



Workshop

Malattie rare e pediatria: innovazione terapeutica e misure nazionali ed europee di attrazione degli investimenti.

L'applicazione del Regolamento CE 141/2000 e successivamente del Regolamento CE 1901/2006: lezioni apprese in 20 anni di lavoro

Enrico Costa

International Affairs Department - AIFA
Member of the Committee for Orphan Medicinal Products – EMA
WHO CC Pharmaceutical Policy and Regulation – Utrecht University

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

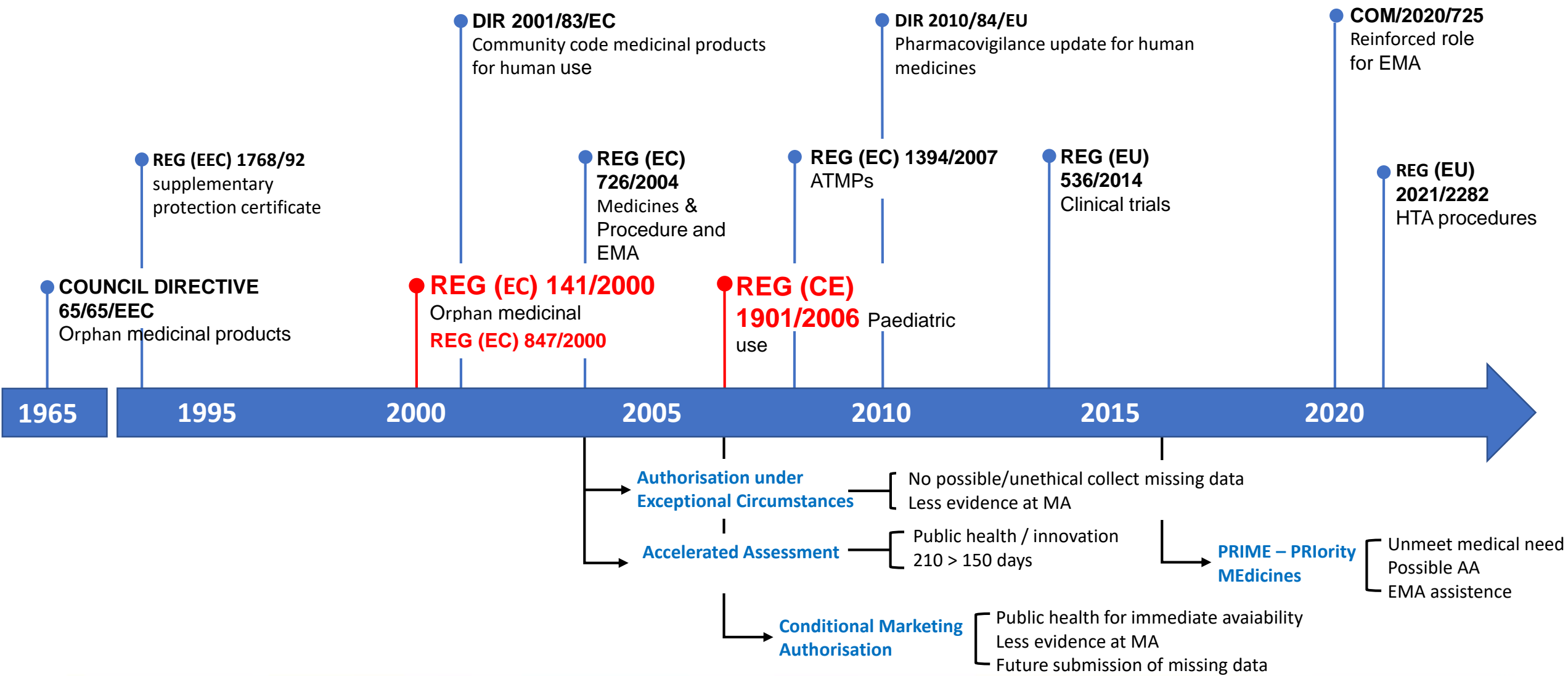
* **Enrico Costa**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Come migliorare l'accesso ai farmaci per patologie rare e pediatriche:

lo stato delle cose

Evoluzione del quadro normativo e regolatorio in EU



Legislazioni sui farmaci orfani: evoluzione e incentivi



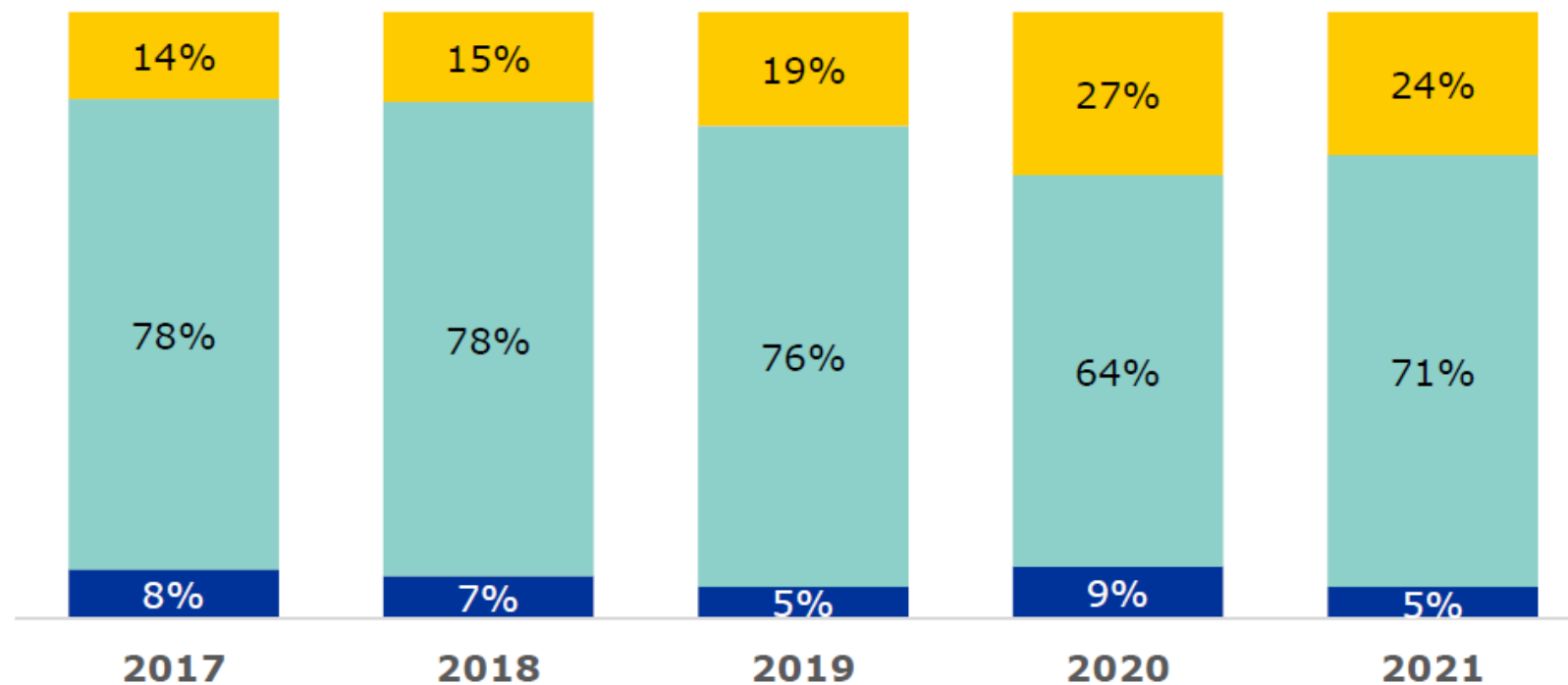
	US	EU
Regulatory references	<i>Orphan Drug Act (1983)</i>	<i>Regulation (EC) 141/2000, Regulation (EC) 847/2000</i>
Designation criteria	<ul style="list-style-type: none"> •Prevalence < 200,000 •Lack of return of investment 	<ul style="list-style-type: none"> •Prevalence < 5.0/10,000 inhabitants in the EU •Chronically debilitating or life-threatening condition •a) no (satisfactory) treatment; b) significant benefit over existing products
Market exclusivity (ME)	•7 years + <u>6 months for paediatric use</u>	•10 years + <u>2 years for paediatric use</u>
Revision	Not planned	After 5 years it the prevalence of condition will change
Fee reduction	<ul style="list-style-type: none"> •Exemption from paying application fee •Tax credit up to 50% for clinical development 	<ul style="list-style-type: none"> •40% at MA application •Free of charge for SMEs and for paediatric products •90% for post-authorization inspection, free of charge for pre-authorization inspection, post-authorizations activity, including annual fees during first MA year.
Public funds	Grants and contract for Orphan drug development	<ul style="list-style-type: none"> •(possible) grants from EC; •(possible) grant for research in each Member States

Legislazioni sui farmaci pediatrici: incentivi

- Medicines authorised across the EU with the results of studies from a [paediatric investigation plan](#) included in the product information are eligible for an **extension of their supplementary protection certificate by six months**. This is the case even when the studies' results are negative.
- [For orphan medicines](#), the incentive is an **additional two years of market exclusivity**.
- [Scientific advice and protocol assistance](#) at the Agency are **free of charge** for questions relating to the development of paediatric medicines.
- Medicines developed specifically for children that are already authorised but are not protected by a patent or supplementary protection certificate are eligible for a [paediatric-use marketing authorisation \(PUMA\)](#) > **10 years of market protection as an incentive**

ORPHAN MEDICINAL PRODUCT DESIGNATION

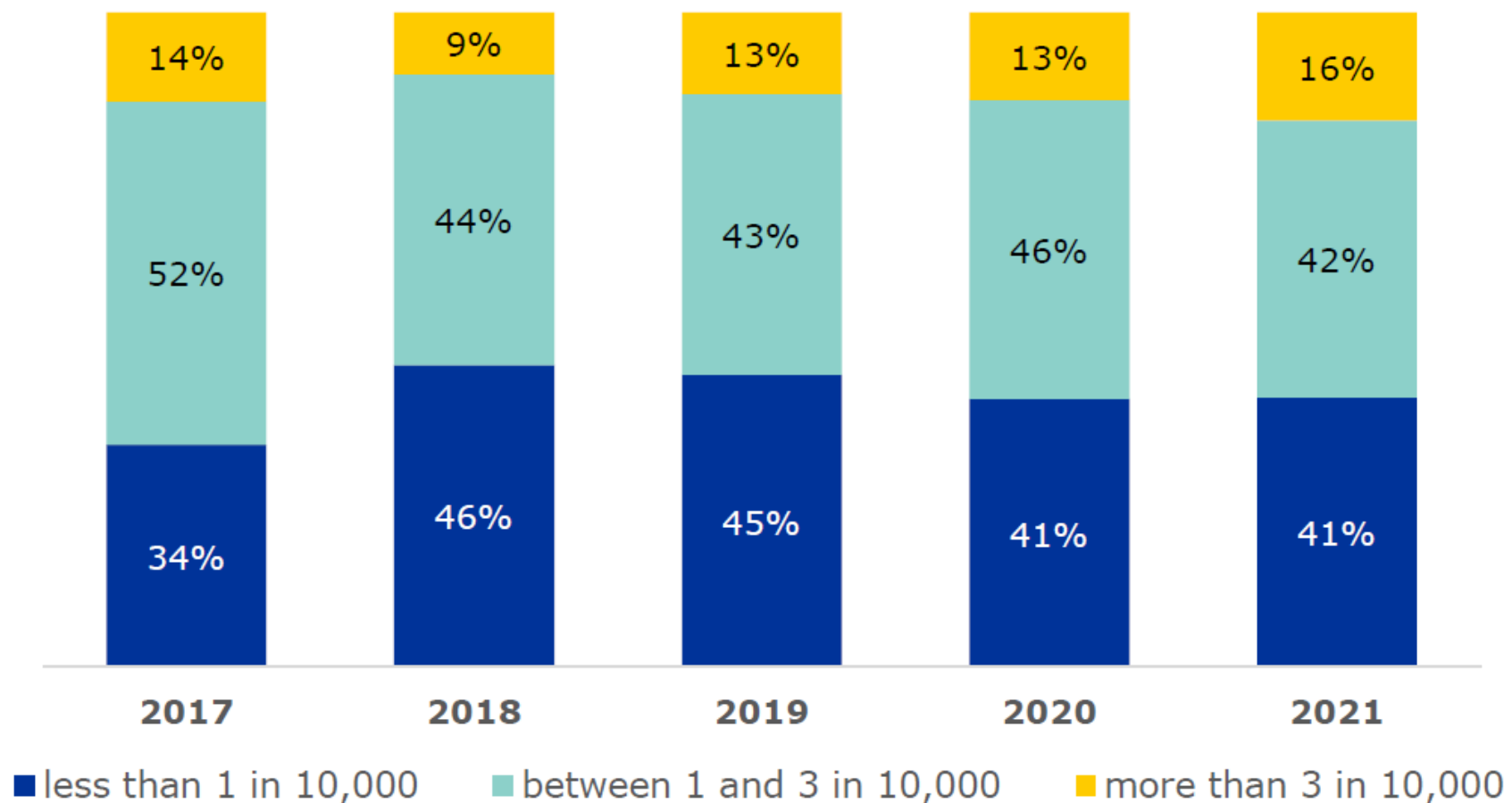
Orphan designations adult/paediatriac



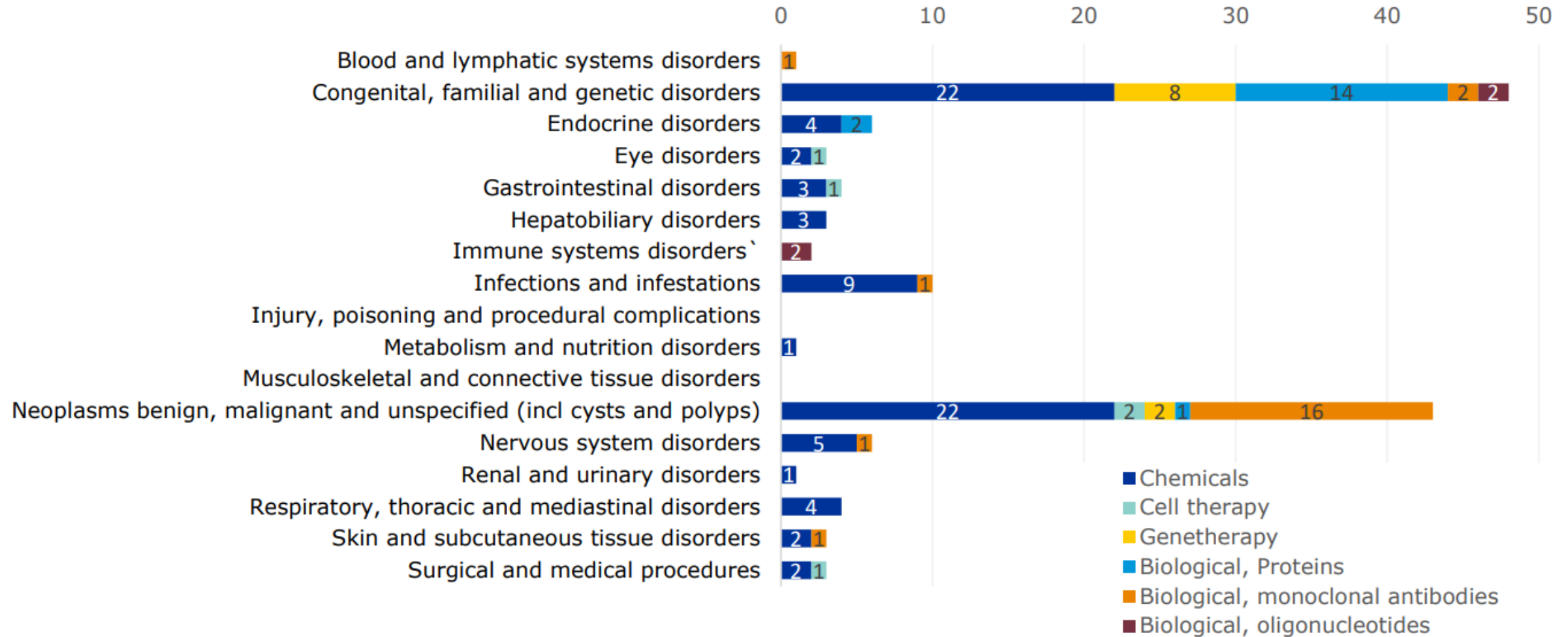
- Medical conditions affecting adults only
- Medical conditions affecting both children and adults
- Medical conditions affecting children only

ORPHAN MEDICINAL PRODUCT DESIGNATION

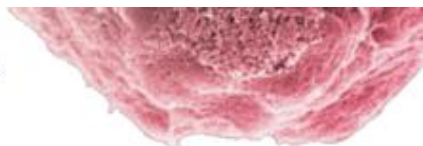
Prevalence for designated orphan conditions



Tipologia di farmaci Orfani autorizzati in Europa



Lymphoma has been subdivided into dozens of classes of cancer on the basis of the immune cell affected.



DRUG DEVELOPMENT

Regulators adopt more orphan drugs

Agencies face rising applications for rare-disease therapies resulting from increasingly precise disease definitions.

Drug Repurposing for Rare Diseases: A Role for Academia

Sibren van den Berg^{1,2}, Saco de Visser¹, Hubert G.M. Leufkens³ and Carla E.M. Hollak^{1,2*}

Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration

Lucio Luzzatto*, Hanna I Hyry*, Arrigo Schieppati, Enrico Costa, Steven Simoens, Franz Schaefer, Jonathan C P Roos, Giampaolo Merlini, Helena Kääriäinen, Silvio Garattini, Carla E Hollak, Giuseppe Remuzzi, on behalf of the Second Workshop on Orphan Drugs participants



Paediatric Medicines in Europe: The Paediatric Regulation—Is It Time for Reform?

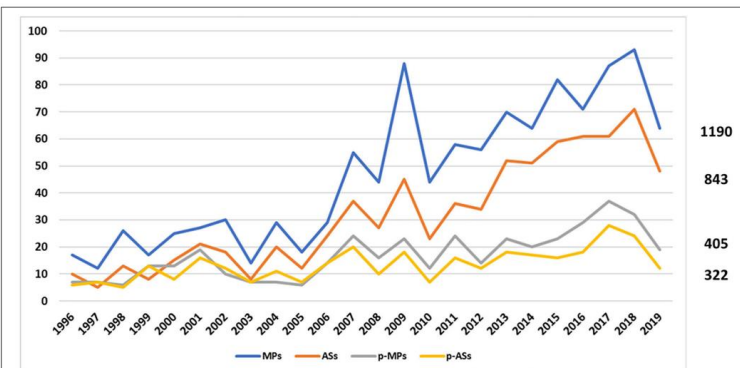


FIGURE 1 | Trend of EMA medicines from January 1996 to December 2019. The blue line represents the medicinal products, the orange one the active substances, the grey one the paediatric medicinal products, and the yellow one the paediatric active substances.

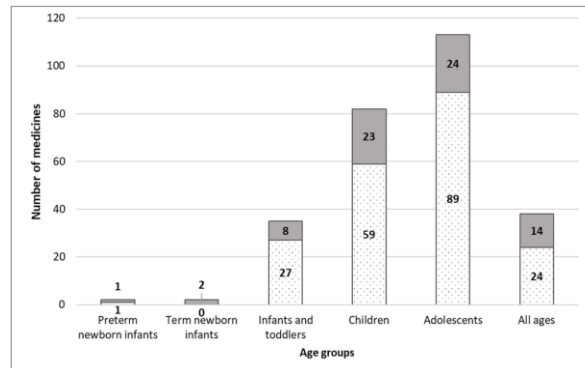


FIGURE 3 | EMA paediatric medicines distributed by age groups, and PIP/no-PIP group.

RESEARCH Open Access

Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments?

Wills Hughes-Wilson^{1*}, Ana Palma², Ad Schuurman³ and Steven Simoens⁴

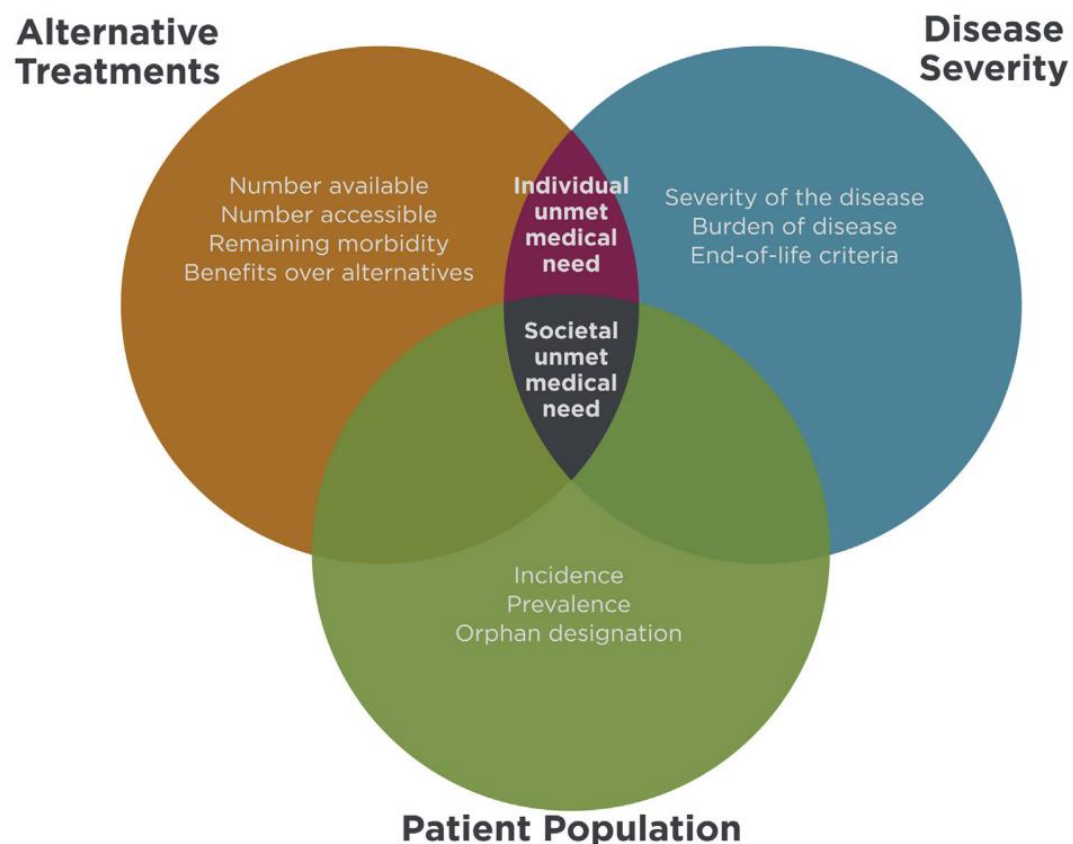
Orphan Drugs for Rare Diseases: Is it Time to Revisit Their Special Market Access Status?

Steven Simoens,¹ David Cassiman,² Marc Doods³ and Eline Picavet¹

Come migliorare l'accesso ai farmaci per
patologie rare e pediatriche:
alcune riflessioni e confronti

Unmet Medical Need: An Introduction to Definitions and Stakeholder Perceptions

Rick A. Vreman, PharmD,^{1,2} Inkatuuli Heikkinen, MSc, MHEcon,³ Ad Schuurman, MSc, MBA,² Claudine Sapede, PharmD,⁴ Jordi Llinares Garcia, PhD,⁵ Niklas Hedberg, PharmD,⁶ Dimitrios Athanasiou, MBA,⁷ Jens Grueger, PhD,⁴ Hubert G.M. Leufkens, PhD,¹ Wim G. Goettsch, PhD^{1,2,*}



The main challenges lie within quantification and applying the concept within the broader value framework of each stakeholder.

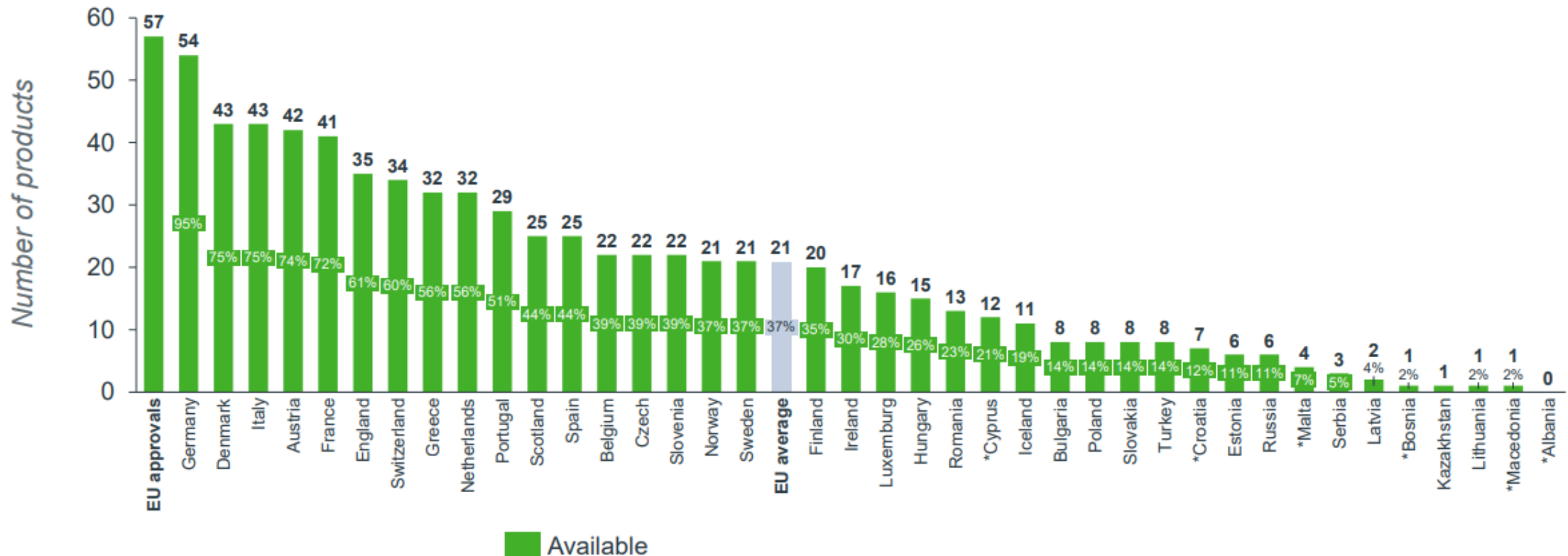
We encourage stakeholders that want to promote alignment of UMN to prospectively discuss the scope in which they want to apply UMN, what elements they find important for UMN within this scope, and how they would measure UMN within the broader value framework.

The ultimate goal of these efforts should be an **increasingly aligned and predictable pathway for the development, regulation, reimbursement, and use of health technologies, to meet the needs of patients.**

Centralised incentives but decentralised access

Orphan rate of availability (2017-2020)

The **rate of availability**, measured by the number of medicines available to patients in European countries as of 1st January 2022. For most countries this is the point at which the product gains access to the reimbursement list[†], including products with limited availability.



Incentivi per farmaci orfani, per farmaci per le malattie rare (e altro)

Incentivi	Europa		Italia		
	Esclusivi per Farmaci orfani	Non esclusivi per Farmaci orfani	Esclusivi per Farmaci orfani	Farmaci per malattie rare (orfani e non)	Non esclusivi
Regolatori	Protocol assistance	Scientific advice, procedura centralizzata, expedited programs	-	Accettabile <u>qualità BASSA delle evidenze</u> (secondo metodo GRADE) per valutazione Innovatività**	-
Di accesso al mercato	10 anni di esclusività di mercato (+2 se PIP)	-	<ul style="list-style-type: none"> ·<u>Sottomissione dossier</u> P&R dopo parere positivo del CHMP e <u>prima della AIC della CE</u> ·Fast-track autorizzativo e valutazione prioritaria (100 giorni vs 180) 	<ul style="list-style-type: none"> ·Importazione di farmaci in commercio in altri Paesi anche <u>per usi non autorizzati nei Paesi di provenienza</u>, purché compresi nei piani terapeutici (L. 175/2021) 	<ul style="list-style-type: none"> ·Accesso precoce: L 648/96, uso compassionevole, fondo AIFA 5%, uso non ripetitivo terapie avanzate ·C-nn ·Se innovativo immediato inserimento nei PTR
Economico-finanziari	<ul style="list-style-type: none"> ·Incentivi SME ·Riduzione/esenzione delle tariffe 	-	<ul style="list-style-type: none"> ·Esclusione dalle procedure di ripiano della spesa (payback)* 	<ul style="list-style-type: none"> ·Completamente a carico SSN se inserito nel piano terapeutico (L. 175/2021) 	<ul style="list-style-type: none"> ·Se innovatività piena accede a fondi ad hoc (L. 232/2016) e sospensione di entrambe le riduzioni di legge del 5%***
Incentivi R&D	<ul style="list-style-type: none"> ·Fondi per la ricerca dalla Commissione Europea (es Horizon 2020, E-Rare) 	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ·Ricerca indipendente - Fondo AIFA 5% (+ 2% L.175/2021) ·Credito d'imposta del 65% delle spese sostenute per avvio e realizzazione dei progetti di ricerca fino a max € 200.000 anno (pubblico e privato) 	-

Come migliorare l'accesso ai farmaci per patologie rare e pediatriche: alcune proposte

Diversificare gli incentivi

- >> no *'one-fits all'* model
- >> stratificare per unmet need (PRE)
- >> e per valore terapeutico aggiuntivo (POST)

Beneficio atteso >> legare gli incentivi all'entità del beneficio terapeutico

Non solo benefici ma anche obblighi per l'accesso agli incentivi

- >> obbligo di commercializzare il farmaco in ogni Stato membro UE
- >> prevedere sanzioni in caso di mancata commercializzazione (una volta approvato)

Beneficio atteso >> equità di accesso in tempi congrui a tutti i pazienti europei

Allineare tutte le fasi di valutazione

>> ridurre differenze tra evidence for approval vs evidence for reimbursement

Beneficio atteso >> percorso di valutazione HTA a valle più lineare

Strutturare elementi di valutazione comparativa

>> valutazione del significant benefit riproducibile

Beneficio atteso >> più omogeneità nel conferire il valore terapeutico ad un farmaco

Patologie/mutazioni (ultra)rare

- >> nuovo modello di rimborso (quota fissa di sostenibilità e prezzo/vendite)
- >> studiare le **sottopopolazioni non incluse negli studi registrativi attraverso la ricerca clinica indipendente**
(o con un nuovo modello di R&D pubblico-privato)

Beneficio atteso

- >> ridurre le disparità di accesso legate alla prevalenza
- >> modello più inclusivo e guidato dal bisogno terapeutico

	Published		Unpublished		p(chi-square)	Total	
	N	%	N	%		N	%
Studies funded and started	39	62.9	23	37.1		62	100.0
Clinical area					0.604		
Oncology/hematology	11	28.2	8	34.8		19	30.6
Congenital and genetic disorders	13	33.3	4	17.4		17	27.4
Immune system disorders	4	10.3	3	13.0		7	11.3
Other	11	28.2	8	34.8		19	30.6
Prevalence of rare disease					0.381		
> 1/10,000	14	35.9	7	30.4		21	33.9
1-9/100,000	12	30.8	11	47.8		23	37.1
1-9/1,000,000	13	33.3	5	21.8		18	29.0
Study characteristics							
Design					0.055		
Randomized clinical trials (RCT)	21	53.8	18	78.3		39	62.9
Uncontrolled clinical trials (CT)	18	46.2	5	21.7		23	37.1
Type of control group (n = 39)					0.584		
Active control	11	52.4	11	61.1		22	56.4
Placebo control/no treatment	10	47.6	7	38.9		17	43.6
Planned sample size (tertiles)					0.901		
<=46 patients	13	33.3	8	34.8		21	33.9
47-100 patients	14	35.9	7	30.4		21	33.9
> 100 patients	12	30.8	8	34.8		20	32.3
Mean	98		107			101	
Median	60		80			60	
Q1-Q3	30-120		29-177			30-124	
Special populations					0.307		
Only pediatrics	12	30.8	6	26.1		18	29.0
Also pediatrics	4	10.3	0	0.0		4	6.5
Only adults	15	38.5	9	39.1		24	38.7
Adults and elderly	8	20.5	8	34.8		16	25.8

Italian program for independent research on drugs: 10 year follow-up of funded studies in the area of rare diseases

Marketing authorization and the extension of indications of ivacaftor in the US and in the EU

