L' innovazione nella terapia dell'ipertensione: il contributo della ricerca e sviluppo in italia

Federico Bertocchi, Responsabile Area Cardiovascolare Metabolica, Direzione Medica, Novartis Farma S.p.A.

Roma, 5 Giugno 2009

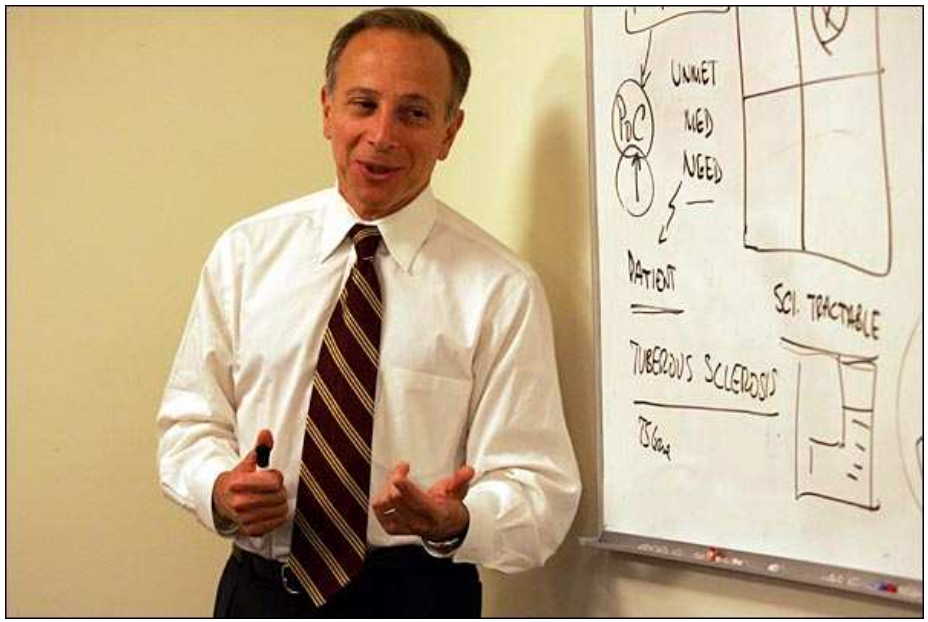
NOVARTIS

I PUNTI IN AGENDA

- **Alcuni dati sull'azienda**
- **La ricerca e sviluppo**
- **Ipertensione e innovazione**
- **Considerazioni finali**

NOVARTIS

- There is no greater privilege than to work towards bettering human health,…
- … and no more exciting arena in which to do so than through discovery of new medicines.



Mark C. Fishman, M.D.

President of the Novartis Institutes for BioMedical Research

Le aspirazione di una Azienda Farmaceutica

Scoprire, sviluppare e commercializzare prodotti innovativi per curare le malattie, alleviare le sofferenze e migliorare la qualità della vita

… ma anche…

soddisfare gli azionisti con una performance aziendale elevata e premiare coloro che investono idee e risorse nella Azienda.



NOVARTIS

Novartis è tra i leader nel settore della salute

- Portafoglio focalizzato sulla salute, leader di mercato
- Tra le 20 maggiori imprese del mondo per capitalizzazione di mercato
- Tra le aziende più rispettate su scala internazionale

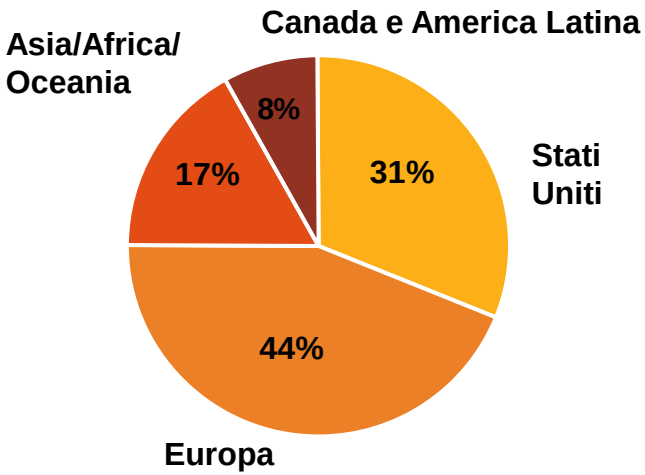


[1] *Escluse le attività di Consumer Health dismesse nel 2007*

Principali dati finanziari[1]

2008	Miliardi di USD
Fatturato netto:	41,459
Utile netto:	8,16
Investimenti in R&S:	7,22

Fatturato per Region – 2008



NOVARTIS

Novartis è leader nel settore della salute

7 marzo:
Sandoz e Ciba-Geigy annunciano la fusione

20 dicembre:
la fusione è completata, nasce Novartis



27 agosto:
lancio della nuova **business unit Consumer Health**

11 maggio:
inizio delle quotazioni in borsa al **New York Stock Exchange**

14 luglio:
Novartis è tra le prime società a firmare il **Global Compact dell'ONU**



6 maggio:
riorganizzazione del settore Ricerca nei **Novartis Institutes for BioMedical Research (NIBR)**



21 febbraio:
Novartis **acquista Hexal e Eon Labs**, creando un **leader mondiale nei generici**

1° settembre:
Novartis fa il suo ingresso nel settore dei vaccini con l'acquisizione di **Chiron**

1° luglio:
Vendita della business unit Medical Nutrition

3 settembre:
Cessione delle attività di Gerber

1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2005 2006 2007 2008

13 marzo:
scorporo della divisione specializzata nel settore chimico

2 dicembre:
scorporo dell'agroindustria e creazione di Syngenta

10 maggio:
l'FDA approva **Glivec/Gleevec** quale prima terapia mirata anticancro

8 novembre:
Novartis inaugura l'**NITD** a Singapore per la ricerca nelle malattie tropicali

20 maggio:
tutte le operazioni relative ai farmaci generici vengono raggruppate sotto un unico brand, **Sandoz**

10 maggio:
5 anni dopo l'approvazione di **Glivec** il tasso di sopravvivenza dei pazienti trattati con questo farmaco è superiore al 90%



22 febbraio:
Inaugurato il Novartis Vaccines Institute for Global Health

Aprile/luglio:
Diritto di acquisto da Nestlé del pacchetto maggioritario di **Alcon**, leader mondiale in oftalmica, a partire dall'acquisizione del 25% in luglio

NOVARTIS

Novartis Institute for BioMedical Research (NIBR)

Rivoluzionare la ricerca

- Una strategia unica di ricerca, incentrata sulle esigenze dei pazienti
- Un network mondiale di ricerca con circa 5 000 scienziati
- Focus sui pattern molecolari comuni a diverse patologie
- Integrazione dello studio dei meccanismi delle malattie con approfondimenti clinici
- Ridefinizione del passaggio dalla ricerca allo sviluppo mediante sperimentazioni rapide e rigorose di trial “proof-of-concept”
- Collaborazioni con il mondo accademico e con aziende operanti nel settore biotecnologico per rafforzare la pipeline preclinica


Sede mondiale del NIBR a Cambridge



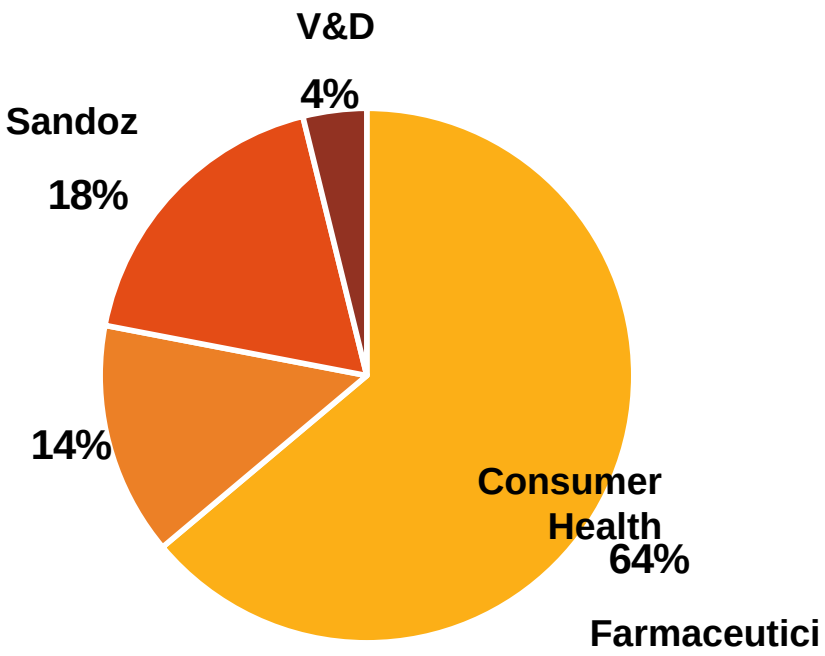




NOVARTIS

Un ampio portafoglio di prodotti per la salute

2008, fatturato netto per divisione



Farmaceutici

Farmaci innovativi protetti da brevetto

Vaccini e Diagnostici

Vaccini destinati ad uso umano e dispositivi diagnostici per proteggere da malattie potenzialmente letali

Sandoz

Farmaci generici, che sostituiscono quelli con brand dopo la scadenza del brevetto e liberano risorse per farmaci innovativi

Consumer Health

Prodotti che consentono scelte di stili di vita salutari

- **OTC (Over-the-Counter)**
- **Ciba Vision**
- **Animal Health**

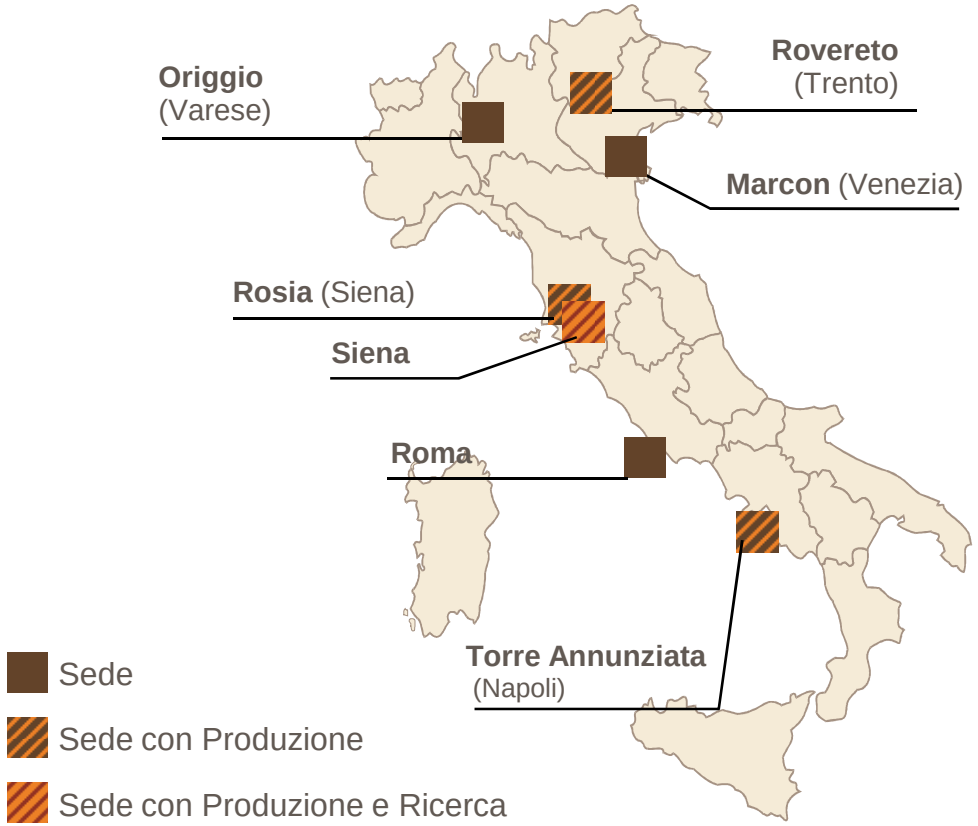
NOVARTIS

Novartis in Italia

Numeri e presenza del Gruppo nel nostro Paese

- Tra i leader del mercato nazionale in tutte le aree di attività

- Fatturato 2008
  1.444 milioni euro
- Investimenti fissi
  58 milioni di euro
- Risorse in
  Ricerca & Sviluppo
  134 milioni di euro
- 3.800 collaboratori
  1.200 in produzione
  Più di 500 in R&S



NOVARTIS

Una continua ricerca dell'innovazione

Il focus sui bisogni terapeutici non soddisfatti ci suggerisce di collegare scienza e opinioni del paziente per sviluppare nuovi prodotti e indirizzare gli standard del settore

- Pipeline senza rivali, con circa 152 sostanze in fase di ricerca
- Maggior numero di approvazioni di farmaci ottenuto nel settore, negli USA, dal 2000
- Tra le aziende farmaceutiche che investono maggiormente in ricerca
  - Oltre il 17% del fatturato annuale del Gruppo reinvestito in Ricerca & Sviluppo nel 2008
- Innovazione all'interno del Gruppo Novartis







NOVARTIS

Dai farmaci di più recente lancio, un contributo al fatturato 2008 di 2,9 miliardi di dollari

LUCENTIS RANIBIZUMAB INJECTION

Tasigna (nilotinib)

EXJADE Tablets for Oral Suspension (deferasirox)

Sebivo telbivudine

Tyzeka telbivudine

EXFORGE amlodipine besylate/valsartan

Aclasta Reclast

Galvus vildagliptin

Once-daily EXELON PATCH (rivastigmine transdermal system)

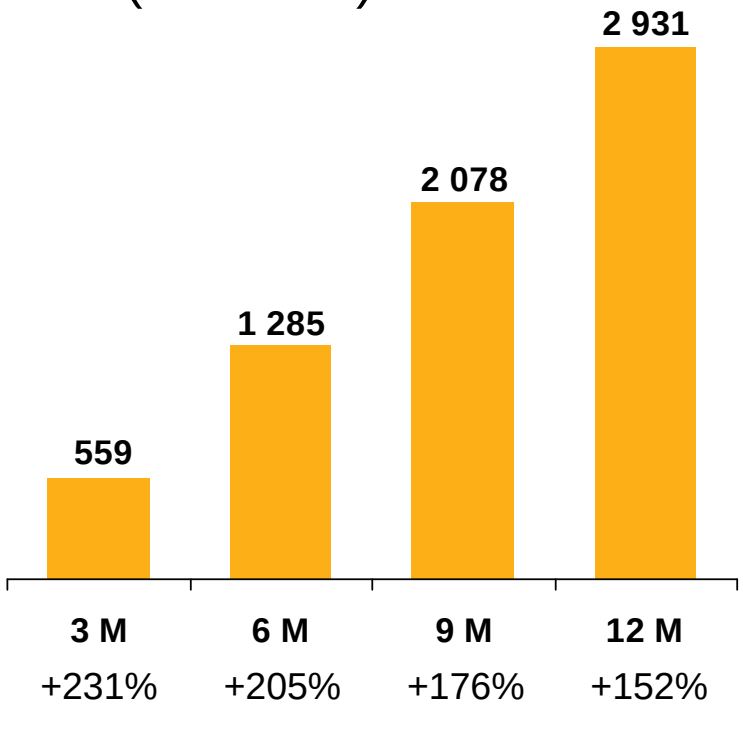
Xolair Omalizumab FOR SUBCUTANEOUS USE

Rasilez aliskiren

Tekturna (aliskiren) tablets

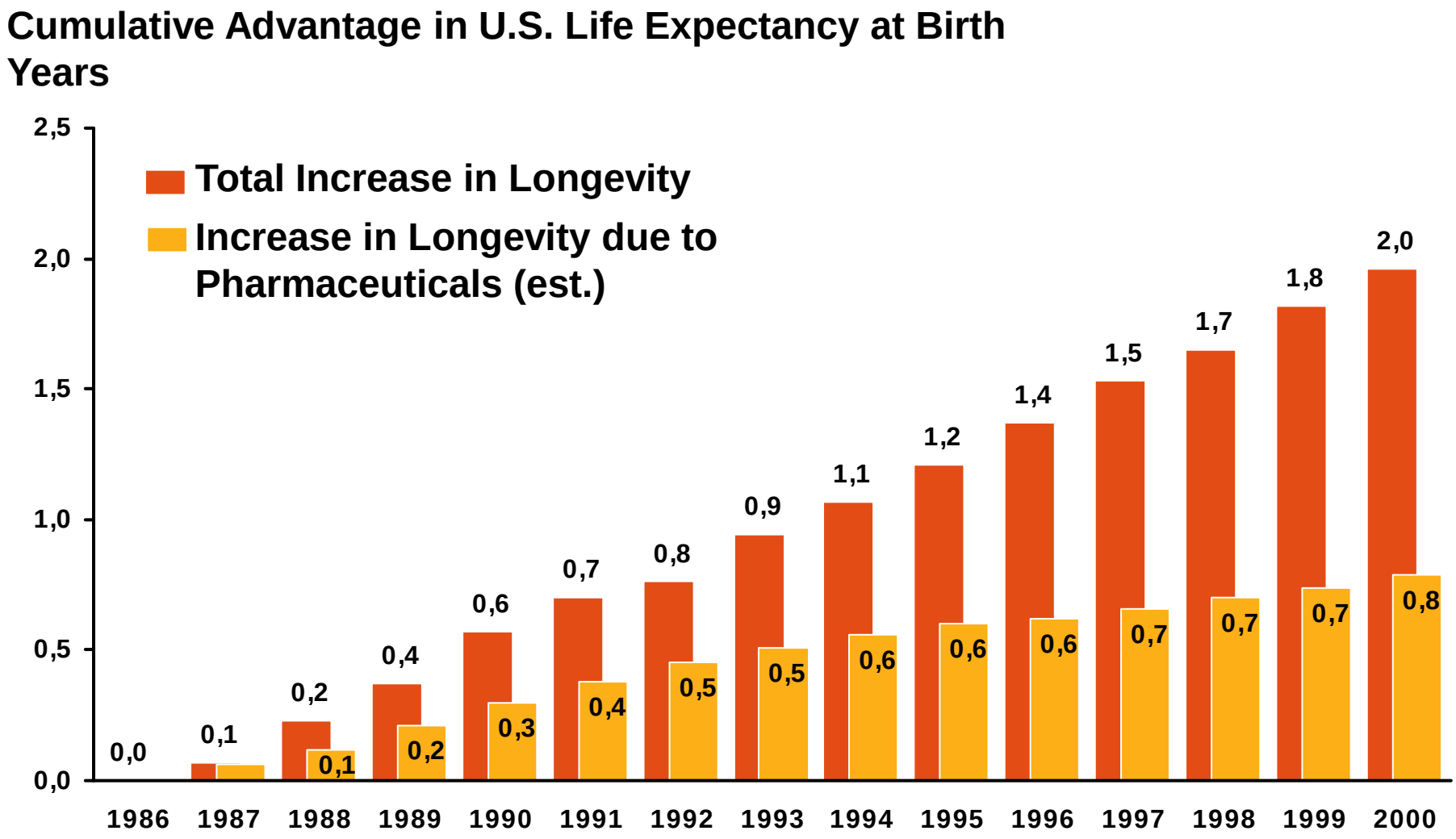
CUBICIN Daptomycin

Fatturato complessivo dei brand lanciati (mld USD)



NOVARTIS

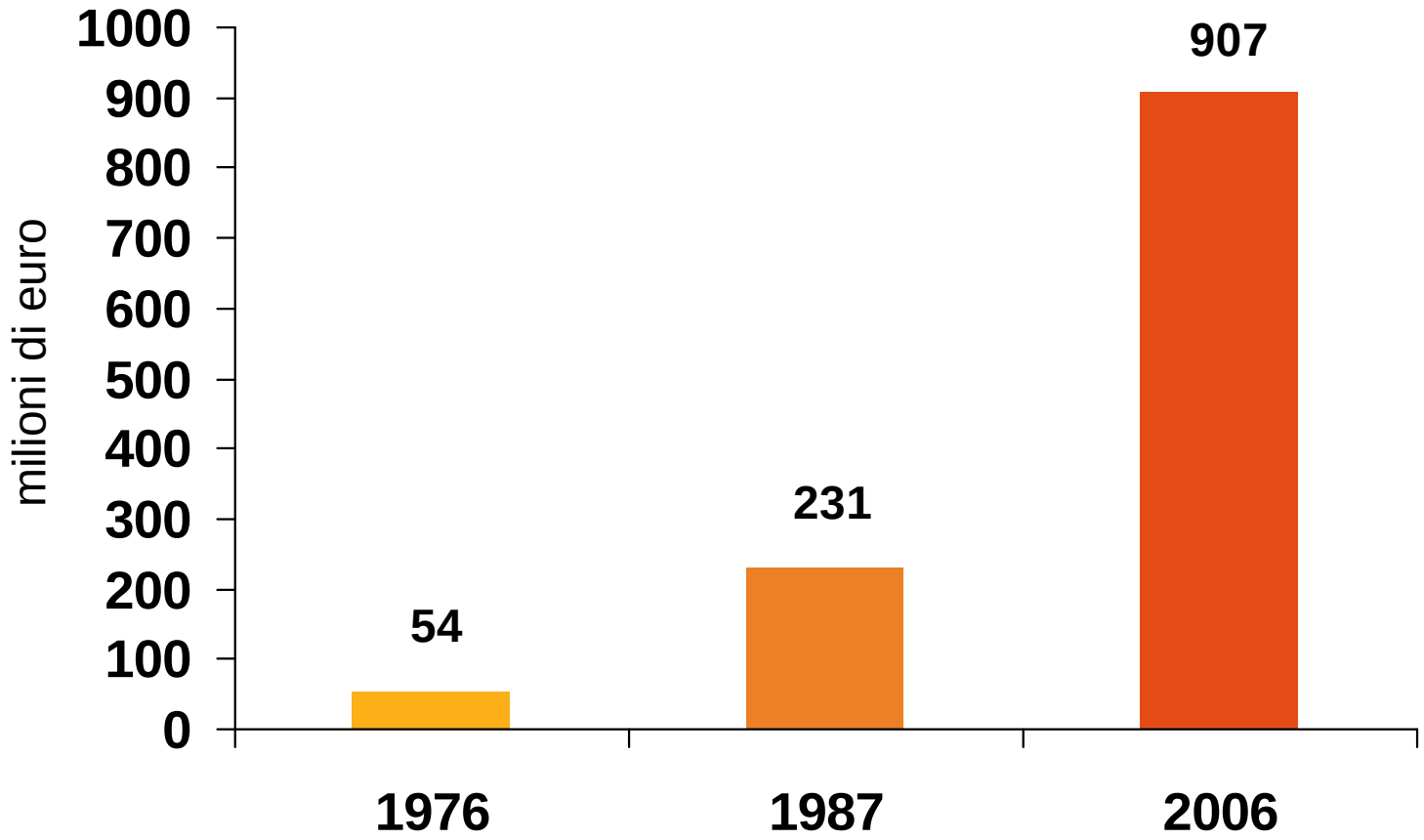
I nuovi farmaci hanno contribuito per circa il 40% all'aumento delle aspettative di vita dal 1986



Source: Frank Lichtenberg, NBER, EE.UU., 2003

NOVARTIS

Novartis Global:
i costi di sviluppo di un nuovo farmaco



Tufts Center for the Study of Drug Development 2006

NOVARTIS

Ricerca clinica Farma, un impegno costante e crescente

2008, sperimentazioni e risorse dedicate

- 37 milioni di euro (+ 13% rispetto al 2007)
- 134 studi
- 7.805 pazienti

Area	Ricerche	Centri	Pazienti
Oncologia ed ematologia	**70**	**211**	**4.303**
Cardiovascolare e metabolismo	**24**	**174**	**1.397**
Immunologia/Infettivologia	**15**	**24**	**1.265**
Respiratorio	**10**	**42**	**162**
Metabolismo osseo/Infiammatorio	**7**	**15**	**92**
Neuroscienze	**5**	**62**	**531**
Oftalmologia	**3**	**8**	**55**
Totale	**134**	**536**	**7.805**

NOVARTIS

Ma cos'è l'innovazione per una Azienda Farmaceutica?

- L'innovazione farmaceutica comprende sia lo sviluppo di un nuovo prodotto…

Innovazione radicale

- … sia l'evoluzione del processo o del prodotto laddove si riscontri una novità nel suo impiego (es. nuove indicazioni terapeutiche o modalità di somministrazione).

Innovazione incrementale

Office of Technology Assessment, 1995

NOVARTIS

Innovazione nella pipeline Novartis

Definizione di innovazione

Innovazione terapeutica:

un farmaco che apre una nuova classe terapeutica e offre al paziente un beneficio clinico superiore rispetto al trattamento esistente.

Innovazione farmacologica:

un farmaco che apre una nuova classe terapeutica e potrebbe con il nuovo meccanismo d'azione offrire nuovi benefici clinici

NOVARTIS

Italia paese “pioniere” nella definizione dell’innovazione terapeutica

Criteri per l’attribuzione del grado di **innovazione terapeutica** dei nuovi farmaci (AIFA, luglio 2007).

- Definizione **rigorosa** dell’innovatività terapeutica
  - Applicazione di un algoritmo per l’innovatività
  - Introduzione del concetto di **“innovazione terapeutica potenziale”**
- Concepito come strumento rilevante per garantire **accesso, appropriatezza e sostenibilità all’innovazione terapeutica**
- Rappresenta un **elemento strutturale del “Patto per la farmaceutica”** con l’obiettivo di assicurare stabilità al sistema e permette una pianificazione a medio-lungo termine (legge 222/2007 – creazione del fondo per i farmaci innovativi)

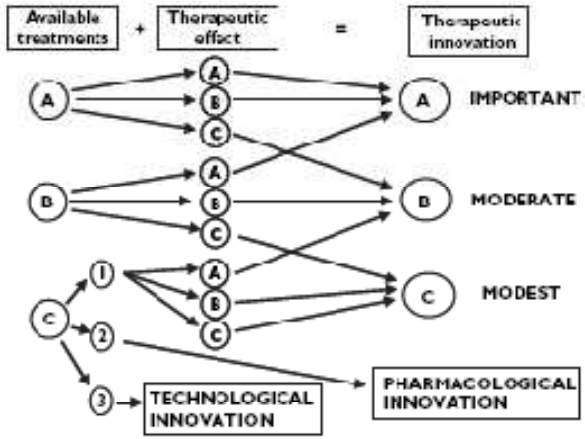
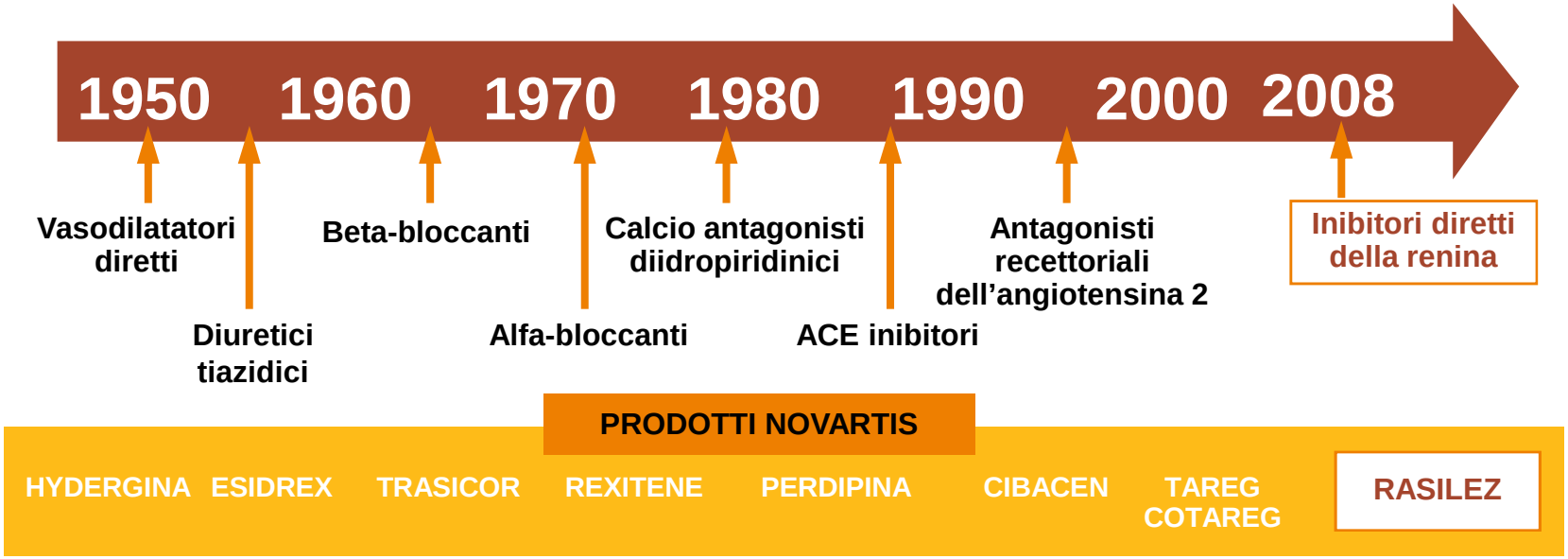


Figure 1
Algorithm used to assign the overall score for innovation. **Available treatments:** A = drugs for diseases without recognized standard treatment, B = drugs for diseases where subsets of patients are less responsive to marketed drugs and/or other medical interventions, C = drugs for diseases responsive to marketed drugs or other medical interventions (C_1 = more effective or safer than existing drugs; C_2 = mere pharmacological innovation, i.e. drugs with better kinetics or new mechanism of action; C_3 = mere technological innovation, i.e. a new chemical or biotechnological product with therapeutic role similar to already existing ones). **Therapeutic effect:** A = major benefit on clinical end-points (e.g. increased survival rate and/or quality of life) or validated surrogate end-points; B = partial benefit on the disease (on clinical or validated surrogate end-points) or limited evidence of a major benefit (inconsistent results); C = minor or temporary benefit on some aspects of the disease (e.g. only partial symptomatic relief of a serious disease).

NOVARTIS

Novartis: prodotti nel trattamento dell'ipertensione



NOVARTIS

Continua l'impegno Novartis in ipertensione
Dopo i sartani…. gli inibitori della renina



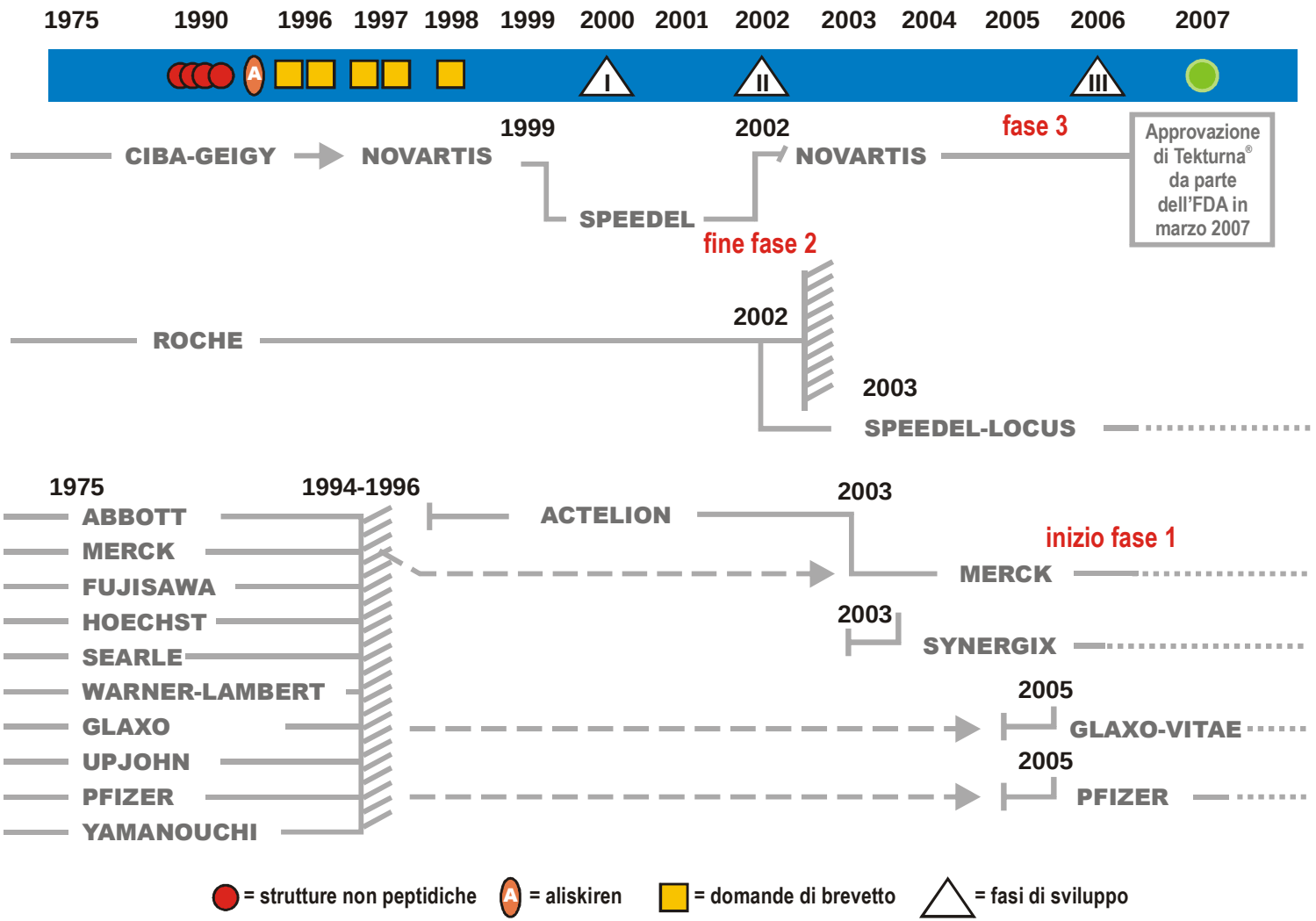
"I have often wondered what turn history might have taken if the modern methods for the control of hypertension had been available"

Howard Bruenn

Cardiologist to
President Roosevelt

NOVARTIS

Panoramica sullo sviluppo degli inibitori non peptidici della renina



NC Cohen. Chem Biol Drug Des, 2007

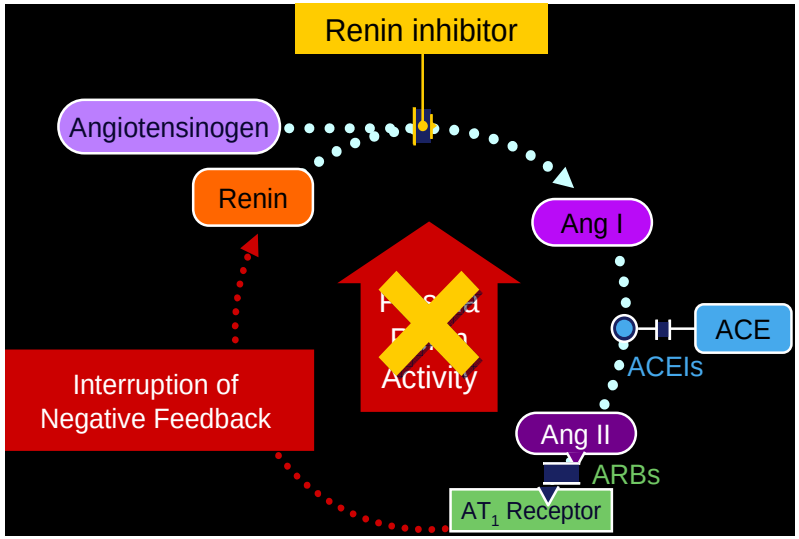
Aliskiren: punti chiave dello sviluppo

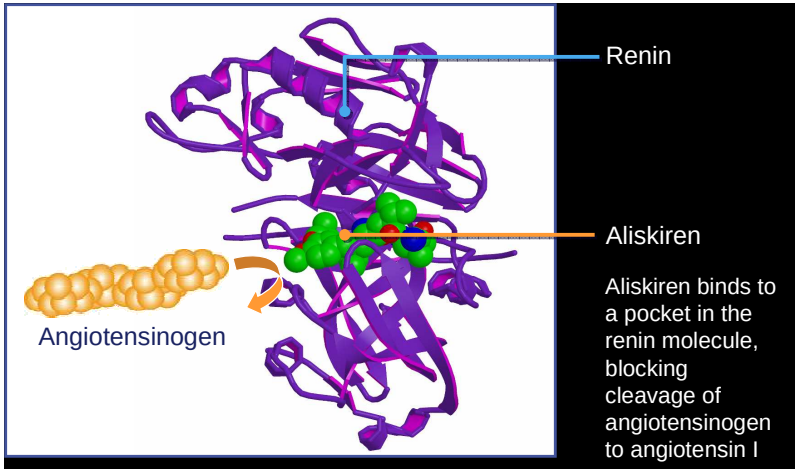
- Scoperta, ottimizzazione, caratterizzazione biochimica e farmacologica e studio di efficacia e tollerabilità dopo dose singola effettuati da Ciba-Geigy
- Problema critico: la sintesi di aliskiren è troppo costosa per consentirne la commercializzazione
- Nel 1999 Novartis dà in concessione aliskiren a Speedel per lo sviluppo di fase I e II e per mettere a punto un nuovo processo di sintesi
- Tra il 1999 e il 2002 Speedel stabilisce anche l'efficacia clinica di aliskiren in 500 soggetti con ipertensione da lieve a moderata e definisce le dosi da utilizzare in seguito negli studi di fase III
- Novartis riacquisisce aliskiren nel 2002 e porta a termine il programma di sviluppo clinico in oltre 8.000 pazienti dimostrando l'efficacia e la tollerabilità di aliskiren nel trattamento dell'ipertensione
- Nel 2007 aliskiren viene registrato negli USA e in Europa

C Jensen et al. Nat Rev Drug Discov (pubblicato on line), 14/5/2008

Innovazione nella pipeline Novartis

Rasilez, primo inibitore della renina





Ipertensione ‘fuori controllo’, un’emergenza sanitaria

- In Italia,12 milioni di ipertesi
- Il 70% non raggiunge il target pressorio ideale

Con Rasilez, nasce una nuova classe di antipertensivi

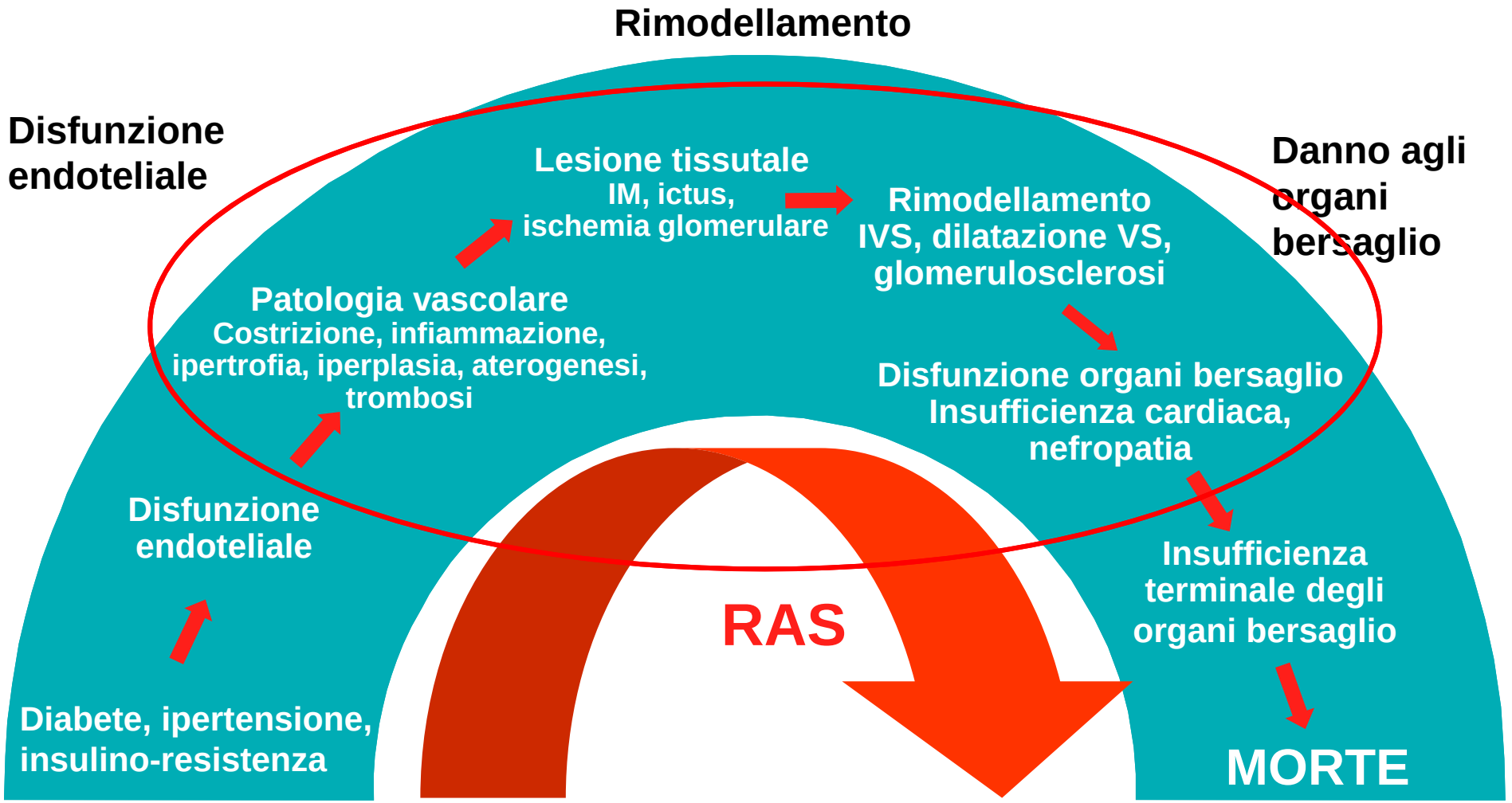
- Inattivazione della renina
  ➡ blocco completo SRA
- Potente effetto antipertensivo
- Copertura per 24 ore con somministrazione unica giornaliera

Nessun rialzo pressorio in caso di “missing dose”

Protezione d’organo

NOVARTIS

Il sistema renina-angiotensina (RAS) alla base del continuum cardiovascolare



Dzau VJ. Hypertension 2001. Dzau V et al. Am Heart J 1991. Anderson S. In: Izzo JL Jr, Black HR, eds. Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.

Il programma ASPIRE HIGHER

ALTITUDE
ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Disease Endpoints

nella nefropatia diabetica ad alto rischio di malattia cardiovascolare

ATMOSPHERE
Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE

nello scompenso cardiaco cronico

ASTRONAUT
AliSkiren TRial ON Acute heart failure oUTcomes

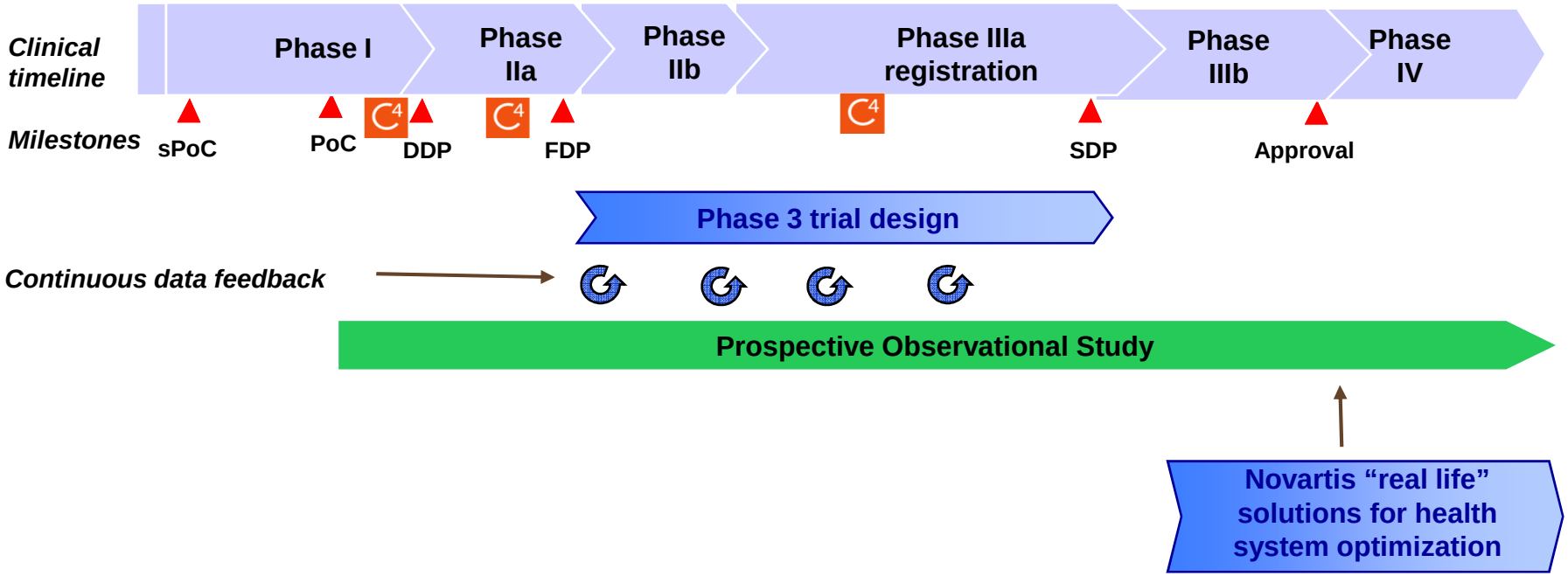
nello scompenso cardiaco acuto

APOLLO
Aliskiren in Prevention Of Later Life Outcomes

nel paziente anziano



Gli Studi Osservazionali Integrano i RCT nello Sviluppo del Farmaco Prima e Dopo la Commercializzazione



- Epidemiology data
- Treatment patterns
- PRO instrument development and validation
- Resource Utilization & cost drivers

- Burden of Illness
- Economic and PRO endpoints in pivotal RCT ph. III
- Real-world Data for Comparative Economic Modelling

- Real-world adherence
- Comparative real-world effectiveness and safety data
- Economic differentiation
- New indications and sub-populations
- Phase IV inclusion of Novartis products

NOVARTIS

I registri AIFA: la via italiana agli studi post – marketing (BIF XV N.4, 2008)

- **Legano la prescrizione di terapie nuove/innovative ad un protocollo di analisi post – marketing. I registri raccolgono diverse informazioni (schede di arruolamento e follow – up).**

- **<u>Obiettivi primari</u>:**

1. **profilo beneficio/rischio di nuove terapie nella pratica clinica;**
2. **monitoraggio intensivo della sicurezza e tollerabilità nelle popolazioni meno studiate nei RCT;**
3. **verifica del *place in therapy* di terapie innovative;**
4. **conferma regolatoria (classificazione e prezzo ai fini del rimborso SSN)**

NOVARTIS

I registri AIFA - L'esperienza Novartis

Farmaco	Indicazione d'impiego	Tempo tra deposito *dossier P&R* e pubblicazione in GU	Condizioni di rimborsabilità
Vildagliptin	Diabete mellito tipo 2 non controllato in aggiunta a TX convenzionali	**5 mesi*** (ca. 12 mesi per la classe delle incretine)	Indicazione = a quella autorizzata dall'EMEA Limitazione della prescrizione al diabetologo Registro pazienti con monitoraggio e follow up
Vildagliptin + metformina	Diabete mellito tipo 2 non controllato in aggiunta a Tx convenzionali	**> 7 mesi**	Indicazione = a quella autorizzata dall'EMEA Limitazione prescrizione al diabetologo Registro pazienti e monitoraggio
Aliskiren	Ipertensione essenziale	**> 12 mesi**	Limitazione a pz. complicati e non controllati dalle altre TX (inclusi inibitori del RAS) Limitazione prescrizione allo specialista Registro pazienti e monitoraggio
Ranimizumab	Degenerazione maculare umida nell'anziano	**> 23 mesi**	Limitazione a pazienti con 2/10 di AV Accordo "*Payment by result*" Registro pazienti con monitoraggio e follow up
Nilotinib	LMC con cromosoma Ph+ resistente/ intollerante a precedenti TX	**8 mesi**	Indicazione = a quella autorizzata dall'EMEA Accordo "*Payment by results*" Registro pazienti e monitoraggio

**** Sistema delle incretine già impostato grazie al farmaco Januvia***

NOVARTIS

RASILEZ: Innovazione al servizio degli Specialisti

Paziente arruolabile per Rasilez:

- Paziente iperteso non responsivo ai trattamenti in corso (P.A.> 130/80 mmHg) con due o più farmaci antipertensivi
- Paziente con comorbidità associate quali:
  - Pregressa sindrome coronarica acuta
  - Pregresso episodio cerebrovascolare
  - Diabete mellito
  - Ipertrofia ventricolare sinistra
  - Disfunzione renale

Rasilez® aliskiren

Rasilez : la scheda AIFA e i criteri di arruolamento

AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Monitoraggio d'uso di Rasilez (Aliskiren)

DATI CLINICI - 1° visita

Centro	Codice Paziente (assegnato dal sistema)	Iniziali	Data di nascita
_____	_____	_____	__/___/____

I campi contrassegnati con * sono obbligatori.

Data valutazione*:	__/___/____ (gg/mm/aaaa)				
Peso*:	_____ Kg	Altezza*:	_____ cm	BMI*:	_____ kg/m2
Pressione arteriosa*:_____/_____ mmHg		Frequenza cardiaca*: _____bpm			

(E) Patologia determinante l'inclusione nel registro:
(deve essere presente almeno una patologia)

-Pregressa sindrome coronarica acuta*:

IMA*:	Sì No	Angina pectoris*:	Sì No	Pregressa rivascolarizzazione*:	Sì No

-Pregresso episodio cerebrovascolare*:

Ictus*:	Sì No	TIA*:	Sì No

-Diabete mellito*:	Sì No
-Ipertrofia ventricolare sinistra (documentata con ECG e/o ecocardiogramma) *:	Sì No
-Disfunzione renale (eGFR <60 ml/min) e/o proteinuria*:	Sì No
(E) Pressione arteriosa non responsiva ai trattamenti in corso (PA sup. 130/80 mmHg)?*	Sì No

(E) Trattamenti antiipertensivi in corso*::
(almeno 2)

☐ ACE-Inibitore ☐ Sartani ☐ Betabloccante	☐ Diuretico ☐ Calcio antagonisti ☐ Altro_____ **Selezione da lista farmaci ATC= C02**	
Terapia in corso con altri farmaci cardiovascolari:	☐ antiaggreganti ☐ nitrati ☐ statine	
Altre comorbidità/fattori di rischio:	☐ ipercolesterolemia ☐ fumo attivo ☐ BPCO	☐ vasculopatia periferica ☐ diagnosi di scompenso cardiaco
Dose prescritta di Rasilez (ALISKIREN)*	○ 150 mg 1 volta al giorno ○ 300 mg 1 volta al giorno	

NB: il paziente risulterà eleggibile solo se risulterà avere 18 anni alla data di valutazione

_____ Data

_____ Timbro e firma del medico

Rasilez® aliskiren

I registri AIFA - L'esperienza Novartis

Vantaggi

- Monitoraggio in tempo reale dell'uso dei farmaci nella pratica clinica
- Riconoscimento dell'innovazione potenziale con "premio di prezzo"
- Metodo per indirizzare parte degli investimenti post-marketing in programmi di studi clinici "indipendenti"

NOVARTIS

I registri AIFA - L'esperienza Novartis

Vantaggi

- Riconoscimento dell'innovazione potenziale con "premio di prezzo"
- Metodo per indirizzare alcuni investimenti post-marketing in programmi di studi clinici "indipendenti"
- Monitoraggio in tempo reale dell'uso di farmaci innovativi nella pratica clinica

Le questioni ancora aperte

- Innovazione terapeutica potenziale come reale accesso al trattamento o come limitazione alle prescrizioni? (incretine/rasilez)
- Quali i tempi di vero accesso (inteso come prescrivibilità) per i farmaci considerati innovativi?
- Quale il ruolo dell'innovazione rispetto alla pratica clinica reale e alla Medicina Generale? (caso aliskiren)
- Innovazione incrementale vs. terapie esistenti con valutazioni di costo – efficacia (non solo efficacia clinica)
- Quale il ruolo delle commissioni terapeutiche regionali nell'accesso ai farmaci innovativi a livello regionale?

NOVARTIS

Riflessioni Conclusive

- **Gli studi osservazionali pre- e post- marketing sono una sorgente insostituibile di dati per analisi di costo e costo-efficacia dei percorsi di trattamento e strumenti utili anche ai decisori delle potitiche sanitarie**
- **I monitoraggi AIFA (registri) hanno vantaggi potenziali, monitoraggio in tempo reale dell'uso del farmaco, guida all'appropriatezza prescrittiva. L'esperienza attuale impone riflessioni per evitare ritardi e limitazioni nell'accesso all'innovazione terapeutica, esclusione della Medicina Generale dalle terapie innovative, revisioni regolatorie nazionali, perdita del valore dell'innovazione incrementale, etc.**
- **Il sostegno al dialogo e l'apertura all'innovazione da parte del Governo centrale e Regionale deve continuare per permettere alle aziende Globali di continuare a percepire l'Italia come un mercato attrattivo e degno di investimenti in ricerca e sviluppo.**

NOVARTIS



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

NOVARTIS