

Registri ed usi speciali dei farmaci: esperienze Italiane

Enrico Bosone

Ottobre 2012

Risk Management Plan

Develop medicines and make them available to patients



1890 Bayer drug for children with strong cough

Thalidomide 1960s



Thomas Quasthoff

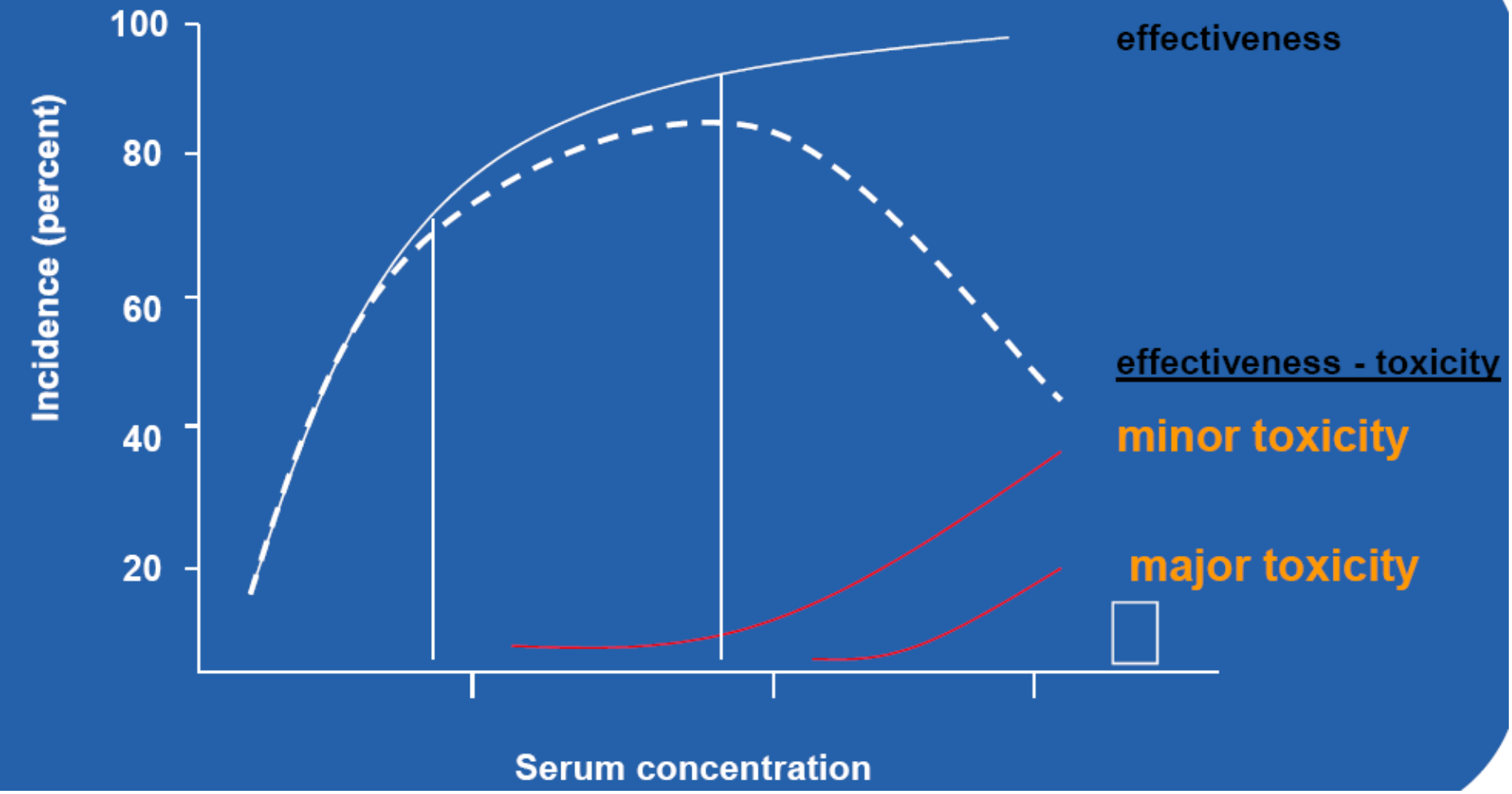
- FDA's Dr. Frances Kelsey will not approve thalidomide for US market
- 1962 Harris-Kefauver Amendment to FDCA(FDA) required: (1) animal testing prior to human administration, (2) filing of an IND, and (3) manufacturer **must prove efficacy** (in addition to safety) - NAS/NRC DESI Studies

Beneficio / Rischio

" Although marketed medical products are required to be safe, safety does not mean zero risk. A safe product is one that has reasonable risks, given the magnitude of the benefit expected and the alternatives available."

Beneficio / Rischio

- 'Every drug has two effects…. those you want and those you don't'

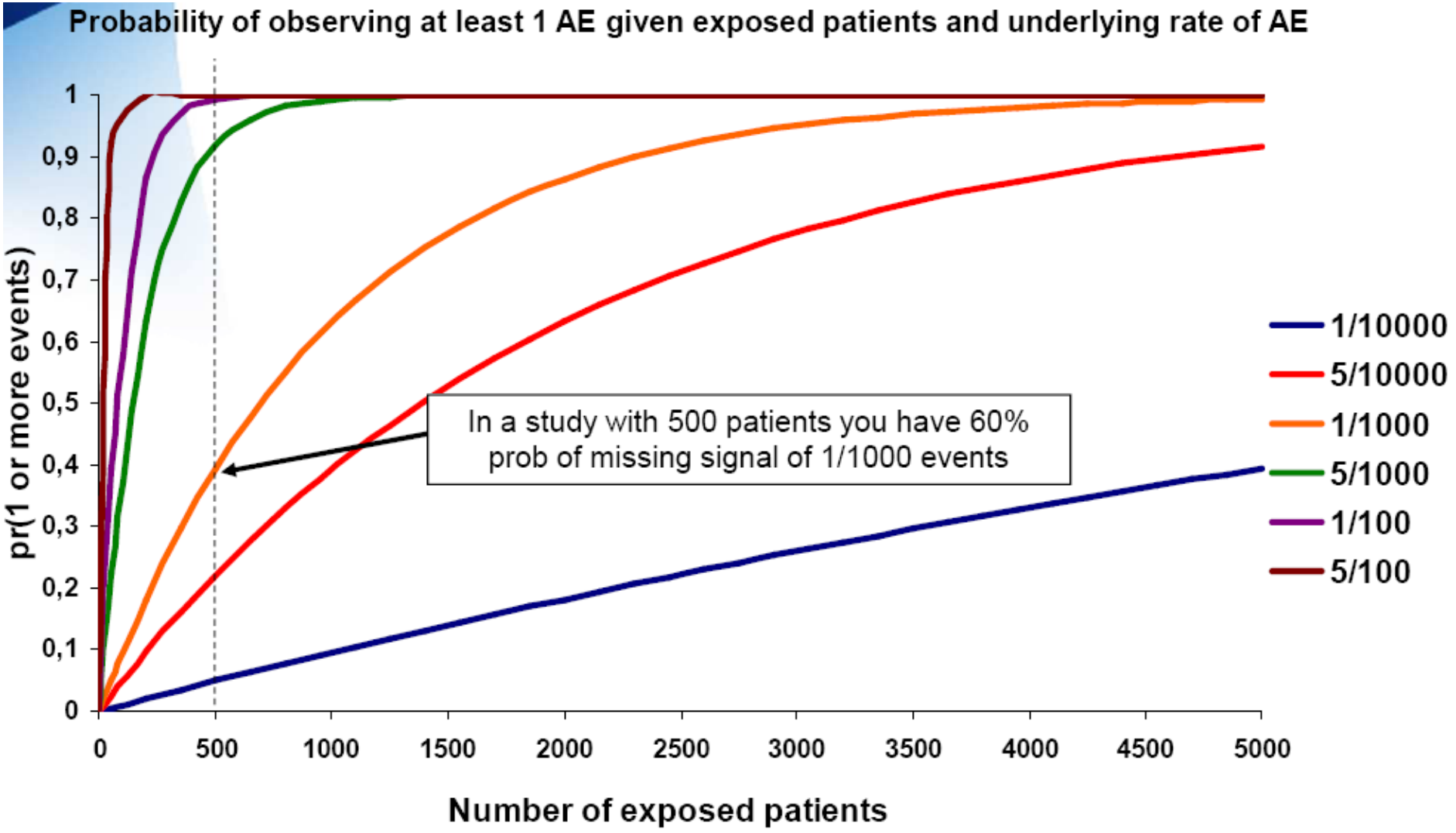


Ritiri 1990-2005

36 drugs withdrawn from 1990 – 2005

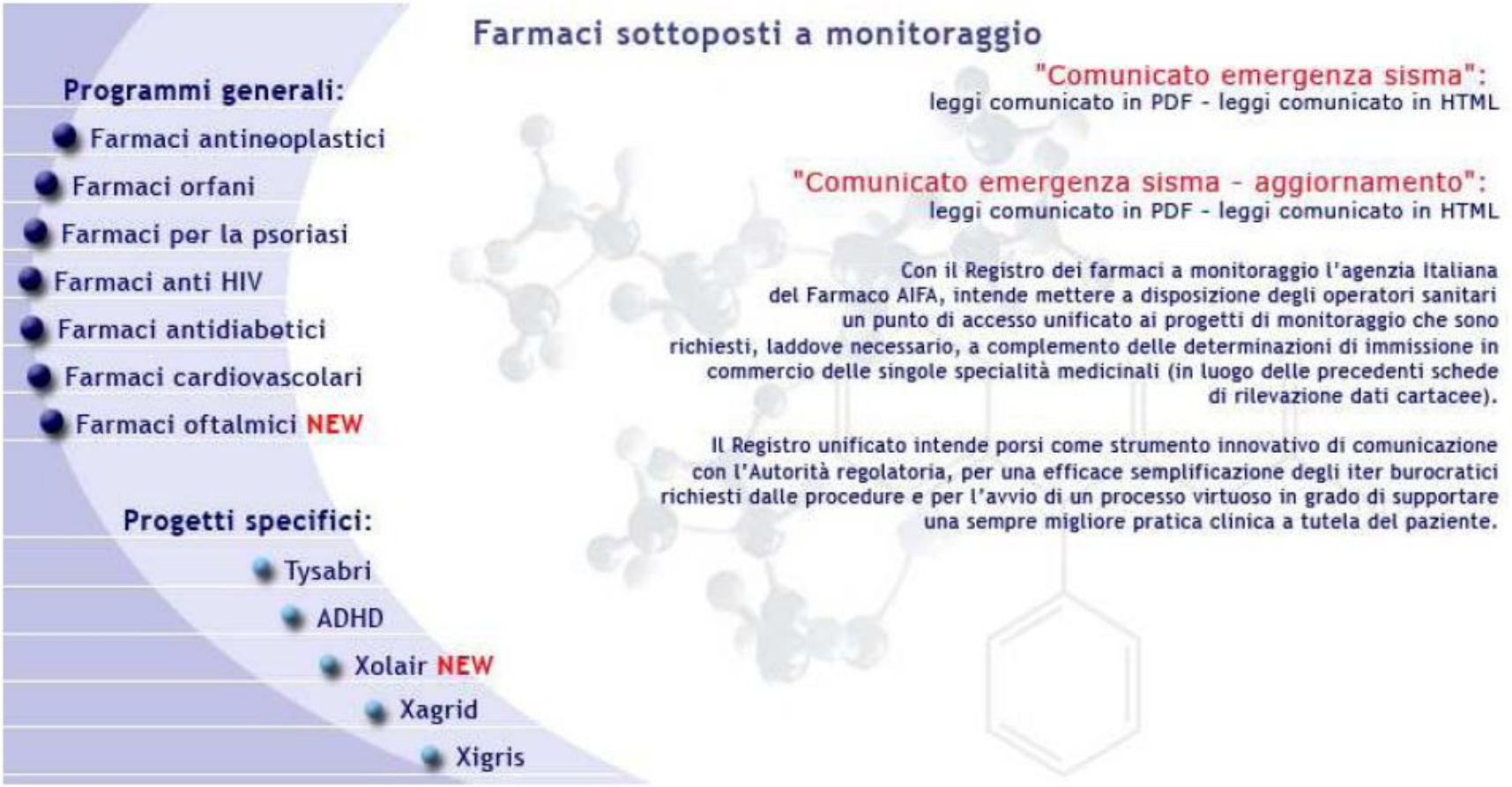
- **14 Hepatotoxicity**
- **10 QT prolongation and TdP or proarrhythmias**
- **2 Drug interactions**
- **3 Other cardiac safety (valvulopathy, MI)**
- **2 CNS**
- **5 Other causes**

Problema valutazione rischio : Eventi Avversi Rari



Registri AIFA : sito

The AIFA Monitoring Registers of New Drugs



http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it

Registri AIFA



I REGISTRI DI PRESCRIZIONE: VANTAGGI E LIMITI

A colloquio con **Carlo Tomino**

Direttore Sperimentazione Clinica, Agenzia Italiana del Farmaco

Dottor Tomino, quali sono gli obiettivi dei Registri AIFA per i farmaci sottoposti a monitoraggio?

L'immissione di nuovi farmaci rappresenta una sfida ed un'opportunità per i sistemi sanitari, in termini di accesso per i pazienti, di rimborsabilità e di sostenibilità economica.

Care nasce per offrire a medici, amministratori e operatori sanitari un'opportunità in più di riflessione sulle prospettive dell'assistenza al cittadino, nel tentativo di coniugare – entro severi limiti economici ed etici – autonomia decisionale di chi opera in Sanità, responsabilità collettiva e dignità della persona.

Registri AIFA

Cosa NON sono :

- Studi clinici di fase 4 (Post Marketing Studies)
- Studi Osservazionali (PASS studies)
- Meccanismi di restrizione delle prescrizioni di farmaci

Registri AIFA

Quali obiettivi :

- Rispetto delle condizioni registrative iniziali

- Descrizione della popolazione che utilizza il farmaco

- Raccogliere più approfonditamente dati sulla sicurezza a medio e lungo termine

Registri AIFA

- **What the Italian Monitoring Registers of Drugs are (in the best intentions…):**

Telematic tools

- to support the regulatory, administrative and clinical activity of the National Health Service

- to improve the public health governance, through the analysis of real clinical practice after the conclusion of the clinical trials and the marketing authorisation processes, the effective governance of public expenditure

Registri AIFA : quali aree terapeutiche

- **Which therapeutic areas are already involved**

- Cancer, Rare Diseases, Psoriasis, Diabetes, Cardiovascular, Ophthalmology etc etc

In general, all the new authorised drugs (and/or)

- Highly Innovative or with considerable new indications
- Biological/Biotechnological
- High priced

Registri AIFA : status

The AIFA Monitoring Registers of New Drugs

- Activation, year 2005
- At present, 8 main registers are active and operating
- 45 drugs under monitoring per over 50 therapeutic indications
- Web networks activated: cancer, dermatology, cardiology, diabetes, ophthalmology, neurology, ecc.

RFOM : anche strumento economico

The Risk Sharing approach to reimbursement

type of contracts applied in Italy

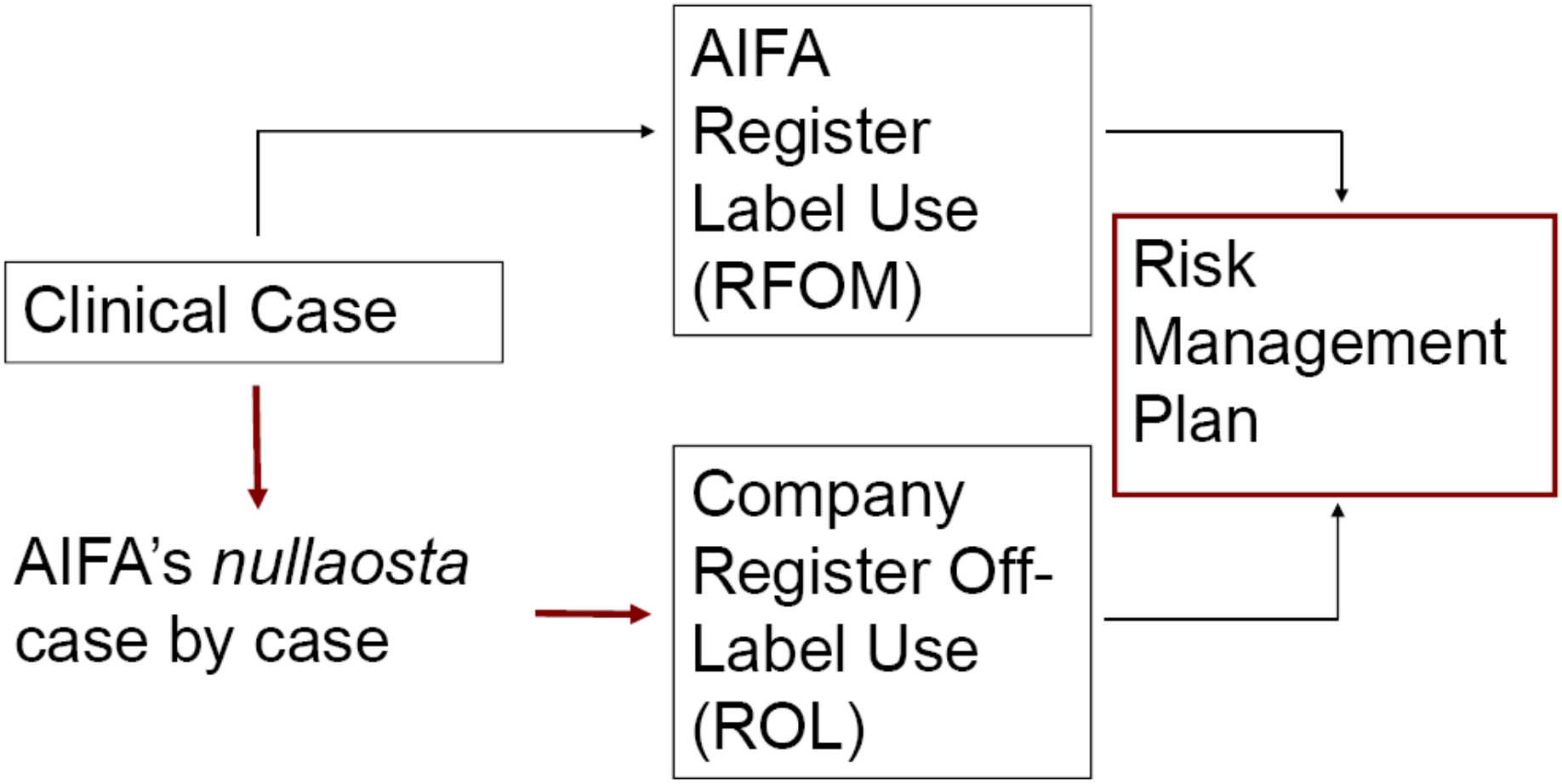
- **Cost Sharing**, special discount applied to the initial cycles of therapy for all eligible patients

- **Risk Sharing**, special discount applied to the initial cycles for non responder patients after the first re-evaluation

- **Payment by Results**, total refund applied to the initial cycles for non responder patients after the first re-evaluation

Registri speciali

The special Monitoring Project Lenalidomide and Thalidomide



Progetti speciali: Revlimid

Progetti speciali: Revlimid® usi *label & off-label*

	%	N° pazienti	Patologia
RFOM – AIFA Label	**83 %**	**3990**	**Mieloma multiplo**
RFOM- AIFA Legge 648	**6 %**	**308**	**Mielodisplasia 5q-**
ROL- Celgene Off-label con NULLAOSTA AIFA	**11 %**	**505**	**Altre aree terapeutiche** *Amiloidosi/ AR5q-/ LAMM/ LH/ LNH/ Linfoma grandi cell/ Linfoma foll/ Linfoma mantellare/ Linfoma picc linfociti/ LLC/ LPC/ Macroglobulinemia Waldestrom/ MDS/ Mielofibrosi idiopatica/ MM/ Neurofibromatosi/ Sindrome POEMS/ RAEB 5q-/ Sindrome Castleman*

Progetti speciali: Thalidomide Celgene

Progetti speciali: Thalidomide Celgene® usi *label* & *off-label*

	%	N° pazienti	Patologia
RFOM – AIFA Label	**53 %**	**1664**	**Mieloma multiplo Schema MPT**
EAP	**35 %**	**1155**	**Mieloma multiplo** *Induzione prima di ASCT* *Mantenimento dopo ASCT* *Salvataggio dopo Velcade e Revlimid* *Proseguimento terapia*
ROL- Celgene Off-label con NULLAOSTA AIFA	**12 %**	**367**	**Altre aree terapeutiche** ***Amiloidosi/ LNH/ LLC/ Plasmocitoma/ Aftosi/ MDS/ Mielofibrosi idiopatica/ Sindrome POEMS/ Artrite reumatoide/ Sindrome Behcet/ Cordoma/ Emangioblastoma spinale/ eritema multiforme/ malattia Crohn/ Glioblastoma/ LES/ Malattia Hansen/ Malattia Waldestrom/ Prurigo nodulare/ Sarcoma/ Scleromixedema/ Sclerosi sistemica***

Esempi reali: Revlimid e Thalidomide Celgene



Evoluzione dei Registri

SCHEMA di monitoraggio AIFA per ADCETRIS

	Richiesta accesso al registro ADCETRIS	Verifica accesso registro farmaci oncologici	Invio del tool e del manuale d'uso	Compilazione delle schede e invio dei dati	Consolidamento dei dati e analisi
Attori	• Medico	• AIFA • Medico	• AIFA	• Medico • Farmacista	• AIFA
Descrizione	Il medico invia ad AIFA una richiesta di accesso al registro ADCETRIS via Posta Elettronica Certificata (PEC).	AIFA verifica (eventualmente contattando il medico) l'iscrizione del medico richiedente e della farmacia ospedaliera al Registro oncologico già online. In caso contrario, richiede l'iscrizione al registro online.	L'AIFA produce il registro specifico per quel medico e provvede a inviarlo al medico unitamente al manuale d'uso via PEC.	Il Medico inserisce i pazienti e le informazioni relative al trattamento in collaborazione con il farmacista per quanto attiene la dispensazione del farmaco. Ad ogni modifica del file, il medico invierà il file a AIFA via PEC.	I file ricevuti da AIFA vengono consolidati in un database centrale per le elaborazioni successive.

Monitoraggio e supporto agli utenti da parte di AIFA

Quadro normativo

Legge 648 del 1996: rimborso per farmaci:

- **Non ancora autorizzati in Italia**
- **In sperimentazione clinica ma ancora senza AIC**
- **Per indicazioni diverse dall'AIC**
- **Uso consolidato (20.1.2010)**

Decreto 11.2.1997: importazione farmaci senza AIC in Italia

Legge 94(Di Bella) del 1998 : usi off label

Decreto 8 Maggio 2003: protocolli di accesso allargato

Dlegs219/2006: conferma 11.2.97 e 8.5.2003. Promette nuovo Decreto entro 120 giorni. Forse per 2012.

Legge 648: rimborsi SSN speciali

Tipologie: INNOVATIVI

- **Non ancora autorizzati in Italia**
- **In sperimentazione clinica ma ancora senza AIC**
- **Per indicazioni diverse dall'AIC**
- **+ usi consolidati per indicazioni diverse dall'AIC (Determine AIFA: 20 Gennaio 2010 per pediatria)**

Qualora non esista valida alternativa terapeutica (cioè altra terapia con AIC)

Necessari dati positivi di fase 2 (Finanziaria 2008)

Procedura, monitoraggio e comunicazione dei dati (provvedimento 20.7.2000). No per usi consolidati.

Monitoraggio clinico (provvedimento 31.1.2001). No per usi consolidati.

Decreto 8Maggio2003: uso allargato

Tipologia: farmaco sottoposto a CTs in Italia o all'estero, senza AIC

Condizioni:

- **non esiste valida alternativa terapeutica per patologie gravi o rare o malattie con pericolo di vita**
- **Studi fase terza o, in casi particolari di mallatia con pericolo di vita, studi clinici conclusi di fase 2**
- **Protocollo simile ad un osservazionale**
- **Approvazione CE e notifica AIFA**
- **Accordo per fornitura gratuita dal produttore**

Dlgs 219/2006: Codice unico dei medicinali

10. Con decreto del Ministro della salute, da adottarsi entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, tenuto conto anche delle linee guida EMEA per l'uso compassionevole dei medicinali, sono stabiliti i criteri e le modalità per l'uso di medicinali privi di AIC in Italia, incluso l'utilizzo al di fuori del riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato nel paese di provenienza e l'uso compassionevole di medicinali non ancora registrati. Fino alla data di entrata in vigore del predetto decreto ministeriale, resta in vigore il decreto ministeriale 8 maggio 2003, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 173 del 28 luglio 2003.

6. Restano ferme le disposizioni del decreto del Ministro della sanità in data 11 febbraio 1997, recanti modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 72 del 27 marzo 1997, e successive modificazioni. Tali medicinali sono utilizzati esclusivamente per indicazioni approvate nel paese di provenienza e in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto. Gli uffici di sanità marittima, aerea, di confine e di dogana interna del Ministero della salute, trasmettono all'AIFA, dandone comunicazione alla Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici del Ministero della salute, i dati indicati all'articolo 4 del citato decreto ministeriale.

Conclusione: disponibilità farmaci senza AIC nell'uso clinico deciso dal Medico

Farmaco senza AIC nel mondo:

- CT o EAP Maggio 2003, solo gratuitamente
- Possibile inserimento nella lista 648 con rimborso SSN

Farmaco con AIC nel mondo ma non in Italia:

- Decreto Febbraio 1997 se nella stessa indicazione approvata, FoC o a pagamento. Per altra indicazione terapeutica vedi sopra
- Possibile inserimento nella lista 648 con rimborso SSN

Farmaco con AIC in Italia ma per altra indicazione terapeutica:

- EAP Maggio 2003 gratuitamente
- Legge 94 del 1998 (così detta Di Bella)
- Possibile inserimento nella lista 648 con rimborso SSN



Studi osservazionali ispirati dal Registro AIFA : gli studi MORE e REVEAL

MORE
MOnitoraggio REvlimid

MDS low-risk del5q patients

This observational study is aimed at collecting as complete as possible information on patients entered into the Italian Agency MDS Registry.

Primary objective: retrospective collection and integration of clinical and laboratory data, since 31 October 2008 (date on which Revlimid was first listed in the 648 list of drugs and data started to be collected in the relevant AIFA registry). Participating sites are those sites who, as of May 20, 2010 had at least 2 patients in the AIFA registry.

Celgene

45 Total Sites across the Country



MORE
MOnitoraggio
REvlimid

MDS low-risk del5q patients

"Protagonisti"

AIFA
Agenzia Italiana del Farmaco

GINECA

Responsabili Scientifici dello Studio

Prof. Sante Tura

Prof.ssa Cristina Mecucci

Celgene
Italy

MeDePha
MEDICINAL DEVELOPMENT PHARMA S.r.l

Data & Safety Monitoring Committee

MORE
MOnitoraggio REvlimid

MDS low-risk del5q patients

STATUS Aug 27th, 2012

- 45 Activated Sites (100%)
- 210 Pts enrolled (planned 230 pts)
- 158 pts with at least 60% of integrative data completed (for analysis ad interim)

Interim analysis on 158 pts submitted to the next ASH 2012 Meeting

Date le recenti disposizioni del Garante della Privacy in merito al trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali (LG 24.07.2008), è stata richiesta in data 22 Ottobre 2010 opportuna autorizzazione alla raccolta e al trattamento dei dati personali di quei pazienti per i quali non e possibile reperire il consenso informato in quanto deceduti o irreperibili.

La richiesta è stata accolta in data 27/07/2011 (2ª Azienda Farmaceutica e in totale la 4ª Entita' a ricevere un' Autorizzazione del genere)

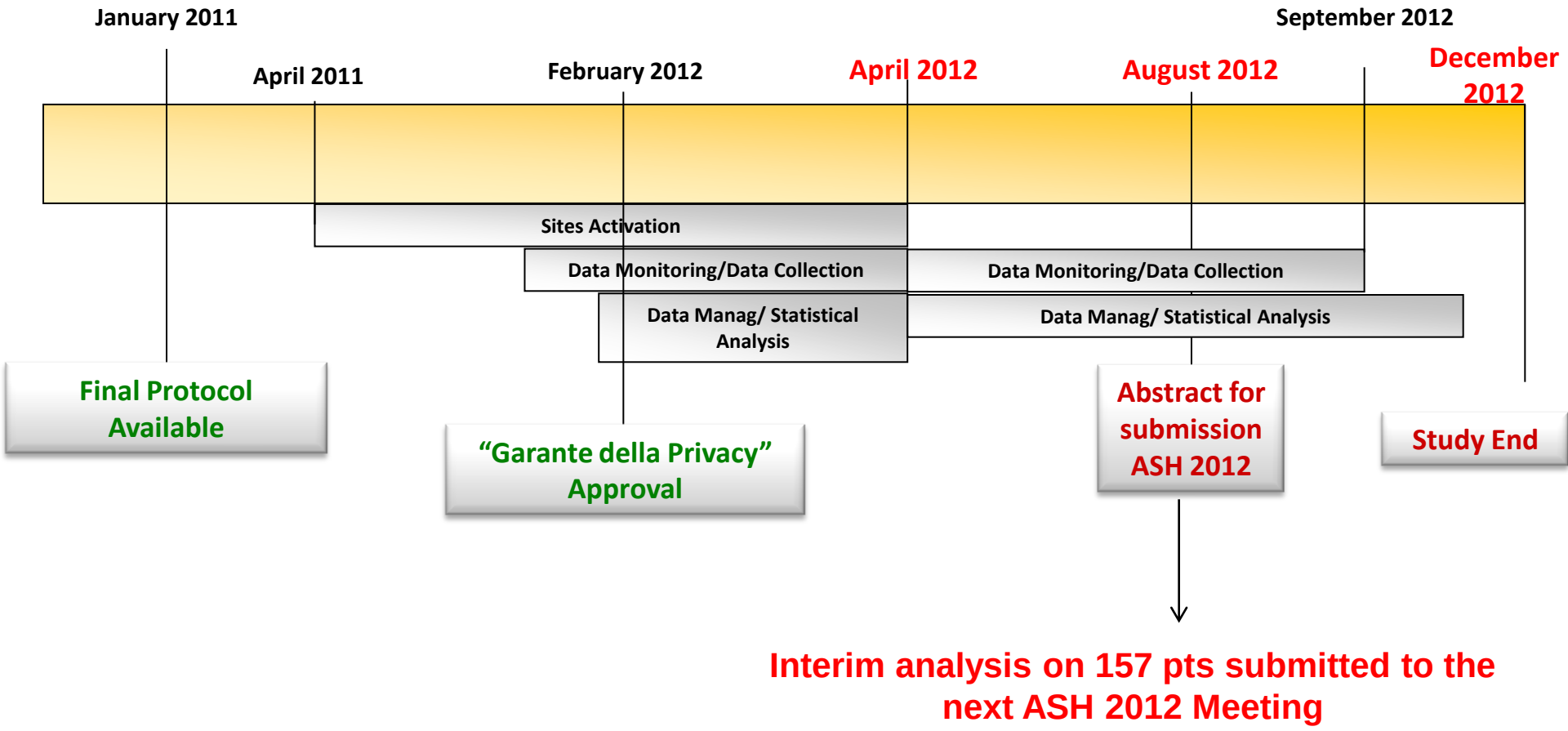
Celgene

REVEAL

REVlimid© Effectiveness of Administration in patients with Lymphoma

This retrospective observational study is aimed at collecting clinical, pathological and laboratory data about NHL patients without therapeutic alternatives treated with Revlimid® in order to gain safety and efficacy information on the use of Lenalidomide in this setting of patients in the context of daily clinical practice.

REVEAL - TIMELINES 44 Sites across the Country



Interim analysis on 157 pts submitted to the next ASH 2012 Meeting

Celgene REVEAL

REVlimid© Effectiveness of Administration in patients with Lymphoma

STATUS Aug 27th, 2012

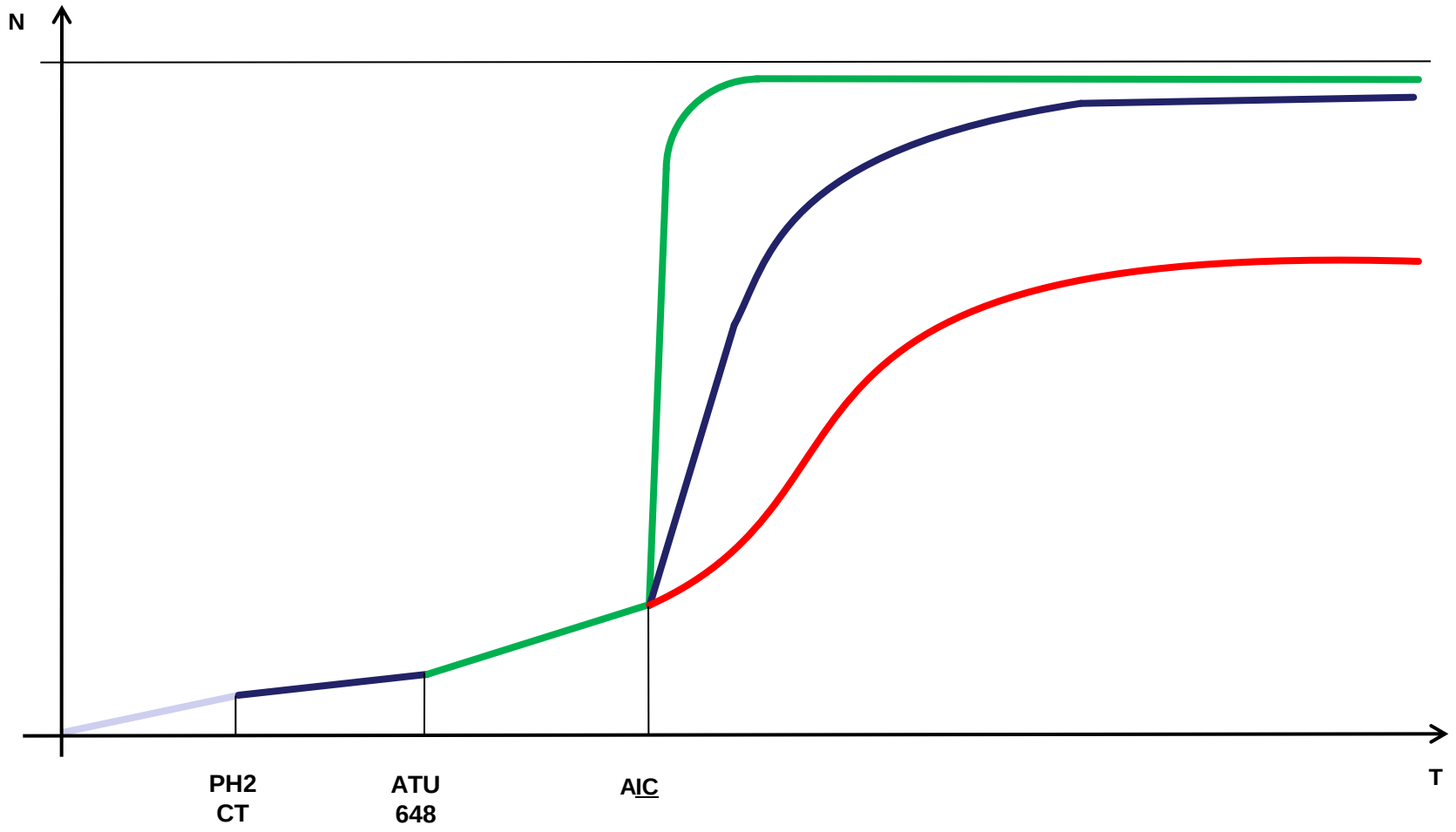
- 44 Activated Sites (100%)
- Planned 180 pts
- 157 pts with eCRF completed and sent to Data Management

Interim analysis on 157 pts submitted to the next ASH 2012 Meeting

Date le recenti disposizioni del Garante della Privacy in merito al trattamento dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali (LG 24.07.2008), è stata richiesta in data 12 Aprile 2011 opportuna autorizzazione alla raccolta e al trattamento dei dati personali di quei pazienti per i quali non e possibile reperire il consenso informato in quanto deceduti o irreperibili.

La richiesta è stata accolta in data 16/02/2011

Progressiva disponibilità del Medicinale ai Pazienti (mia slide del Dicembre 2010)



Adaptive Licence

- **Il "conditional approval" Europeo non è riuscito a risolvere il dilemma tra la tempestiva disponibilità di terapie per condizioni cliniche prive di opzioni terapeutiche valide e la necessità di autorizzare nuovi farmaci solo quando vi siano evidenze tali da stabilire il rapporto Beneficio / Rischio in modo sufficientemente preciso.**

- **La proposta di "adaptive licence" lanciata recentemente da un qualificato gruppo di Operatori presenta alcune caratteristiche che assomigliano allo "status" della 648 italiana.**

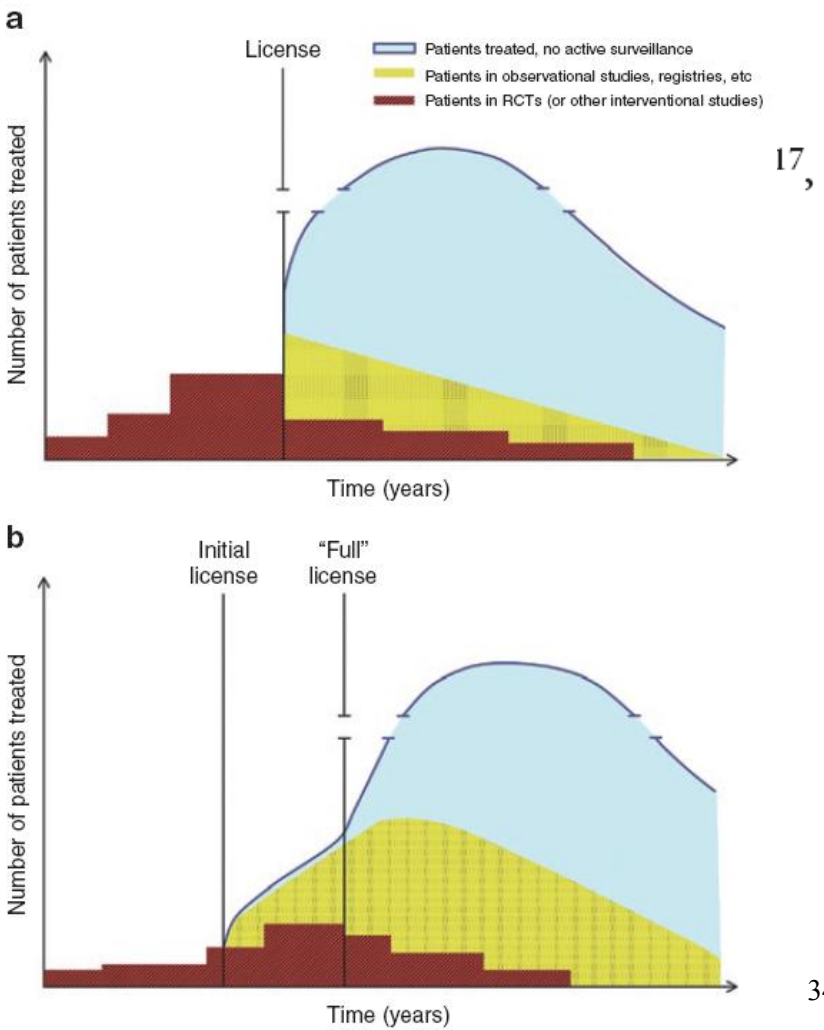
- **Si chiede se AIFA non potrebbe condividere in Europa la propria particolare esperienza dei Registri e dell'applicazione della 648 per contribuire a realizzare un nuovo strumento in sintonia con lo spirito della "adaptive licence"**

Adaptive licence: a revolutionary road

Adaptive Licensing: Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval

H-G Eichler[1,2], K Oye[2,3,4], LG Baird[2], E Abadie[5], J Brown[6]
P Honig[10], M Hukkelhoven[11], JCW Lim[12], R Lim[13], MM L
D Shoda[18], V Seyfert-Margolis[14], EV Sigal[19], J Sobotka[20],

17,



Italian Law 648/96: special uses and NHS reimbursement

Law 648/96 established a list of unauthorized medicines that under exceptional circumstances can be prescribed and passed on to the NHS for reimbursement :

- **Innovative Medicines already approved in other countries but not yet in Italy**
- **Medicines under clinical investigation, but not yet authorized**
- **Medicines to be used for indications that are not registered**

Conditions:

- **The disease is life threatening, severe**
- **No valid therapy is available**
- **Positive data of Phase 2 Clinical Studies supporting the rational use are available**

Law Decree 158/2012: in force since the 13 of September 2012

DECRETO-LEGGE 13 settembre 2012, n. **158**.

Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute.

Art. 16.

Entrata in vigore

1. Il presente decreto entra in vigore il giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà presentato alle Camere per la conversione in legge.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 13 settembre 2012

The modifications introduced by art 11. 3 (b) of Law-Decree 158/2012

The inclusion in the 648 list of unauthorized medicinal products, resulting in reimbursement of the same by the NHS, is allowed also if a therapeutic alternative is available through an authorized medicine, based upon an opinion of the CTS according to which the unauthorized product:

- **possesses a safety profile, with reference to the use proposed, not-inferior to that of the approved drug and**
- **the approved drug would be too expensive for the NHS**

For the purposes of this provision, the authorized product is considered "too expensive" if the average cost of treatment based on its use exceeds by at least 50 percent the average cost of therapy based on the use of the unauthorized drug

Negative impact of art. 11. 3 (b) of Law-Decree 158/2012

Violation of the right to health and high risks for the patients:

- **The safety of patients suffering from serious diseases is put at risk through the systematic use of an unlicensed treatment when a licensed medicine for the same indication is already available on the market**
- **The Law-Decree bases such possibility primarily on financial considerations, and on a "non-inferiority" assessment of the safety profile which has no sound scientific basis (particular concern for innovative products approved through the Centralized Procedure)**
- **The use of unlicensed medicines has already proved to be fundamentally dangerous for patients and should be strictly limited: the example of Avastin®**

Scientific considerations

Art 11, section 3 (b) provides for a "non inferior" assessment of the safety profile of the unapproved medicine in comparison with the medicine with a MA. However :

- **Non inferiority comparative CTs are generally conducted to compare two substantially equivalent treatments in terms of efficacy**
- **There are no scientific publications of "non-inferiority" study designs where the assessment of non-inferiority concerns the safety profile since at least equivalent efficacy is, and remains, the only acceptable assumption for a comparison between drugs, where better safety and tolerability can represent a competitive advantage in addition to efficacy and by no means in substitution of such criteria**

High risk for patients : the Avastin® example (1)

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Uso intravitreale *off label* della specialità medicinale Avastin® (bevacizumab):

modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto introdotte

dal CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use)*

dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Patologie dell'occhio

In seguito all'uso intravitreale non approvato di Avastin® (bevacizumab), composto da flaconcini approvati per somministrazione endovenosa in pazienti oncologici, sono state segnalate gravi reazioni avverse oculari sia individuali che in gruppi di pazienti. Questi eventi includono endoftalmite infettiva, infiammazione intraoculare come endoftalmite sterile, uveite, infiammazione del corpo vitreo, distacco di retina, lacerazioni dell'epitelio pigmentato della retina, aumento della pressione intraoculare, emorragie intraoculari come emorragie intravitreali o emorragie retiniche e emorragie congiuntivali. Alcuni di questi eventi hanno portato a vari gradi di perdita della vista, inclusa cecità permanente.

High risk for patients: the Avastin® example (2)

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Uso intravitreale *off label* della specialità medicinale Avastin® (bevacizumab):

modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto introdotte

dal CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use)*

dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 26 e 27 settembre 2012, acquisiti i citati aggiornamenti provenienti dal CHMP (EMA), ha disposto:

- la rimozione dell'indicazione dell'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab) dalla lista di cui alla legge n. 648/96 per gli usi ancora previsti;

GRAZIE PER L'ATTENZIONE