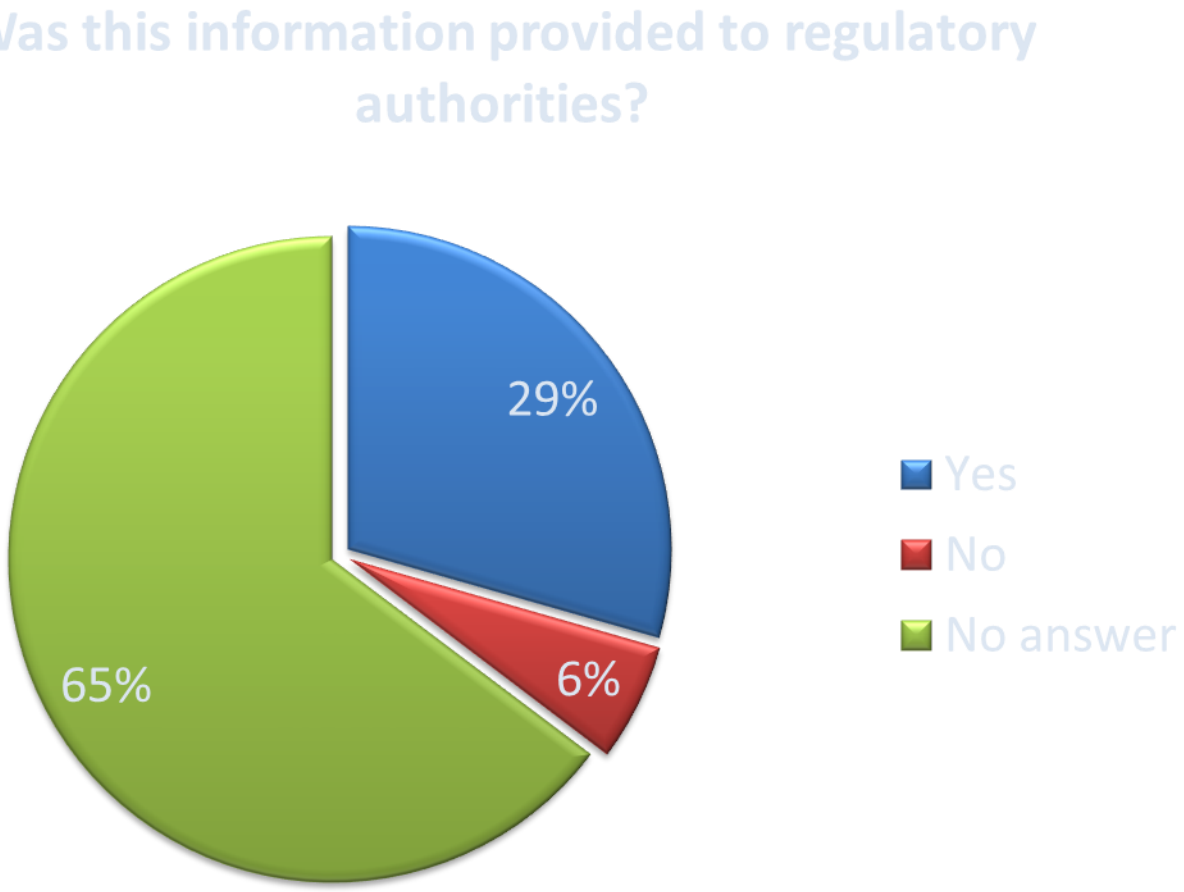
Which data?



Houyez F, Eurordis, V Foresight Training Course, Fondazione G.Benzi,Varsavia 2012

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

For what use?



Houyez F, Eurordis, V Foresight Training Course, Fondazione G.Benzi,Varsavia 2012

FONDAZIONE PER LA RICERCA FARMACOLOGICA GIANNI BENZI ONLUS

La disponibilità dei farmaci per i pazienti

USO OFF-LABEL

all uses of a marketed drug not detailed in the SmPC including

- therapeutic indication
- therapeutic indication for use in subsets
- appropriate strength (dosage)
- pharmaceutical form
- route of administration

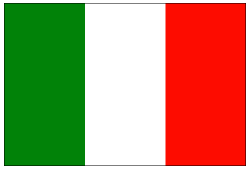
FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

La disponibilità dei farmaci per i pazienti

USO OFF-LABEL



Non c'è una legge ad hoc



Legge 23 dicembre 1996, n. 648

"Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996"

pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 300 del 23 dicembre 1996

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Legge 648/1996
(aggiornata Circ. n. 13, 30 Agosto 1999)

Istituzione di un elenco di medicinali erogabili, qualora non esista una valida alternativa terapeutica, a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale da parte CTS:

- farmaci innovativi autorizzati in altri Stati ma non sul territorio nazionale
- farmaci non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica di cui siano "già disponibili risultati di studi clinici di fase seconda"
- farmaci da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

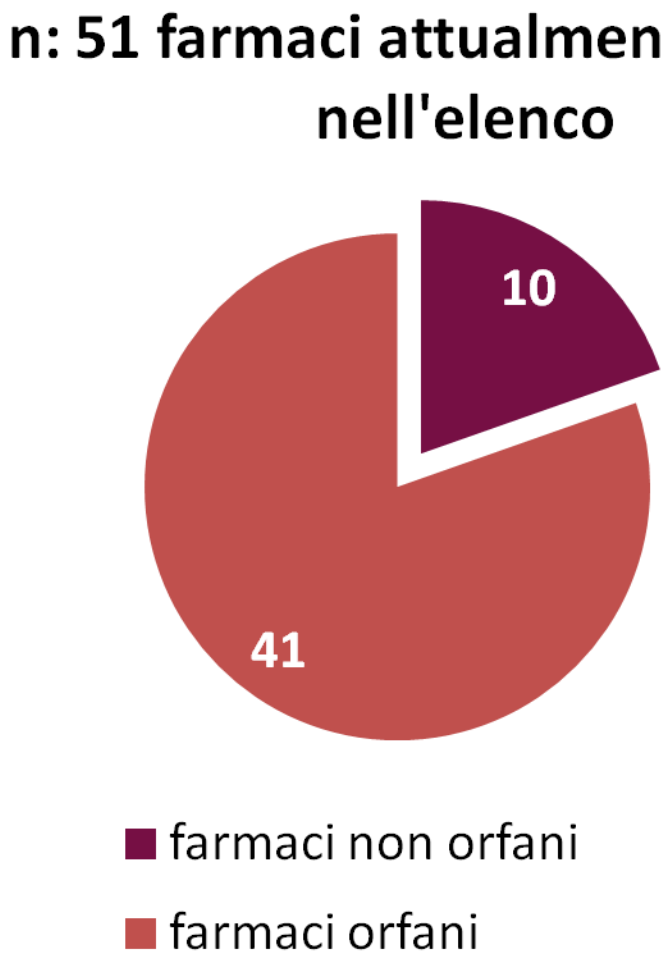
Legge 648/1996
(aggiornata Circ. n. 13, 30 Agosto 1999)

I medicinali per i quali sia stato espresso un parere favorevole possono rimanere inseriti nell'elenco, nelle more di un nuovo provvedimento che tolga tale limite temporale**,** **per dodici mesi****,** salvo proroghe approvate dalla Commissione stessa per il permanere delle esigenze che ne motivarono l'inserimento.

Poiché tali medicinali non sono stati valutati da questo Ministero sotto il profilo della qualità, sicurezza ed efficacia, ai fini della autorizzazione all'immissione in commercio per l'indicazione proposta, le strutture prescrittrici istituiranno appositi **registri** per monitorarne l'uso secondo le indicazioni riportate nei singoli provvedimenti e sono tenute a trasmettere alla Commissione i dati richiesti negli stessi, ogni tre mesi

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Farmaci off-label inseriti nella Legge 648/1996



(Aggiornato a settembre 2012)

FONDAZIONE PER LA RICERCA FARMACOLOGICA GIANNI BENZI ONLUS

Farmaci off-label inseriti nella Legge 648/1996

Liste **aggiornate** di farmaci **con uso consolidato**, sulla base dei dati della letteratura scientifica, per indicazioni anche differenti da quelle autorizzate

- Lista farmaci **Oncologia adulti** (All. 1 - aggiornamento luglio 2011)
- Lista farmaci **Oncologia pediatrica** (All. 2 - aggiornamento luglio 2012)
- Lista farmaci **Ematologia** (All. 3 - aggiornamento aprile 2011)
- Lista farmaci **Neurologia** (All. 4 - aggiornamento luglio 2011)
- Lista farmaci **Trapiantologia** (All. 5 - aggiornamento aprile 2011)
- Lista **radiofarmaci** (All. 6 - aggiornamento aprile 2011)
- Lista farmaci **pediatrici cardiovascolari** (aggiornata a gennaio 2010)
- Lista farmaci **pediatrici antinfettivi** (aggiornata a dicembre 2010)

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Farmaci off-label inseriti nella Legge 648/1996

Liste **aggiornate** di farmaci **con uso consolidato**, sulla base dei dati della letteratura scientifica, per indicazioni anche differenti da quelle autorizzate



Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale", n. 199 del 27 agosto 2012 - Serie generale

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA Roma - Lunedì, 27 agosto 2012

AVVISO AL PUBBLICO

Si comunica che il punto vendita Gazzetta Ufficiale sito in via Principe Umberto, 4 è stato trasferito nella nuova sede di Piazza G. Verdi, 1 - 00198 Roma

N. 176

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 27 luglio 2012.

Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648.

- Lista farmaci pediatrici anestetici
- Lista farmaci pediatrici gastrointestinali
- Lista farmaci pediatrici sangue e organi eritropoietici
- Lista farmaci pediatrici dermatologici
- Lista farmaci pediatrici apparato genito-urinario e ormoni sessuali
- Lista farmaci pediatrici sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico
- Lista farmaci pediatrici apparato respiratorio

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Quali contesti terapeutici?





MALATTIE RARE

(30 milioni di cittadini EU)

PEDIATRIA

(150 milioni di bambini EU)

FONDAZIONE PER LA RICERCA FARMACOLOGICA GIANNI BENZI ONLUS

Difficulties to perform trials in small populations

a) Ethical concerns for enrolling minorities in clinical trials, lack of treatment options (PHYSICIANS-PARENTS)

Directive 2001/20/EC + Ethical consideration EC 2008

a) Economic aspects that prevent industries to invest a large amount of money to have a very small market (PHARMACEUTICAL COMPANIES)

EU Paediatric Regulation + Orphan Reg. (EC) No 141/2000

a) Methodological issues related to reduced sample size (METHODOLOGISTS)

Guidelines

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Guideline on CTs in small population CHMP/EWP/83561/2005

"The Guideline considers problems associated with CTs when there are **limited number of patients** (e.g. **rare diseases, paediatric trials)**.

… conduct, analysis, and interpretation of studies in rare conditions at times may be constrained to varying degrees by the prevalence of the disease.

…when there are very few data, **it is imperative that the most efficient and informative analytical methods should be used**. Many of these methods involve **'statistical modelling'**.

…sensitivity analyses consisting of various analyses/models should be presented, which may make different assumptions abut the data"

FONDAZIONE PER LA RICERCA FARMACOLOGICA GIANNI BENZI ONLUS

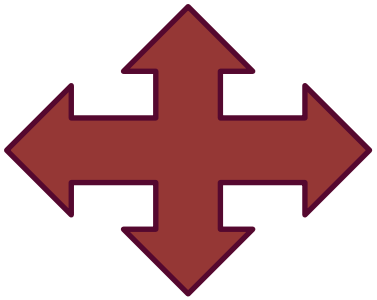
Non conventional ways to obtain evidence

Reduce the number of recruited subjects

Sequential design, adaptive methods

Use evidence accumulating during the trial

Bayesian approach



Modelling and Simulation

Extrapolation

Identify responders and increase statistical power

"enrichment" approach

REDUCED SUBJECTS, COSTS, TIMES

FONDAZIONE PER LA RICERCA FARMACOLOGICA GIANNI BENZI onlus

Adaptive licensing

- EMA Mngt board March 2012 provided a definition

  - ‘Adaptive licensing can be defined as a prospectively planned adaptive approach to regulation of drugs through iterative phases of evidence gathering, followed by regulatory evaluation and license adaptation’

  - Adaptive Licensing seeks to maximise the positive impact of drugs on public health by balancing timely access for patients with the need to assess and provide adequate evolving patient information on benefits and harms so that better informed patient care decisions can be made

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Conclusioni

- Gli usi speciali dei farmaci costituiscono una reale alternativa terapeutica per i pazienti; in particolare la legge 648/96 ha coperto anche gli usi off-label di prodotti di uso consolidato
- Ne beneficiano in particolare le piccole popolazioni che tuttavia hanno a disposizione ancora pochi farmaci (orfani e pediatrici)
- La metodologia della sperimentazione clinica deve continuare a crescere
- Apertura verso approcci innovativi ed efficienti per produrre evidenza scientifica e accelerare l'accesso al paziente