FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
onlus

ASSOCIAZIONE CULTURALE
Giuseppe DOSSETTI
i Valori
TUTELA E SVILUPPO DEI DIRITTI

Disponibilità di farmaci orfani per la cura delle Malattie Rare

STATI GENERALI DELLE MALATTIE RARE
"PIANO SANITARIO NAZIONALE DELLE MALATTIE RARE 2013: IDEE A CONFRONTO"

Adriana Ceci
Presidente Fondazione per la Ricerca Farmacologica Gianni Benzi-onlus

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
onlus

Incentivare la disponibilità dei farmaci orfani ai pazienti che soffrono di una malattia rara è un problema di sanità pubblica

"..i pazienti colpiti da affezioni rare dovrebbero aver diritto ad un trattamento qualitativamente uguale a quello riservato agli altri pazienti.."

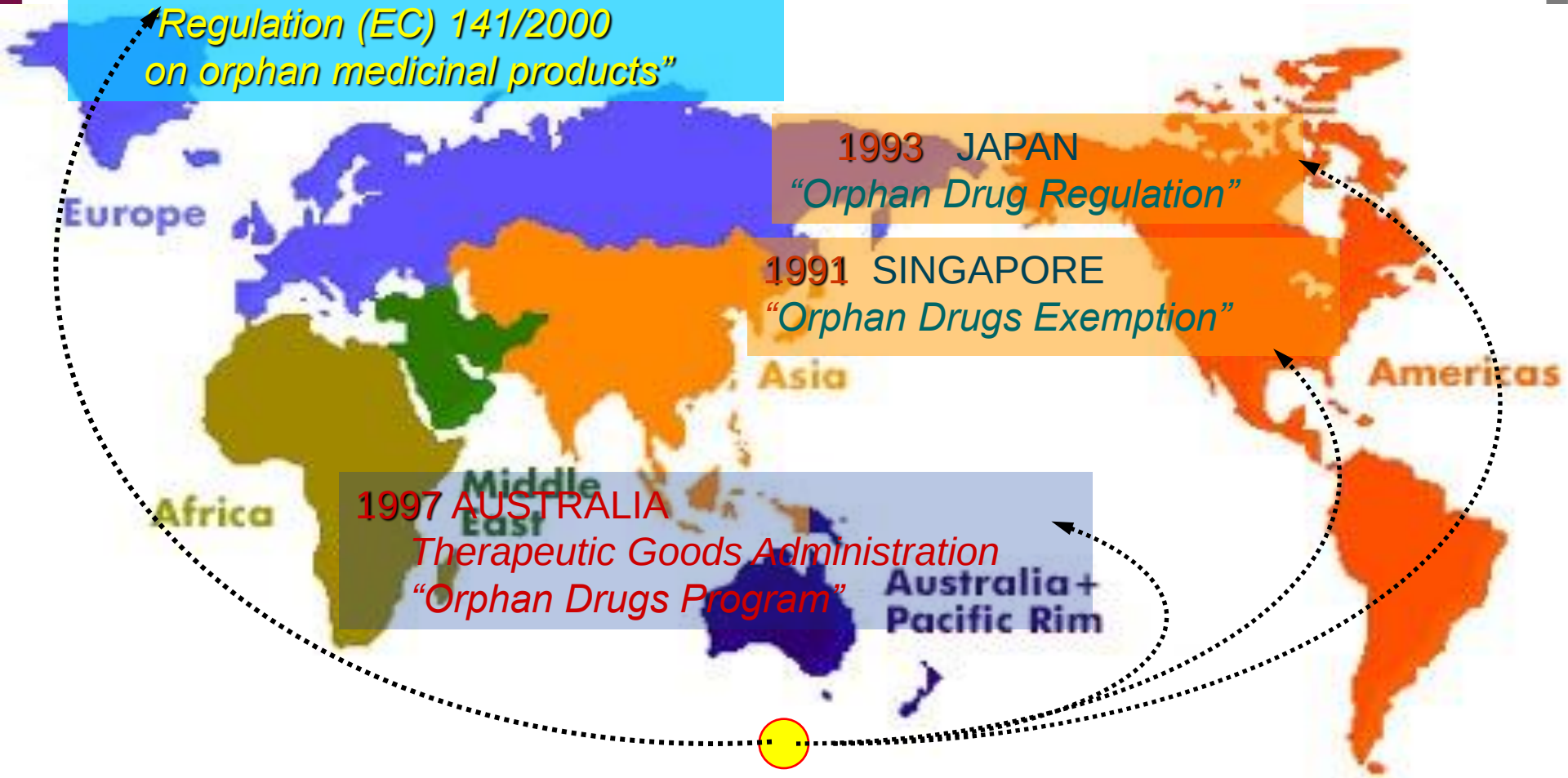
"..occorre quindi promuovere la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di adeguati medicinali da parte dell'industria farmaceutica.."

INIZIATIVE PER LO SVILUPPO DI FARMACI PER LE MALATTIE RARE

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
onlus

In principio (1983) c'è stato l'Orphan Drug Act in USA. Il successo dell'ODA ha implementato analoghe iniziative legislative in tutto il mondo

2000 EUROPEAN UNION
"Regulation (EC) 141/2000 on orphan medicinal products"



1993 JAPAN
"Orphan Drug Regulation"

1991 SINGAPORE
"Orphan Drugs Exemption"

1997 AUSTRALIA
Therapeutic Goods Administration
"Orphan Drugs Program"

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Farmaci designati e approvati in Europa

EuOrphan

Overview for orphan medicinal product designation procedure since 2000

Year	Applications submitted	Positive COMP opinions	Applications withdrawn	Final negative COMP opinions	Designations granted by Commission
2010	13	17	9	1	-
2009	164	113	23	1	106
2008	119	86	31	1	73
2007	125	97	19	1	98
2006	104	81	20	2	80
2005	118	88	30	0	88
2004	108	75	22	4	72
2003	87	54	41	1	55
2002	80	43	30	3	49
2001	83	64	27	1	64
2000	72	26	6	0	14
Total	1073	744	258	15	699

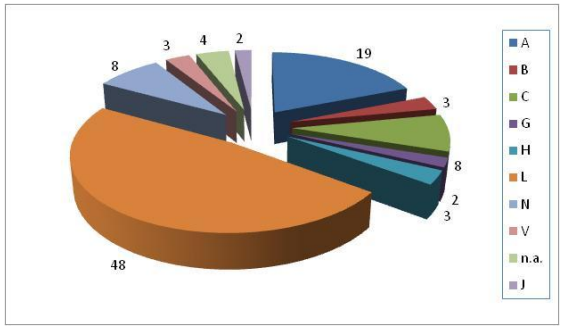
820 richieste di designazione orfana
70 farmaci orfani autorizzati
63 indicazioni orfane

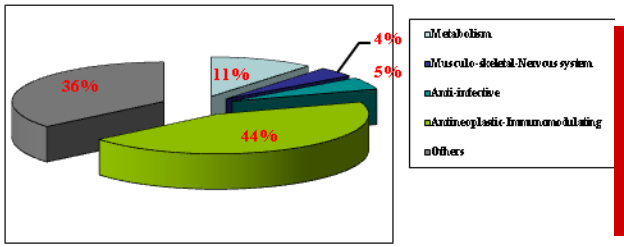
Solo l'8% delle molecole designate diventa un farmaco

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

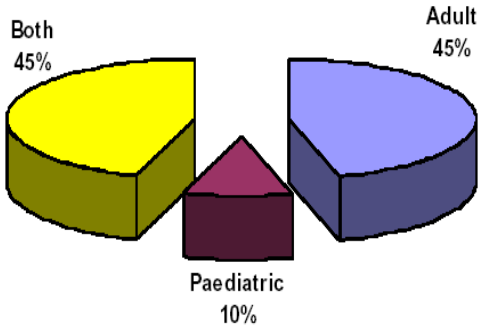
Criticità

EuOrphan





Poche aree terapeutiche sono coperte da farmaci



CIRCA L'80% DELLE MALATTIE RARE SONO PEDIATRICHE

MA

SOLO IL 50% DEI FARMACI CHE SERVONO AL BAMBINO SONO APPROVATI PER IL BAMBINO

SOLO 15 DESIGNAZIONI (5%) IN DUE SOLE CONDIZIONI (MALARIA E TUBERCOLOSI) RIGUARDANO 'MALATTIE NEGLETTE', UN CRESCENTE PROBLEMA DI SALUTE PUBBLICA

1 PRODOTTO/70 APPROVATO

NEGLECTED DISEASES

malaria, TB, dengue fever, treponematoses, leptospirosis, strongyloidiasis,
food-borne, scabies, bacterial infections, trematodiases, neurocysticercosis, thirteen parasitic and three soil-transmitted helminth infections, lymphatic filariasis, leishmaniasis, Buruli ulcer, leprosy, and trachoma.

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Designazione e Approvazione sono a livello EU

EMEA – COMP EC

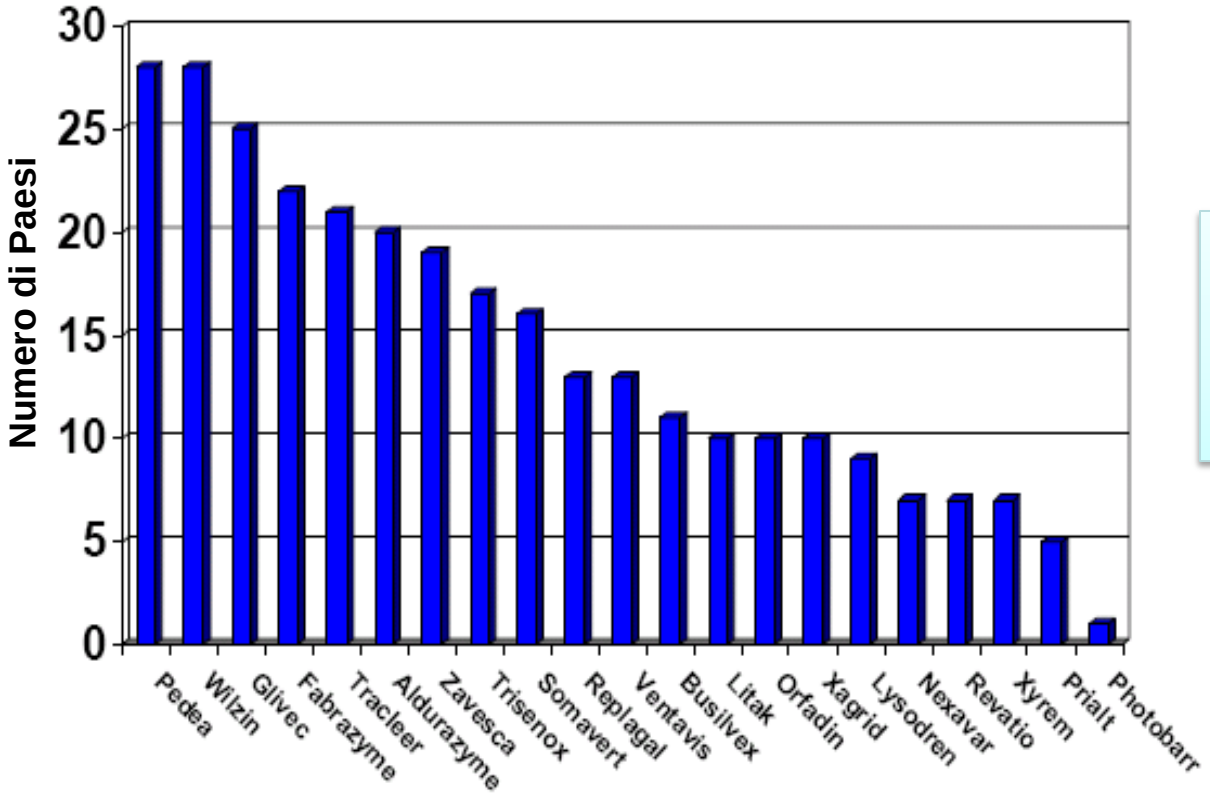
Qual è la disponibilità sui mercati nazionali ?

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Farmaci orfani: disponibilità Europa

Fonte: 4° indagine di Eurordis sulla disponibilità dei farmaci orfani in Europa

ANALISI PER PRODOTTO MEDICINALE



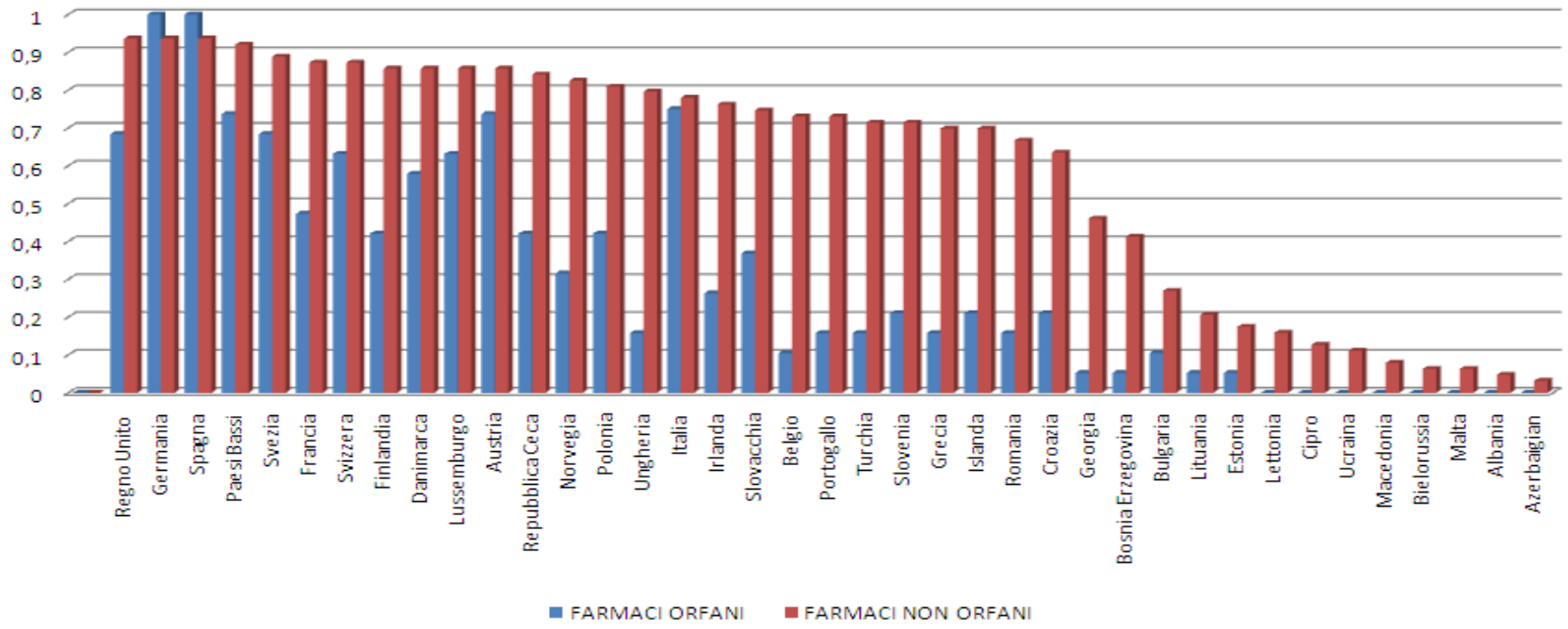
In media non più della metà dei farmaci è presente nei diversi mercati

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

TEDDY
Task-force in Europe for Drug Development for the Young

Disponibilità sul mercato europeo di 82 farmaci pediatrici autorizzati dall'EMEA (confronto farmaci orfani/farmaci non orfani)

EU-ORPHAN-2010



Dati preliminari relativi a 82 farmaci pediatrici EMEA analizzati di cui 18 orfani (22%)

EuOrphan

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Criticità nell'accesso: il caso dei Farmaci Ultra-Orfani

Some ultra-orphan drugs in current use (£ per QALY)

Product	Condition	Preliminary estimated ICER
Agalsidase beta	Fabry's	203,009
Imiglucerase	Gaucher's (I and III)	391,244
Laronidase	Mucopolysaccaridosis (type 1)	334,880
Miglustat	Gaucher's (type I)	116,800
Nonacog alfa	Haemiphilia B	172,500

10 volte più alti (in media) dei costi ritenuti accettabili per I farmaci convenzionali e per gli orfani non ultra-rari!!!!

da : National Institute for Health and Clinical Excellence

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
onlus

COME SOSTENERE LO SVILUPPO DI FARMACI ADEGUATI PER LA CURA DELLE MALATTIE RARE

RAZIONALIZZARE (OLTRE CHE RAFFORZARE) GLI IMPEGNI ECONOMICI PUBBLICI E PRIVATI PER LE RICERCA PRECLINICA E CLINICA SPECIE IN SETTORI INNOVATIVI (ADVANCED THERAPY); (DISTRETTI TECNOLOGICI; FP7; PIANO PER LA RICERCA, ECC)

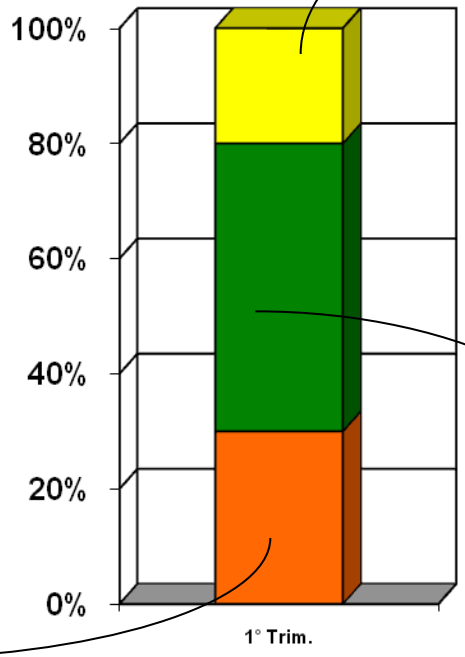
- FACILITARE LO SVOLGIMENTO DELLA RICERCA NELLE COSIDDETTE 'SMALL POPULATION' A CUI NON SONO APPLICABILI I 'GOLDEN STANDARDS' DELLA RICERCA CLINICA 'NORMALE';

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
onlus

Il ruolo della Ricerca

'Significat Benefit' per la designazione
'Risk/benefit' per ottenere la MA
'Effectiveness' per l'uso clinico

in humans



in vitro

in vivo

FONDAZIONE PER LA RICERCA FARMACOLOGICA GIANNI BENZI ONLUS

GLI STUDI CLINICI NELLA LEGISLAZIONE EUROPEA (DIR.20/2001 E GCP)

Criticità emergenti nel settore della sperimentazione clinica in generale e nelle malattie rare

a) Sistema autorizzativo complesso e non efficiente

b) Disomogenea aderenza alle leggi/regolamenti nazionali/comunitari

c) Insoddisfacente qualità delle sperimentazioni nel rispetto GCP

d) Rapida evoluzione delle conoscenze scientifiche e prodotti innovativi

Methodological issues
reduced sample size (METHODOLOGISTS)
In particular for paediatric application

Economic aspects that prevent Industries investing a large amount of money for a very small market (PHARMACEUTICAL COMPANIES)

Ethical concerns for enrolling small population in clinical trials (PHYSICIANS – PARENTS)
Gap between Needs and Awareness

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Lo svolgimento di sperimentazioni cliniche è un processo troppo complesso

Il (parziale) fallimento degli obiettivi di semplificazione/armonizzazione della Dir. 20/2001 rende necessaria la sua modifica

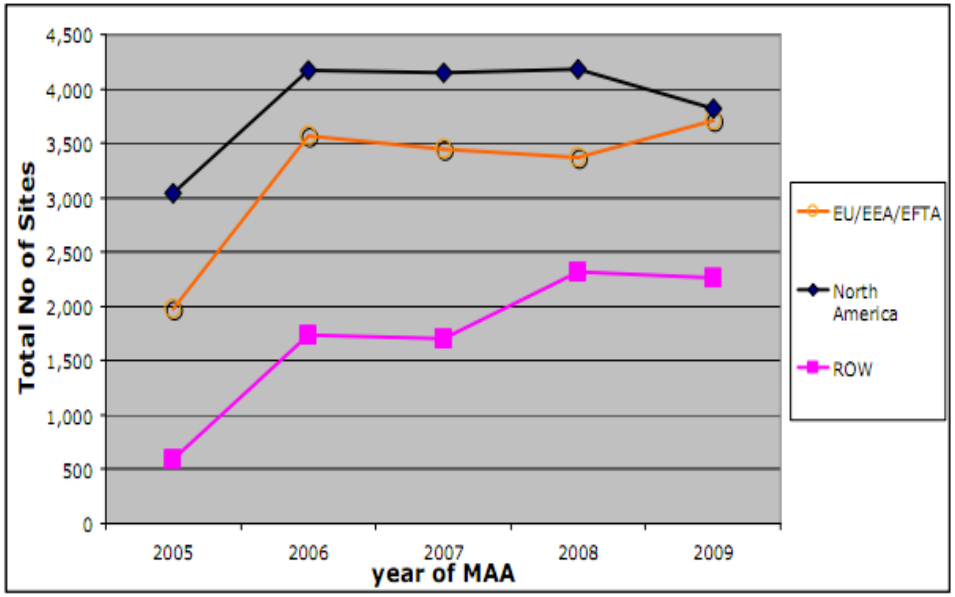


Figure 7: The number of investigator sites involved in pivotal clinical trials submitted in MAAs to th EMA per region and year. The data are shown as three "global regions" – EU/EEA/EFTA, North America and ROW (Rest of the World).

- Clinical trials directive only partially successful in harmonising requirements
- Issues remain across a number of areas
- Need for changes to ensure EU remains an attractive place for clinical research

Concept Paper EU-SANCO, 2011

Clinical research is moving away from Europe, esp. academic CTs: from 2007 to 2010: 17% less approved protocols and 26% less enroled patients [source EudraCT])

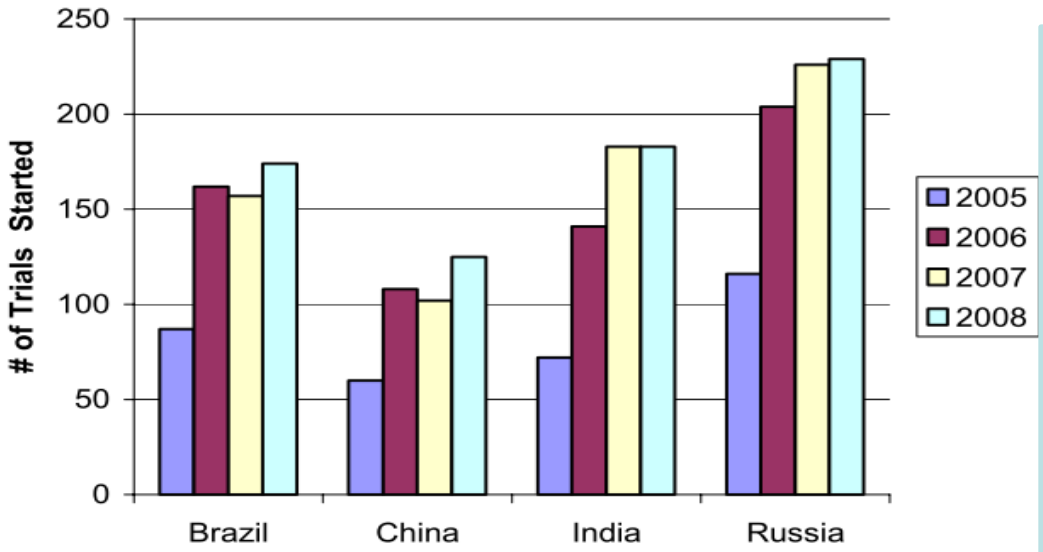
FONDAZIONE PER LA RICERCA FARMACOLOGICA GIANNI BENZI onlus

Le sperimentazioni cliniche abbandonano l'Europa

Il (parziale) fallimento degli obiettivi di semplificazione/armonizzazione della Dir. 20/2001 rende necessaria la sua modifica

CT in BRIC countries

Doc. EMA/INS/GCP/154352/2010



61% of the patients in pivotal trials submitted in MAA to the EMA during the observation period from January 2005 to December 2009 were from third countries, comprising 25.9% from the ROW region

FONDAZIONE PER LA RICERCA FARMACOLOGICA GIANNI BENZI ONLUS

Problemi specifici con l'Italia?

Il ritardato intervento legislativo sta allargando il gap tra Italia ed altri paesi (EU e non-EU)

Country Attractiveness for Clinical Research						
Criteria	**1st**	**2nd**	**3rd**	**4th**	**5th**	**US Ranking**
Quality of investigators	Scandinavia	Germany	UK	Italy	US	5th
Cost of Clin. Research	Eastern Europe	Spain	Italy	France	Germany	8th
Recruitment speed	Eastern Europe	Spain	Italy	Germany	US	5th
Consistency recruitment objectives	Eastern Europe	Spain	Scandinavia	Germany	US	5th
Influence of Regulatory authorities	US	UK	France	Germany	Scandinavia	1rst
Market size	US	France	Germany	Spain	Italy	1rst
Quality / influence of EE	US	UK	France	Germany	Spain	1rst
Quality of the HC system	US	France	Scandinavia	Germany	Italy	1rst
Quality of CRO - Clinical Research Organization	US	UK	Scandinavia	Germany	France	1rst
Simplicity of administrative organization	US	Scandinavia	France	Germany	UK	1rst

Grading di attrattività per la ricerca clinica *(Recchia et al, 2011)*

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

La Fondazione Gianni Benzi, organizzazione di ricerca non-profit (ONLUS) fondata il 9 Novembre 2007, supporta il portale EU-ORPHAN

Obiettivo 1: assemblare informazioni altrimenti disperse sui farmaci orfani e renderle disponibili ai pazienti

Obiettivo 2: creare una Inventory degli studi clinici conclusi o in corso e dei bisogni di ricerca inevasi

EuOrphan

SERVICE FOR THE SUPPORT
OF THE EUROPEAN ORPHAN
MEDICINE MARKET

EuOrphan è un portale di servizi - **www.euorphan.com** - per la distribuzione di informazioni sui farmaci orfani designati e/o commercializzati nel mondo realizzato al fine di supportare lo sviluppo e la ricerca clinica relativa a questi farmaci in Europa e facilitarne l'accesso ai pazienti affetti da malattie rare.

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
onlus

“Banca Dati Eu-Orphan”

EuOrphan

- ACTIVE SUBSTANCE
- TRADENAME
- ATC FIRST LEVEL
- DISEASE AREA
- COMPANY
- SEARCH

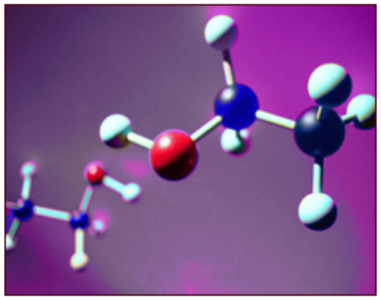
ACTIVE SUBSTANCE

EMA | FDA | Approved | Designated | ALL

A B C D E F G H I J K L M Symbols

N O P Q R S T U V W X Y Z

NO DATA, SELECT ONE



The ACTIVE SUBSTANCE is the chemical ingredient in the pharmaceutical drug that is biologically active. It means that it is responsible of the therapeutic activity of the medicine.

In this page you can check the drug according to the active substance. Choose the initial letter or press the button 'symbol' if the name of the active substance start with a number or a symbol.

Filter your research selecting the AGENCY and/or ‘DESIGNED’ if the drug is tagged as orphan but is not yet on the market or ‘APPROVED’ if the medicine is marketed and is available for the therapy.

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
ONLUS

Metodologia

START
Farmaco designato /autorizzato e patologia correlata

- **Fonti**
  - MEDdra
  - PubMed, Clinicaltrials.gov, EudraCT register
  - Sito ufficiale EMA:
    - Register of designated Orphan Medicinal Products
    - European Public Assessment Reports
  - Sito ufficiale FDA: *FDA Application Search Orphan Drug Designations and Approvals*

EudraCT

Descrizione del Principio Attivo "Orfano"
Indicazioni approvate
Dettagli sulla Condizione Orfana
Indicazioni ed Uso in Pediatria
StudiPost-Approvazione (Designazione) rilevanti PUBBLICAZIONI DA BANCHEDATI

PubMed

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

FONDAZIONE
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA
GIANNI BENZI
onlus

La Fondazione Gianni Benzi, partecipa al progetto 'Struttura Operativa per Facilitare le Sperimentazioni Cliniche' in Italia promosso dal CNRB

CNRB - Centro Nazionale per le Risorse Biologiche

Presidente- Prof. Leonardo Santi

Consorzio con attività esterna senza scopo di lucro, posto sotto la vigilanza del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR) che ha compreso il CNRB fra gli Istituti privati di ricerca

N° Consorziati CNRB

N° Partecipanti al Progetto Sperimentazione

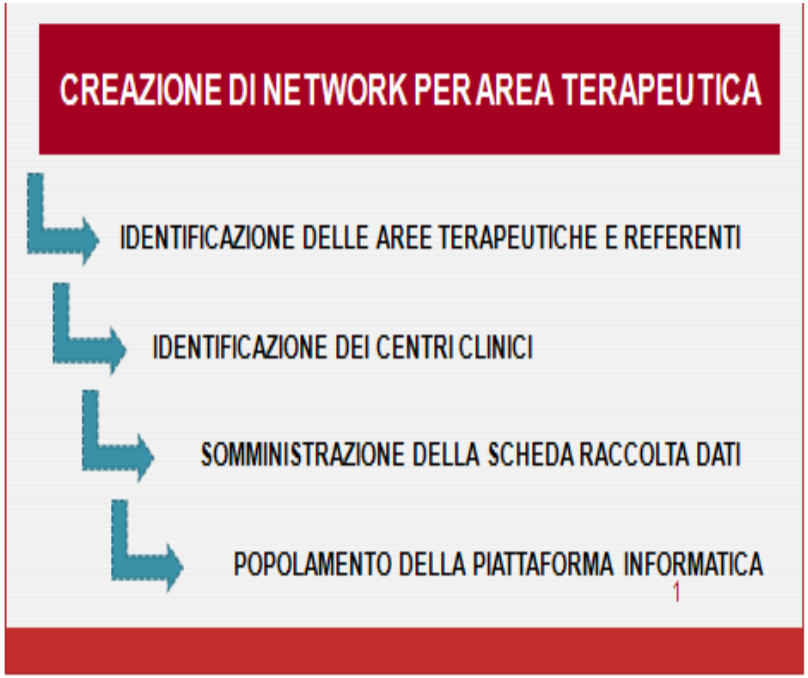
Obiettivi

- favorire il processo di **armonizzazione e semplificazione** delle procedure per la richiesta e l'ottenimento delle **autorizzazioni** sia da parte dei Comitati Etici sia delle amministrazioni ASL/AO-AOU/IRCCS e dell'AIFA;

- favorire l'individuazione e il coinvolgimento attivo di strutture di ricerca e centri clinici che operino in GCP in tutte le fasi della sperimentazione (I-IV), da organizzare in **"Networks" specifici per diverse aree terapeutiche**, immediatamente attivabili in relazione a determinati studi

FONDAZIONE PER LA RICERCA FARMACOLOGICA GIANNI BENZI onlus

IDENTFICAZIONE DELLE AREE TERAPEUTICHE E REFERENTI



1 **Analisi delle Sperimentazioni Cliniche – Rapporto Nazionale 2011, OsSC**

2 **Aree rilevanti nell'AGENDA della Ricerca Europea – FP7 Health 2012 (Malattie Rare / Pediatria / Anziani)**

3 **Espressione di interesse dei Centri Clinici aderenti al CNRB**

4 **Espressione di interesse da parte di altri stakeholder (aziende, associazione dei pazienti)**

Oncologia
Neurologia
Pediatria
Malattie Rare
Diabetologia
Cardiologia

CNRB- Organizzazione Networks

CENTRO NAZIONALE PER LE RISORSE BIOLOGICHE

Scheda di rilevazione dati dei Centri Clinici aderenti al Network per la Sperimentazione Clinica in Italia

Sezione relativa all'Istituzione di Riferimento del Centro Clinico

Amministrazione / Ente di appartenenza (precisare la natura giuridica)	
Legale rappresentante (nome e cognome)	
Direttore Generale (nome e cognome)	

DATI dell'ISTITUZIONE DI RIFERIMENTO :

legale rappresentante, referente per le SC, ivi al CE

INFORMAZIONI STRUTTURA
medici, infermieri, n. posti
accessi al reparto)

ants)

DISPONIBILITÀ DI ATTRE
ALLE ATTIVITÀ DI SPERIME
refrigeratori, strumenti diagn

OPEN ACCESS PER I RICERCATORI E PER I PAZIENTI!!!

DISPONIBILITA' STRUMENTI INFORMATIZZATI (cartelle cliniche elettroniche, registri, database)

ESPERIENZA NELLA RICERCA CLINICA (studi in corso, pazienti arruolati, studi conclusi)

PIATTAFORMA INFORMATICA PER LA GESTIONE DEI NETWORK