

10-11
OTTOBRE
2019
MILANO
PALAZZO
LOMBARDIA



Terapie geniche e cellulari: attuali percorsi di ricerca clinica e accesso alle terapie

Riccardo Palmisano

Agenda

1 - Ricerca clinica: lo stato dell'arte

- Le peculiarità delle Terapie Avanzate
- Proposte di lavoro:
 - Registri
 - Programmi di early advice
 - Piattaforme tecnologiche comuni

2- Accesso: lo stato dell'arte

- Le peculiarità delle Terapie avanzate
- Proposte di lavoro:
 - HTA specifica
 - Revisione computo dei costi

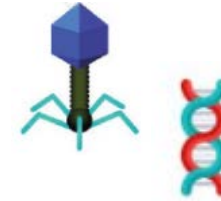
3 - Conclusioni



ATMP: il punto di partenza

Terapia genica

Materiale genetico (es. geni terapeutici) utile per la correzione dei geni presenti nelle cellule di un paziente al fine di poter curare una patologia (es. malattie genetiche)



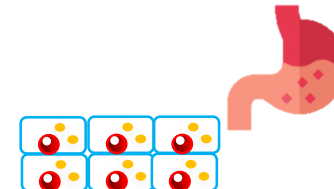
Terapia cellulare

Cellule modificate attraverso estensiva manipolazione in vitro, o cellule utilizzate per svolgere una funzione diversa da quella originale, utilizzate per scopi terapeutici, diagnostici o preventivi



Medicina rigenerativa

Prodotti cellulari per riparare organi e tessuti umani danneggiati, ripristinandone le normali funzioni, attraverso la rigenerazione cellulare

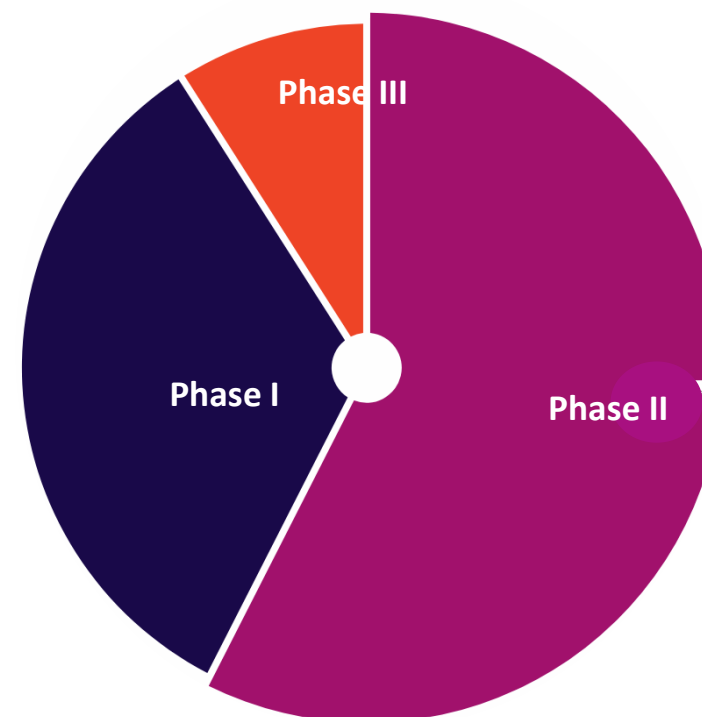


Ricerca clinica: lo stato dell'arte

933+ imprese attive
-Q2 2019



1069 sperimentazioni cliniche in corso
-H1 2019



Focus sulle tecnologie

Clinical Trials

Number of Clinical Trials Utilizing Specific
RM / AT Technology:

End of Q2 2019 - worldwide



Gene Therapy



■ Phase I ■ Phase II ■ Phase III



Gene-Modified
Cell Therapy



■ Phase I ■ Phase II ■ Phase III



Cell Therapy



■ Phase I ■ Phase II ■ Phase III

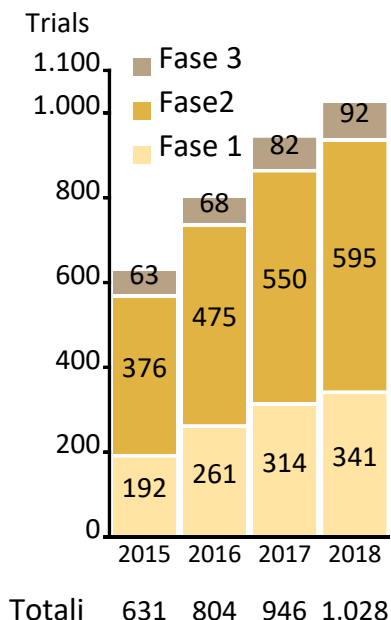


Tissue Engineering



■ Phase I ■ Phase II ■ Phase III

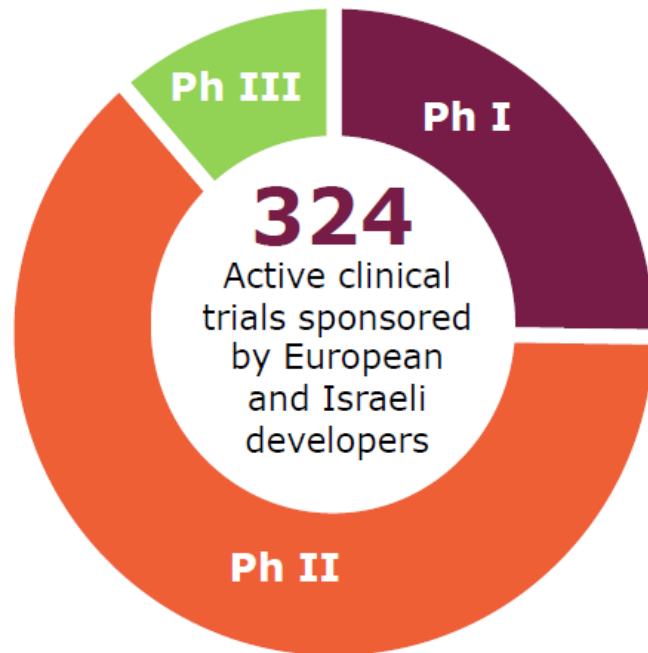
Focus sull'evoluzione dei trial clinici



- ❑ I trial clinici che utilizzano prodotti C&G stanno continuamente aumentando negli ultimi anni, con un tasso di crescita del 17.7%
- ❑ Nel 2018, il totale dei trial è 1028, di cui il 70% sono equamente distribuiti fra *gene-therapy* e *genetically-modified cell therapy*
- ❑ Il 25% di questi trial utilizza cellule NON geneticamente modificate, in diminuzione rispetto agli anni precedenti
- ❑ Nel totale dei trial in corso nel 2018, **598 sono sviluppati nel settore dell'oncologia (58%, n=598)**

Focus sull'Europa

ATMP Clinical Trials Sponsored by European and Israeli Developers



324
Active clinical
trials sponsored
by European
and Israeli
developers



Phase I: 78
across all tech types
and indications



Phase II: 196
across all tech types
and indications



Phase III: 50
across all tech types
and indications

*230 are industry-related
94 are from academic/other organizations*

Ricerca clinica: le peculiarità delle ATMP

- ❑ La sperimentazione clinica avviene su un **esiguo numero di pazienti** da trattare
- ❑ Il **farmaco è materiale biologico**:
 - ❑ il trasferimento del farmaco prevede procedure complesse
 - ❑ casi di *out of specification* necessitano rapida gestione
 - ❑ incertezza sui tempi per l'attivazione delle sperimentazioni cliniche con l'utilizzo di MOGM
- ❑ Le **attuali procedure autorizzative** per le TA richiedono **tempi lunghi (minimo 95 giorni)**

Ricerca clinica: proposte di lavoro (I)



Collaborazione tra aziende e istituzioni per favorire un approccio aperto a disegni adattativi:

- *Uso più efficiente delle risorse*
- *Processo di sviluppo dei farmaci più breve e accesso più rapido alla terapia*
- *Garanzia della validità e integrità del protocollo clinico*



Implementazione da parte di AIFA di una procedura di pre-valutazione della documentazione autorizzativa:

- *Velocizzazione del rilascio dell'autorizzazione, sulla scorta di quanto già fatto dall'ISS ai fini dell'ammissibilità degli studi di fase I*



Snellimento delle procedure per la gestione del trasferimento del materiale biologico, delle *out of specification* e dell'utilizzo di MOGM

Ricerca clinica: proposte di lavoro (II)

La legittimazione dell'uso di registri di popolazione come confronto:

- Forniscono informazioni scientificamente valide su valore efficacia e sicurezza nella pratica clinica
- Particolarmente utili per raccogliere informazioni sui risultati dei trattamenti nuovi
- EMA ha attivato la Patient Registry Initiative nel 2015, raccomandando e supportando l'uso di registri di patologia per la valutazione del rischio-beneficio dei farmaci

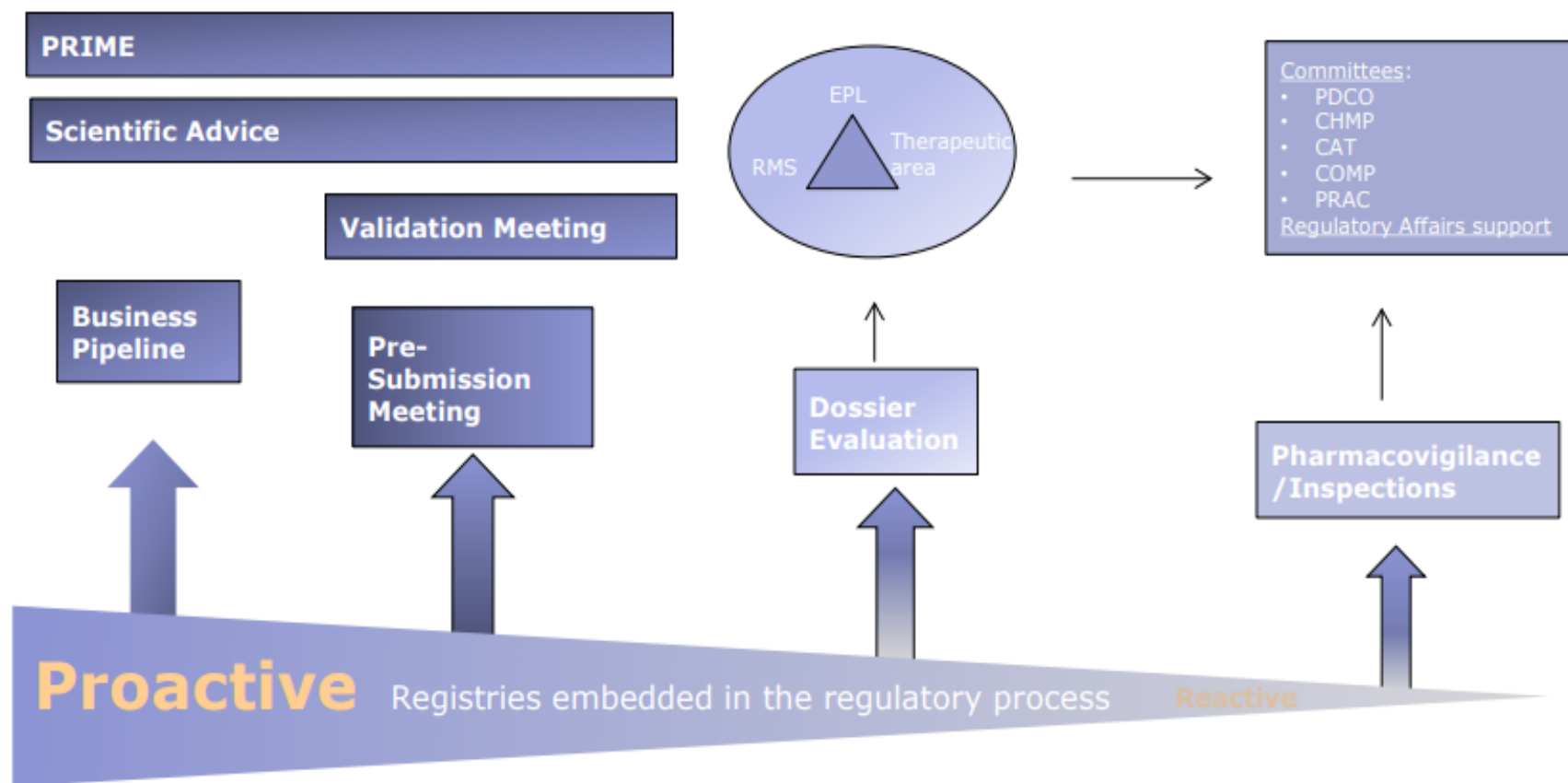
- istituito un inventario di registri europei armonizzati
- promosso dialogo tra aziende, istituzioni e registry holders
- istituiti scientific advice per PASS/PAES
- guida metodologica

ANNEX 1: Patient Registry Initiative Vision



Patient Registries Initiative

* To discuss registries at an early stage in the regulatory process



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Use of disease registries for benefit-risk evaluation of medicines:

A regulatory perspective

DIA Europe 2018 - 17-19 April - Basel, Switzerland

Presented by Xavier Kurz
Head of Service
Surveillance and Epidemiology

DIA EUROPE 2018
An agency of the European Union

13 PDCO: Paediatric Committee; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; CAT: Committee for Advanced Therapies; COMP: Committee for Orphan Medicinal Products; PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; EPL: evaluation product lead; RMS: risk

Ricerca clinica: proposte di lavoro (III)



Implementazione di piattaforme tecnologiche

- *Piattaforme tecnologiche comuni per preclinica e la clinica in grado di accelerare l'arrivo della terapia nell'uomo*
- L'esempio di '*Catapult Cell& Gene Therapy*' costituita nel Regno Unito, una infrastruttura di ricerca che copre anche tutti gli aspetti che vanno dall'industrializzazione alla produzione e dall'ambito regolatorio fino all'accesso al mercato. Progettata per trasformare la capacità di innovazione del Regno Unito nell'area delle Terapie Avanzate, questa iniziativa contribuirà a guidare la leadership del Paese in quest'area scientifica e la futura crescita economica del Paese



Industrializzazione



Produzione



Regulatory

CATAPULT
Cell and Gene Therapy



Economia sanitaria e accesso
al mercato



Sicurezza non clinica



Operazioni cliniche

XII
CONGRESSO
NAZIONALE
sihta

Accesso: lo stato dell'arte

MA	Product	Company		Therapeutic area	Active substance
2019	Zynteglo	bluebird bio B.V.		Transfusion-dependent β -thalassaemia	Autologous CD34+ cell transduced with lentiglobin BB305 lentiviral vector encoding the β -A-T87Q-globin gene
2018	Luxturna	Spark Th. Ireland Ltd		Retinal dystrophies caused by RPE65 mutations	An adeno-associated virus vector-based gene therapy which works by replacing the mutated gene in retinal cells
2018	Onpattro	Alnylam Netherlands		hATTR Amyloidosis	A double-stranded siRNA able to degrade mRNA of all mutant and wild-type transthyretin (TTR) preventing its accumulation as amyloid deposits in multiple organs
2018	Alofisel	TiGenix		Perianal fistulas in Crohn disease	A suspension of activated expanded adipose stem cells from donors
2018	Yescarta	Gilead		Non-Hodgkin lymphoma	A Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy, where T cells of the patient are modified to recognize cancer cells in order to more effectively target and destroy them.
2018	Kymriah	Novartis		- Acute Lymphoblastic Leukemia - DLBC lymphoma	A Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy, where T cells of the patient are modified to recognize cancer cells in order to more effectively target and destroy them.
2017	Spherox	Co.Don		Damaged knee cartilage	A suspension of spheroids of human autologous matrix-associated chondrocytes for implantation into the knee joint
2016	Strimvelis	Orchard Th.-Telethon		Severe Combined Immunodeficiency	Autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human adenosine deaminase (ADA) cDNA sequence from human haematopoietic stem/progenitor (CD34+) cells
2016	Zalmoxis	MolMed		GVH Disease Hematopoietic stem cell transplantation	Allogeneic T cells genetically modified with a retroviral vector encoding for a truncated form of the human low affinity nerve growth factor receptor (Δ LNNGFR) and the herpes simplex I virus thymidine kinase (HSV-TK Mut2)
2015	Holoclar	Chiesi		Corneal Diseases stem cell transplantation	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
2015	Imlygic	Amgen		Unresectable metastatic melanoma	An oncolytic virus derived from HSV-1 modified to replicate within tumours and to produce the immune stimulatory protein human GM-CSF, which promotes a systemic anti-tumour immune response and an

3 delle 11
ATMP attualmente
autorizzate al
commercio in EU sono
frutto della ricerca
italiana

Accesso: le peculiarità delle ATMP (I)

❑ Approvazione

- ❑ criteri di valutazione e approvazione spesso basati sul farmaco di sintesi
- ❑ possono essere richiesti requisiti ed evidenze che vanno oltre i dati disponibili al momento della MA per via del basso numero di pazienti arruolati

❑ Definizione di prezzo-rimborso

- ❑ costi di sviluppo più importanti vs *small molecule* e biologici tradizionali
- ❑ numero esiguo di pazienti
- ❑ non esistono criteri o percorsi *ad hoc*
- ❑ complessivamente spesa bassa, ma destinata ad aumentare nei prossimi



Molecola

Centesimi€/g



Macro-molecola

~ 300-5000€/g



Cellula

~ 200.000.000€/g

Valore

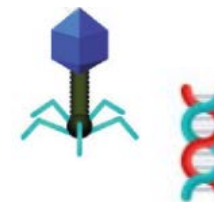
Fonte: Elaborazione Assobiotec su dati McKinsey&Company

Accesso: le peculiarità delle ATMP (I)

❑ Somministrazione

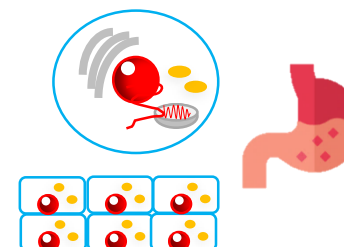
Terapia genica

è il DNA ricombinante ad essere utilizzato come farmaco:
prodotto ed ingegnerizzato nei siti produttivi aziendali



Terapia cellulare e Medicina rigenerativa

sono le cellule del paziente, prima prelevate in ospedale, e in seguito ingegnerizzate nei siti produttivi aziendali, a diventare farmaco



Per la delicatezza del procedimento, la somministrazione delle ATMP può avvenire solo in strutture altamente specializzate e in grado di gestire queste particolari terapie

Gli attori coinvolti:



Accesso: proposte di lavoro (I)

Implementazione di programmi di early advice (PRIME) e di early access

- *In presenza di terapie altamente innovative EMA consente, attraverso un dialogo precoce con gli sviluppatori, di accorciare i tempi per arrivare in commercio attraverso*
 - *consulenza scientifica*
 - *valutazione accelerata*



PRIME: in brief

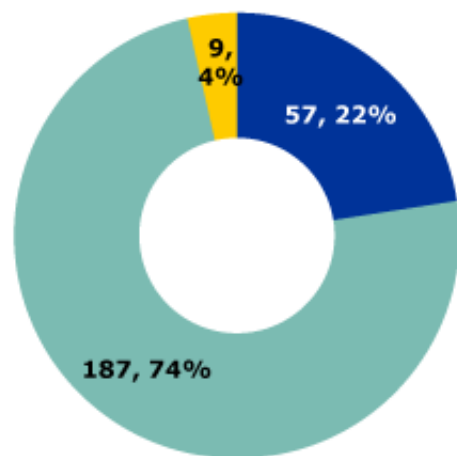
Medicines eligible for PRIME must address an unmet medical need.

Preliminary data must be available showing the potential to address this need and bring a major therapeutic advantage to patients.

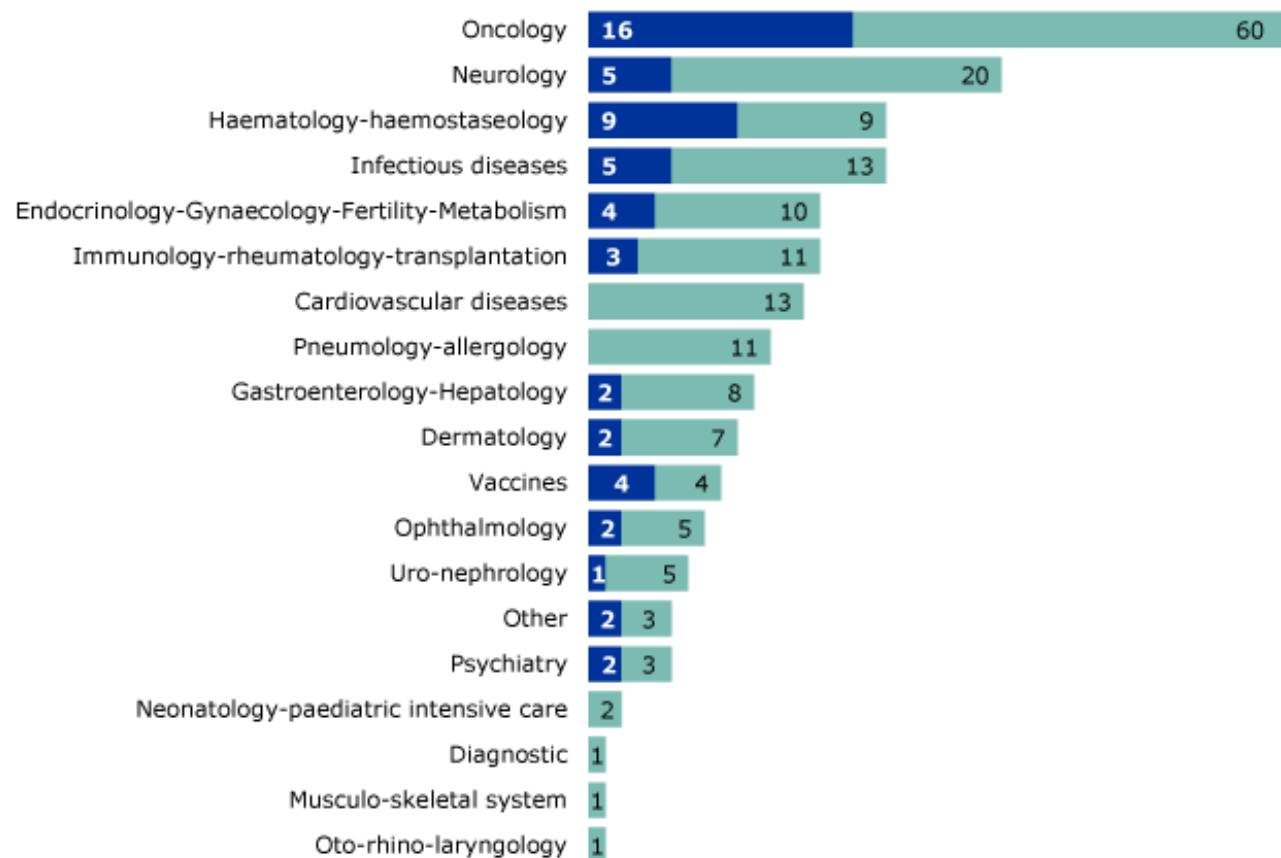
EMA will provide early and enhanced support to optimise the development of eligible medicines, speed up their evaluation and contribute to timely patients' access.

Focus dati PRIME

Applications and eligibility decisions



Type of applicant



Recommendations adopted by 19 September 2019

* Out of scope applications are not included in the detailed charts.

■ Granted ■ Denied ■ Out of scope*

Fonte: EMA, 2019

Accesso: proposte di lavoro (II)



Superare il problema dei ritardi cronici

- *Tempo medio per il rilascio di un'AIC di 334 giorni, di cui 118 di passaggi burocratici e 146 dovuti a valutazioni CTS, CPR*
- *Ritardo nel recepimento nei prontuari regionali medio di 175 giorni*



Individuare nuovi schemi di pagamento e valutazione dei costi alla luce dei cospicui risparmi generati su capitoli di spesa sanitaria e sociale evitati

- *le stime vedono la spesa farmaceutica passare dagli attuali 39,5 milioni di euro a 500,3 milioni nel 2023*
- *sviluppare modelli alternativi di pagamento*
- *ripensare ai criteri di innovazione e suddivisione del budget (es. Attribuzione di un capitolo dedicato alla categoria «terapie con intento di guarigione» all'interno del budget dei farmaci innovativi oncologici)*
- *Individuare un apposito LEA/DRG*

Accesso: proposte di lavoro (III)



Preparare il SSN e tutti gli operatori coinvolti ad un modello organizzativo che tenga conto delle peculiarità e dei requisiti tecnici delle ATMP

- *I nuovi approcci terapeutici innescano un cambiamento dei principali paradigmi su cui si basano da decenni la sperimentazione, lo sviluppo, la produzione, l'approvazione e la negoziazione di prezzo e rimborso dei prodotti farmaceutici tradizionali, portando con sé tutta una serie di nuove complessità da gestire e sfide legate ai processi autorizzativi nell'intero percorso di sviluppo fino all'accesso*

Thanks for your attention!

Assobiotec - Federchimica

<http://assobiotec.it>

assobiotec@federchimica.it



@AssobiotecNews