Giornata del diritto costituzionale
per la tutela della salute

MALATTIE RARE E DISABILITÀ

"Siamo Rari...ma Tanti"

SINERGIE SALUTE FAMIGLIA SCUOLA

Mercoledì 5 dicembre 2007
CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini – Sala delle Conferenze
Via del Pozzetto, 158 – Roma

L'Agenzia Italiana del Farmaco e le Malattie Rare

Giuseppe Traversa
Ufficio Ricerca & Sviluppo - AIFA

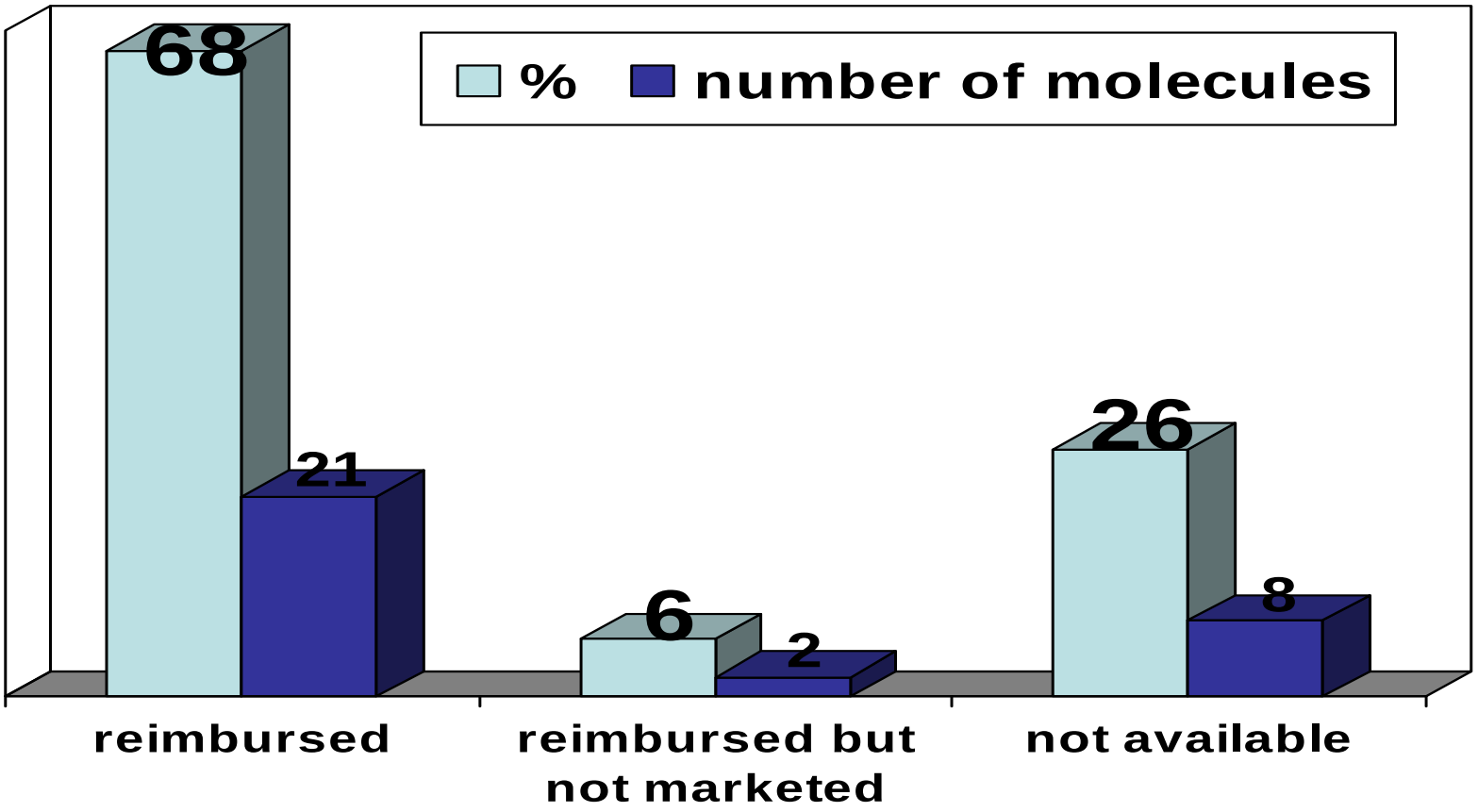
Malattie rare: il contributo dell'AIFA

- ✓ **Garantire l'accesso ai farmaci efficaci**
- ✓ **Favorire la ricerca sulle malattie rare**

Accesso ai farmaci orfani in Italia

- ✓ **Farmaci con indicazione approvata e disponibili nel SSN con le modalità usuali**
- ✓ **Farmaci con indicazione non approvata e disponibili nel SSN tramite la legge 648/96**
- ✓ **Farmaci con indicazione non approvata e disponibili tramite il fondo AIFA 5%**

Accesso ai farmaci orfani in Italia



Legge 648/96

Articolo 1
[…] "**qualora non esista valida alternativa terapeutica**, sono erogabili a totale carico del SSN:

• I medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri stati ma non sul territorio nazionale
• I medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica
• I medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata"

purché inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) […]

Legge 648/96

14 sostanze rimborsate nel SSN per il trattamento (con indicazione non approvata) di malattie rare all'interno della legge 648/96

“Fondo AIFA 5%”

Istanze di accesso al Fondo di cui all’art. 48, comma 19, lettera a, del DL 30 settembre 2003 n. 269, convertito dalla Legge n. 326 del 24 novembre 2003 legge 24 novembre 2003, destinato a promuovere l’impiego di **farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie**.

Istanze con esito positivo:

- Azacitidina (Vidaza)
- Alfa-glucosidasi ricombinante umana (Myozyme)(nel periodo transitorio)
- Diaminopiridina (per sindrome di Eaton Lambert)
- Wilfactin (per malattia di von Willebrand)

Cosa fare per favorire la ricerca

- ✓ **Contesto normativo favorevole: per es., sperimentazione no profit in Italia**
- ✓ **Finanziamenti per la ricerca indipendente**
- ✓ **“Accordi di programma”**

Perché è importante la ricerca clinica indipendente

- ✓ **Le popolazioni trascurate dalla ricerca commerciale**
  - ✓ **Scarso interesse di mercato o aumentato rischio per la ricerca**
- ✓ **Gli aspetti trascurati dalla ricerca commerciale: interessi potenzialmente in conflitto**
  - ✓ **Interesse per farmaci fuori brevetto**
  - ✓ **Interesse per il follow up a lungo termine**
  - ✓ **Interesse a utilizzare end point clinici forti (tempi più lunghi e maggiori difficoltà)**

Cosa caratterizza la ricerca indipendente

- ✓ **Principali elementi caratterizzanti:**
  - ✓ **Definizione del protocollo dello studio**
  - ✓ **Proprietà dei dati**
  - ✓ **Libertà di analisi e di pubblicazione**
  - ✓ **Finanziamento basato sul merito scientifico**
  - ✓ **Assenza (contenimento) dei conflitti di interesse**

Cosa è stato fatto: risultati del bando 2005 e 2006

Area	Protocolli finanziati (N)	
	2005	2006
✓ Farmaci orfani e malattie rare	20	24
✓ Confronti fra farmaci e strategie	13	16
✓ Farmacoepidemiologia e appropriatezza	21	11
Totale	54	51

Finanziamento: 36 milioni € nel 2005 e 30 milioni € nel 2006

Come è stato fatto: la Commissione Ricerca e Sviluppo (CRS)

- **Il ruolo:**
  - **Identificare i temi di ricerca del call for proposals;**
  - **Condurre la prima fase del processo di selezione delle proposte;**
  - **Supervisionare l'andamento dei progetti**

- **Lucio Annunziato**
- **Renato Bernardini**
- **Sergio Bonini**
- **Maria Del Zompo**
- **Antonio Francavilla**
- **Enrico Garaci**
- **Silvio Garattini (presidente)**
- **Alessandro Liberati**
- **Giampietro Rupolo**
- **Gloria Saccani Jotti**

Come è stato fatto: l'individuazione dei temi

- ✓ **Suggerimenti da parte dei ricercatori**
- ✓ **Audizioni con istituzioni e associazioni**
- ✓ **Documenti pervenuti**
- ✓ **Discussione interna alla CRS**
- ✓ **Rapporto con il CdA**

Quale rapporto con l'attività dell'AIFA

- ✓ **Il problema clinico e il quesito principale dello studio sono rilevanti?**
  - ✓ **nuove conoscenze**
  - ✓ **pratica clinica**
  - ✓ **ricadute regolatorie**
- ✓ **L'interesse commerciale è limitato?**

- ✓ **Al momento della valutazione delle proposte: la metodologia dello studio è adeguata?**

Quale rapporto con l'attività AIFA: il caso delle malattie rare

Principali aree di ricerca:

- ✓ Meccanismi fisiopatologici e ricerca preclinica
- ✓ Sostegno allo sviluppo di farmaci mai valutati in precedenza
- ✓ **Studio del profilo beneficio-rischio di farmaci che hanno già avuto una valutazione indipendente**
  - ✓ **farmaci orfani approvati EMEA**
  - ✓ **farmaci orfani designati EMEA**
- ✓ **Studio del profilo beneficio-rischio di farmaci che sono utilizzati off label**

Bando 2007. Area 1: Farmaci orfani per malattie rare e sottogruppi di pazienti non responder

1	**Valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci orfani per malattie rare, approvati o designati dall'EMEA**
2	**Valutazione del profilo beneficio-rischio nei trattamenti off-label nelle malattie rare**
3	Valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci in pazienti non-responder nei confronti delle terapie standard
4	Studi clinici controllati sul trattamento della tubercolosi multiresistente e del profilo beneficio-rischio di farmaci per patologie tropicali e sub-tropicali presenti sul territorio nazionale

Come è stato fatto: selezione delle lettere di intenti da parte della CRS

- ✓ **Valutazioni singole: da parte di almeno 3 componenti della CRS**
  - ✓ **Pertinenza al tema**
  - ✓ **Rilevanza per l'SSN (35 punti)**
  - ✓ **Qualità scientifica dello studio (35 punti)**
  - ✓ **Esperienza proponente (20 punti)**
  - ✓ **Congruità economica (10 punti)**
- ✓ **Discussione plenaria e votazione**
- ✓ **Regole interne scritte sui conflitti di interesse**

Come è stato fatto: valutazione dei protocolli dalle study session

- ✓ **Study session con oltre 20 esperti (per metà stranieri; diversi dalla CRS)**
- ✓ **Per ciascun protocollo:**
  - ✓ **2 reviewer (con commenti scritti e votazione da casa)**
  - ✓ **1 discussant**
  - ✓ **Discussione plenaria e votazione**

Farmaci orfani (es. studi approvati)

- ✓ **Efficacy and safety of treatment with N-butyl-deoxynojirimycin (NB-DNJ-miglustat) in patients with Niemann-Pick disease type C (Very rare disease; observational uncontrolled study)**
- ✓ **Phase II effectiveness randomized actively controlled clinical trial in new onset juvenile dermatomyositis: prednisone versus prednisone plus cyclosporine a versus prednisone plus methotrexate (RCT; long term effect 5 years)**
- ✓ **Multicenter study of the efficacy and tolerability of tetrahydrobiopterin in a pediatric population affected by phenylketonuria (Safety long term effect)**

Farmaci orfani (es. studi approvati) (2)

- ✓ **Multicentre randomised double blind placebo controlled trial of long-term ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1a (CMT-Trial: CMT-Trial Italian with ascorbic acid long term)**
- ✓ **Safety and efficacy study of gene therapy with autologous cd34+ cells transfected with retroviral vector encoding ADA gene for the treatment of severe combined immunodeficience due to the lack of ADA**

Problemi aperti

- ✓ **L'individuazione di quesiti clinici rilevanti nelle "aree grigie". Cosa aggiungerà lo studio?**
- ✓ **Come stimolare la ricerca in aree:**
  - **con minore competenza e/o capacità organizzativa**
  - **con minore interesse commerciale**
  - **che richiedono collaborazioni internazionali**
- ✓ **Le possibili ricadute commerciali:**
  - **costo di nuovi vaccini e farmaci orfani**
- ✓ **I tempi:**
  - **dall'idea all'avvio di uno studio, alla diffusione dei risultati**

Conclusioni

- ✓ **L'esperienza AIFA mostra che**
  - **si può stimolare la ricerca indipendente sui farmaci orfani**
  - **si può creare un meccanismo di valutazione trasparente e rigoroso**
- ✓ **Una maggiore informazione e un maggiore coordinamento internazionale possono migliorare la qualità delle proposte**

Ringraziamenti

- **Ufficio Ricerca & Sviluppo: Salvatore Caruso, Alessia Cirilli, Alessandra Correggia, Lucia Masiero, Stefania Ribaldi, Luciano Sagliocca, Giuseppe Traversa, Francesco Trotta**

- **email: ricerca&sviluppo@aifa.gov.it**