Il contesto normativo di riferimento: la posizione dell'Italia

Luca Pani
DG@aifa.gov.it

Pisa, 22 novembre2013

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società	x				
Consulenza per una società	x				
Interessi finanziari	x				
Titolarità di un brevetto	x				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	x				
Sperimentatore	x				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	x				
Corsi ECM				x	

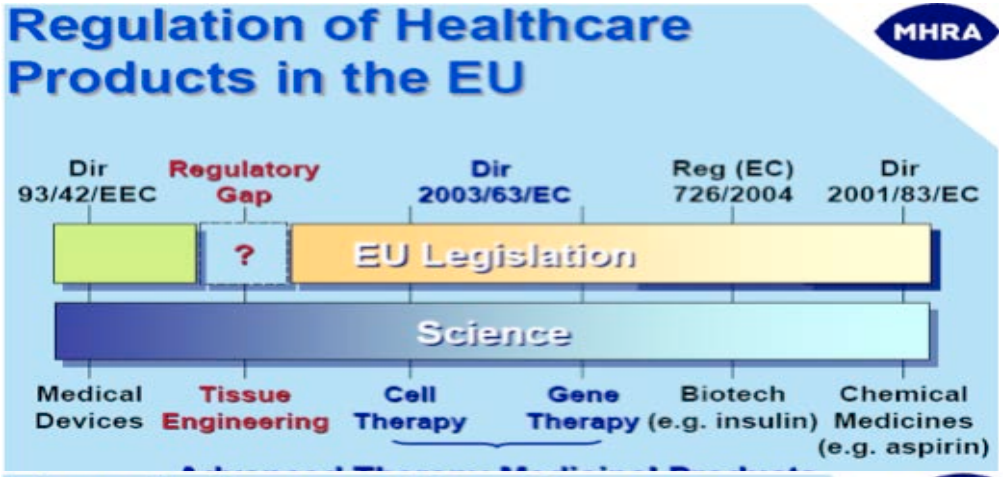
* **Luca Pani**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

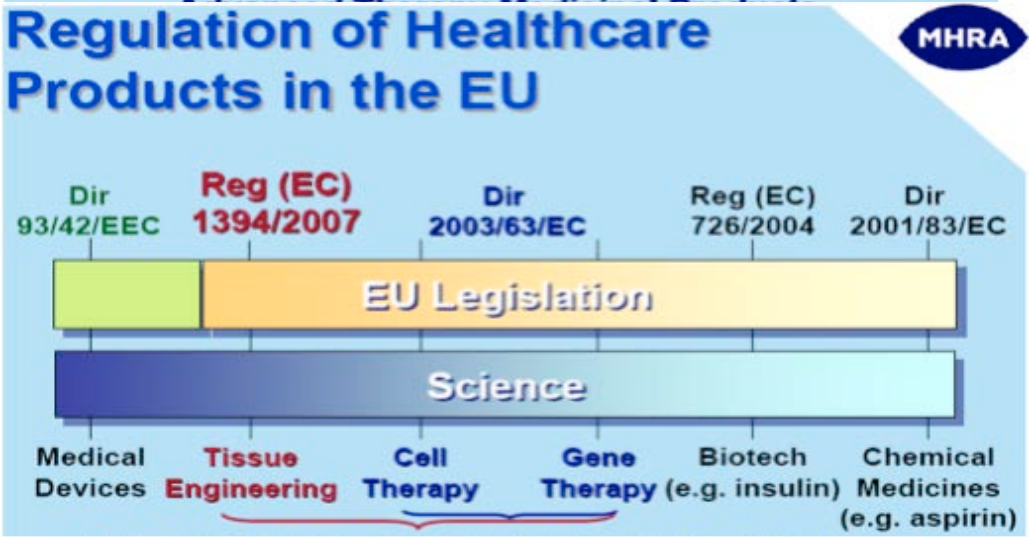
Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Terapie Avanzate: il contesto regolatorio europeo

FINO al 2007



DOPO il 2007



Advanced Therapy Medicinal Products

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Classificazione delle Terapie Avanzate

Articolo 2 del regolamento (CE) No 1394/2007

- Medicinali di terapia genica.
- Medicinali di terapia cellulare somatica
- Prodotti di ingegneria tessutale.

} Medicinali per terapie avanzate (ATMPs)

Prodotti di ingegneria tessutale

Cellule o tessuti sottoposti ad una **sostanziale manipolazione** così da ottenere caratteristiche biologiche, funzioni fisiologiche e proprietà strutturali pertinenti alle finalità di rigenerazione, riparazione o sostituzione.

ovvero

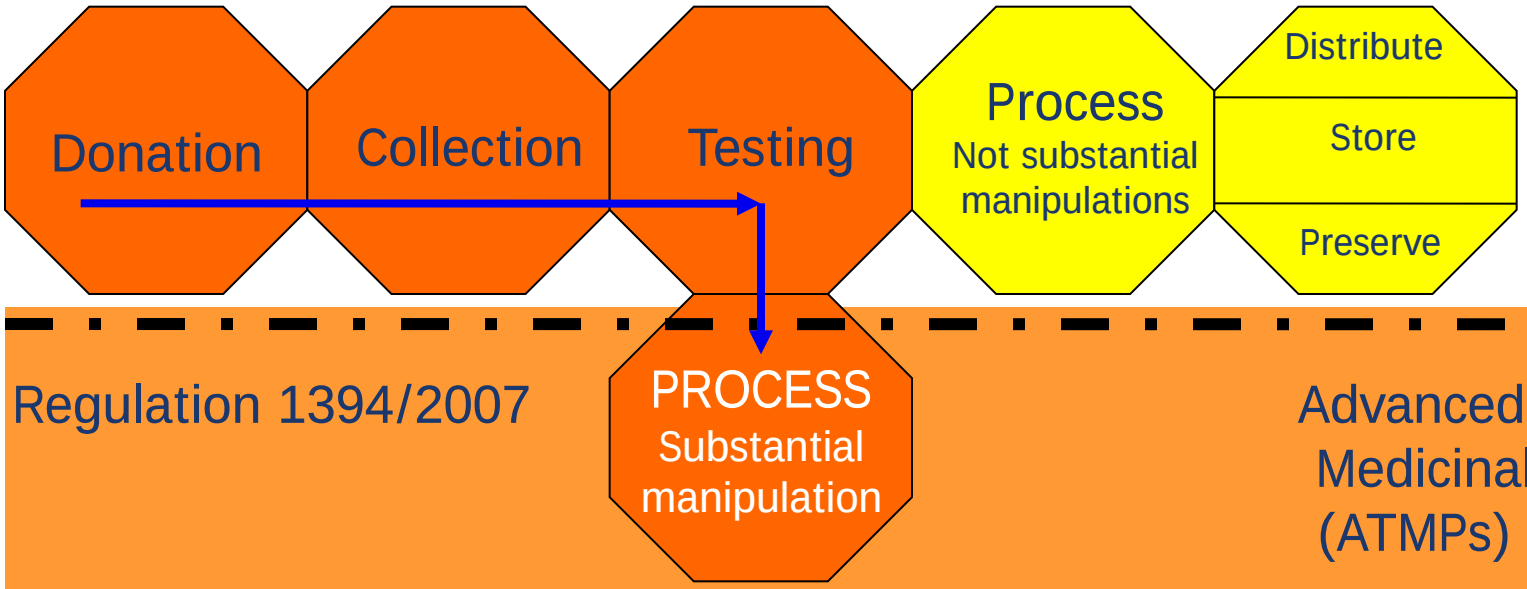
Cellule o tessuti non destinati ad essere utilizzati per la stessa/le stesse funzioni essenziali nel beneficiario e nel donatore (**funzione non omologa**).

Esclusioni

Prodotti che contengono o consistono esclusivamente di cellule e/o tessuti umani o animali non vitali, che non contengono cellule o tessuti vitali e che non agiscono principalmente con azione farmacologica, immunologica, o metabolica.

Directive 2004/23

TRANSPLANTS



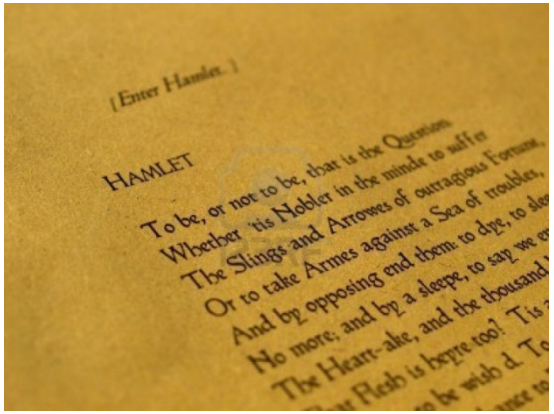
Regulation 1394/2007

Advanced Therapies Medicinal Products (ATMPs) = DRUGS

GMP – GMP – GMP!!!

Medicinale per terapia avanzata o trapianto?

GMP, or not GMP, that is the Question

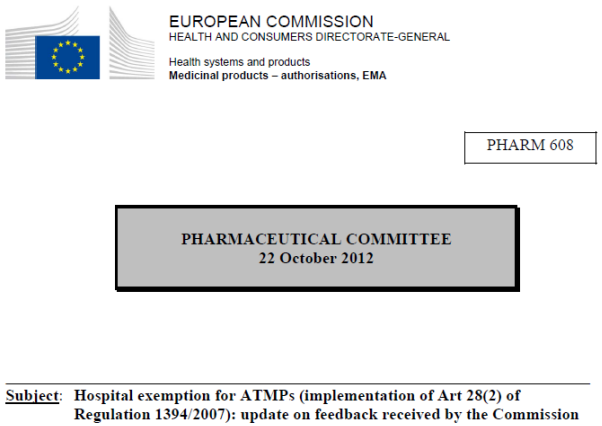


Le GMP costituiscono una misura di salvaguardia della qualità farmaceutica e un pre-requisito indispensabile per la sicurezza e l'efficacia di un medicinale. Questo vale ancor di più per le terapie avanzate caratterizzate da rischi rilevanti per la salute pubblica e la cui consistenza risiede nel processo produttivo.

Fattispecie escluse dalla disciplina del Dlgs 219/2006

Articolo 3, comma 1, lettera f-bis

(Recepimento, tramite l'articolo 34 della legge n. 88 del 2009, dell'articolo 28 del regolamento 1394/2007-*Hospital exemption for ATPMs*).



EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL

Health systems and products
Medicinal products – authorisations, EMA

PHARM 608

PHARMACEUTICAL COMMITTEE
22 October 2012

Subject: **Hospital exemption for ATMPs (implementation of Art 28(2) of Regulation 1394/2007): update on feedback received by the Commission**

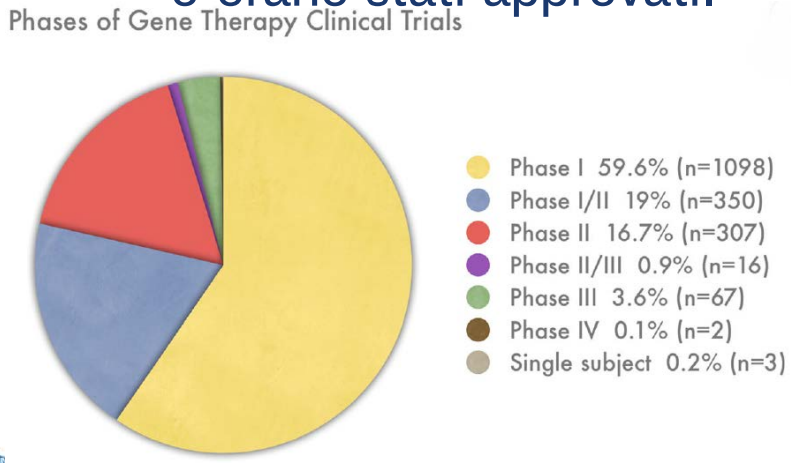
Le disposizioni del decreto Dlgs 219/2006 **NON** si applicano a qualsiasi medicinale per terapia avanzata preparato su base non ripetitiva conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzato in un ospedale, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente. La produzione di questi prodotti è autorizzata dall'AIFA. La stessa Agenzia ne garantisce la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza.

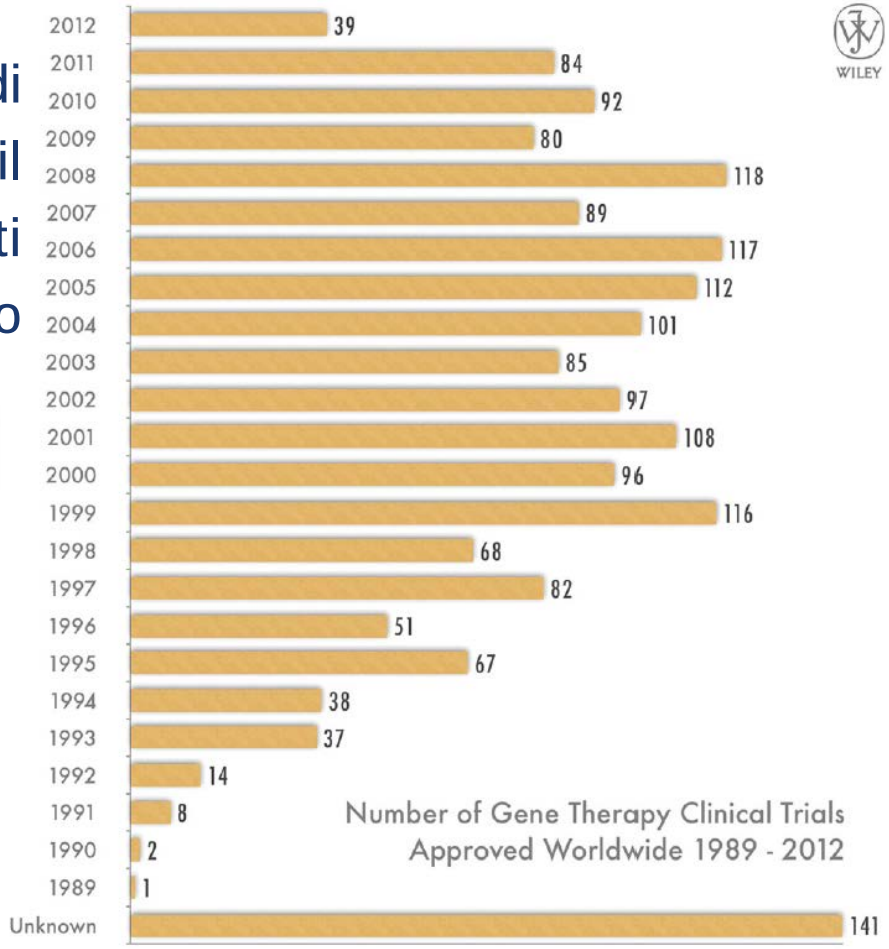
Studi clinici a base di terapie geniche

Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 – an update

Samantha L. Ginn[1,2]
Ian E. Alexander[1,3]
Michael L. Edelstein[4]
Mohammad R. Abedi[5]
Jo Wixon[6]*

A giugno 2012, più di **1700** studi clinici in tutto il mondo erano stati completati, erano in corso o erano stati approvati.





Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

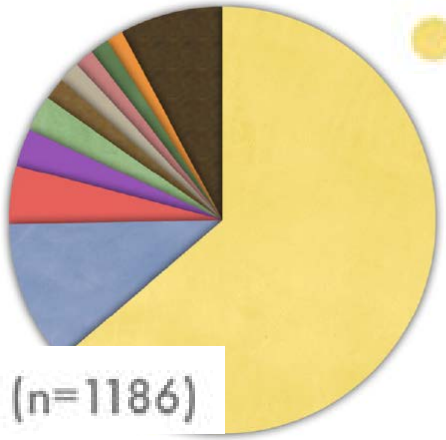
THE JOURNAL OF GENE MEDICINE
J Gene Med 2013; **15**: 65–77.

Prevalgono studi americani e in ambito oncologico

Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 – an update

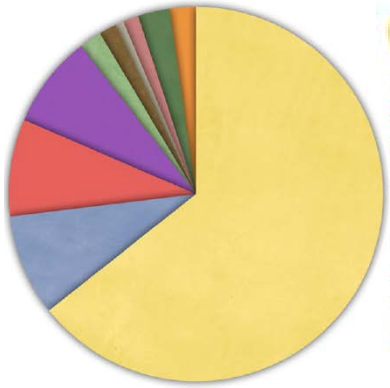
Samantha L. Ginn[1,2]
Ian E. Alexander[1,3]
Michael L. Edelstein[4]
Mohammad R. Abedi[5]
Jo Wixon[6]*

Geographical Distribution of Gene Therapy Clinical Trials (by Country)



- USA 63.7% (n=1174)
- UK 11% (n=203)
- Germany 4.4% (n=81)
- France 2.9% (n=53)
- Switzerland 2.7% (n=50)
- Netherlands 1.7% (n=31)
- Australia 1.6% (n=30)
- Belgium 1.5% (n=27)
- China 1.4% (n=26)
- Canada 1.3% (n=24)
- Other countries 7.8% (n=144)

Indications Addressed by Gene Therapy Clinical Trials



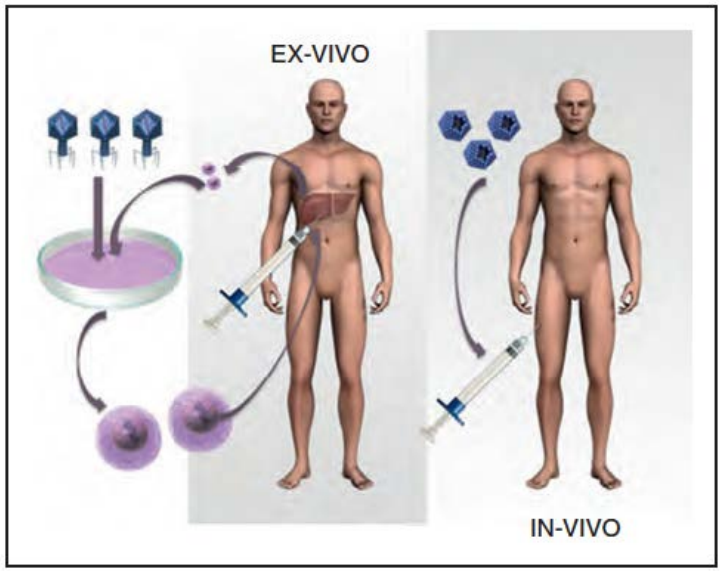
- Cancer diseases 64.4% (n=1186)
- Monogenic diseases 8.7% (n=161)
- Cardiovascular diseases 8.4% (n=155)
- Infectious diseases 8% (n=147)
- Neurological diseases 2% (n=36)
- Ocular diseases 1.5% (n=28)
- Inflammatory diseases 0.7% (n=13)
- Other diseases 1.4% (n=25)
- Gene marking 2.7% (n=50)
- Healthy volunteers 2.3% (n=42)

Tra gli altri Paesi figura anche l'Italia con **21** studi clinici, pari all'**1,1%** del totale degli studi.

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

THE JOURNAL OF GENE MEDICINE
J Gene Med 2013; **15**: 65–77.

La terapia genica tra successi e fallimenti

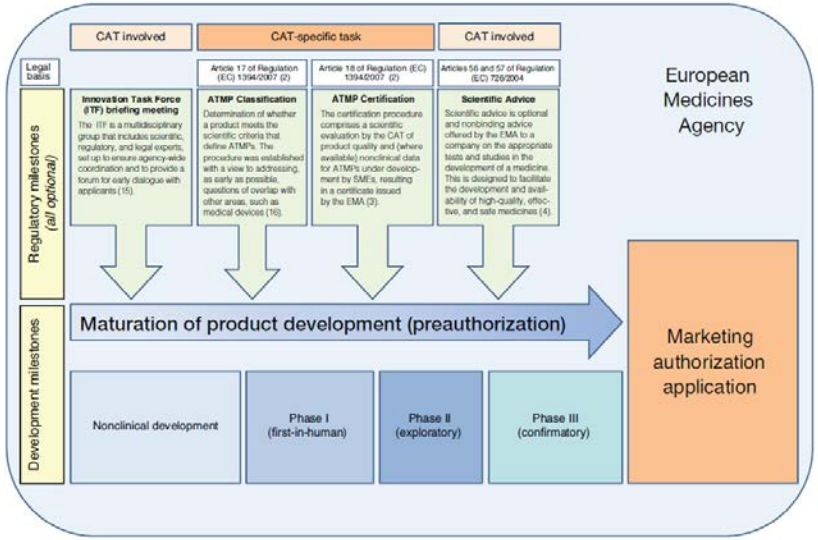


La terapia genica, nonostante il successo della sperimentazione nei modelli animali, stenta a produrre chiare evidenze sperimentali di efficacia e sicurezza nell'uomo a causa della complessità dell'approccio terapeutico e della rarità delle patologie studiate.

L'importante ruolo delle Agenzie regolatorie

Clinical Development of Advanced Therapy Medicinal Products in Europe: Evidence That Regulators Must Be Proactive

Romaldas Maciulaitis[1,2], Lucia D'Apote[3], Andrew Buchanan[3], Laura Pioppo[3,4] and Christian K Schneider[1,5,6]



Le Agenzie regolatorie devono avere un ruolo pro-attivo al fine di favorire lo sviluppo delle vere terapie avanzate e garantirne l'accesso ai pazienti.

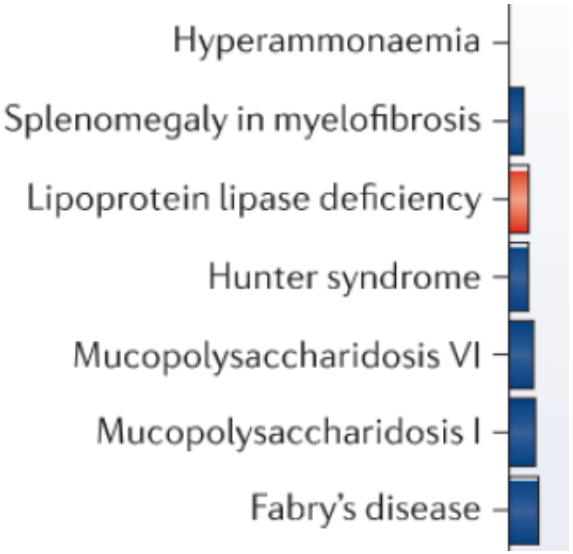
Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Molecular Therapy vol. 20 no. 3 march 2012

Il caso Glybera e il ruolo dell'Italia

Regulatory evaluation of Glybera in Europe — two committees, one mission

Daniela Melchiorri, Luca Pani, Paolo Gasparini, Giulio Cossu, Janis Ancans, John Joseph Borg, Catherine Drai, Piotr Fiedor, Egbert Flory, Ian Hudson, Hubert G. Leufkens, Jan Müller-Berghaus, Gopalan Narayanan, Brigitte Neugebauer, Juris Pokrotnieks, Jean-Louis Robert, Tomas Salmonson, and Christian K. Schneider

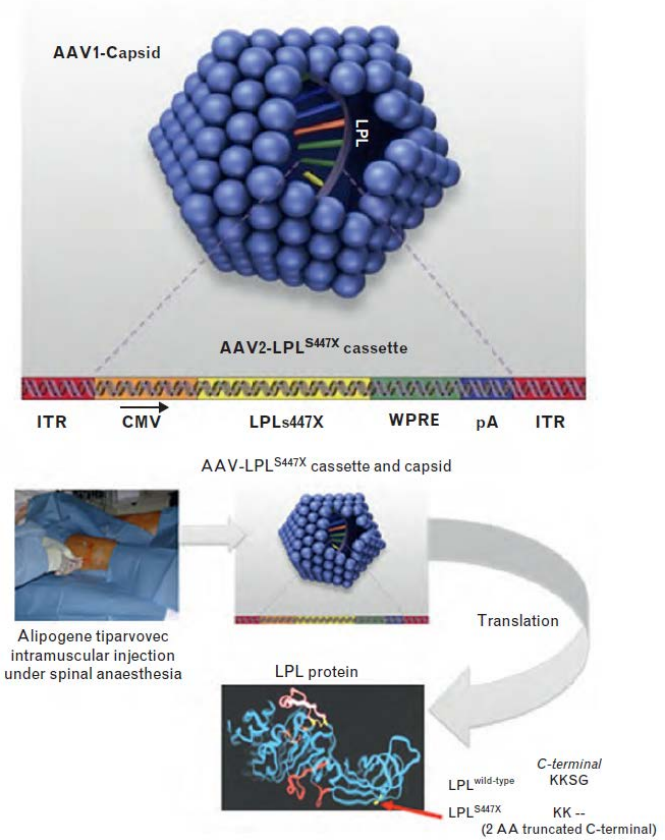


Dal punto di vista regolatorio il caso Glybera ha avuto un impatto sostanziale in Europa. Il processo di valutazione è stato lungo e complesso per diverse ragioni (ad esempio la rarità della malattia e la complessità del prodotto) ma la vera sfida per i Regulatori è stata quella di bilanciare la garanzia di un rapido accesso ad una terapia promettente con la difficoltà di ottenere evidenze scientifiche appropriate.

Nature Reviews Drug Discovery | AOP, published online 19 August 2013

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Glybera nel deficit della lipoprotein lipasi



Alipogene Tiparvovec, è ottenuto da un virus adeno-associato modificato in modo tale da poter introdurre il gene della LPL nelle cellule bersaglio dell'organismo, attraverso somministrazione intramuscolare nel quadricipite femorale. Il farmaco è in grado di correggere il difetto attraverso la trascrizione del gene trasferito da parte delle cellule muscolari; queste ultime saranno quindi in grado di produrre molecole funzionanti dell'enzima LPL.

Gaudet D. et Al. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. Curr Opin Lipidol 2012.

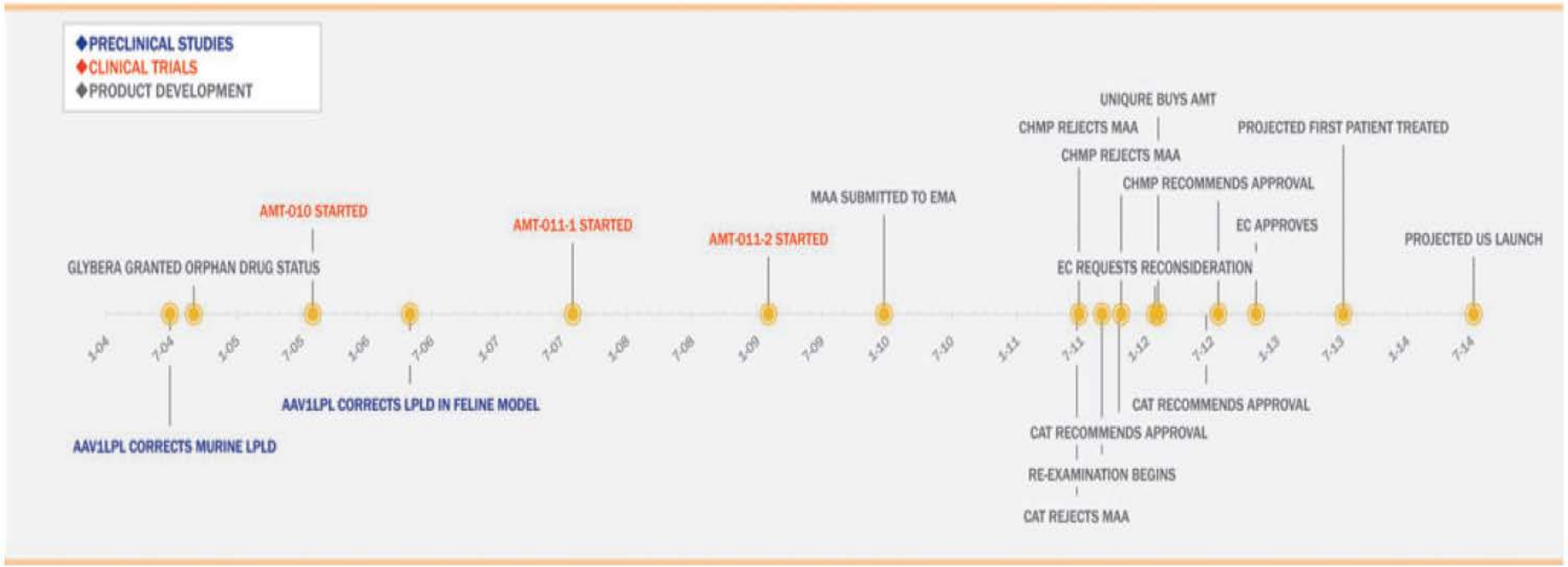
Bryant L.M. et Al. Lessons Learned from the Clinical Development and Market Authorization of Glybera. Human Gene Therapy Clin Dev 2013.

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

La fase di sviluppo del prodotto

Lessons Learned from the Clinical Development and Market Authorization of Glybera

Laura M. Bryant,[1] Devin M. Christopher,[2] April R. Giles,[2] Christian Hinderer,[2] Jesse L. Rodriguez,[2] Jenessa B. Smith,[2] Elizabeth A. Traxler,[2] Josh Tycko,[2] Adam P. Wojno,[2] and James M. Wilson[2]



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

HUMAN GENE THERAPY CLINICAL DEVELOPMENT 24:55–64 (June 2013)

Lo sviluppo Pre-clinico

Studi di efficacia e sicurezza del trattamento con Alipogene Tiparvovec sono stati condotti in topi e gatti $LPL^{-/-}$.

Efficacia

Gatti e topi $LPL^{-/-}$ mostravano riduzione della concentrazione plasmatica di trigliceridi (TG) e chilomicroni in seguito a trattamento con Alipogene Tiparvovec.

Sicurezza

I rischi associati al trattamento sono quelli tipici della terapia genica:

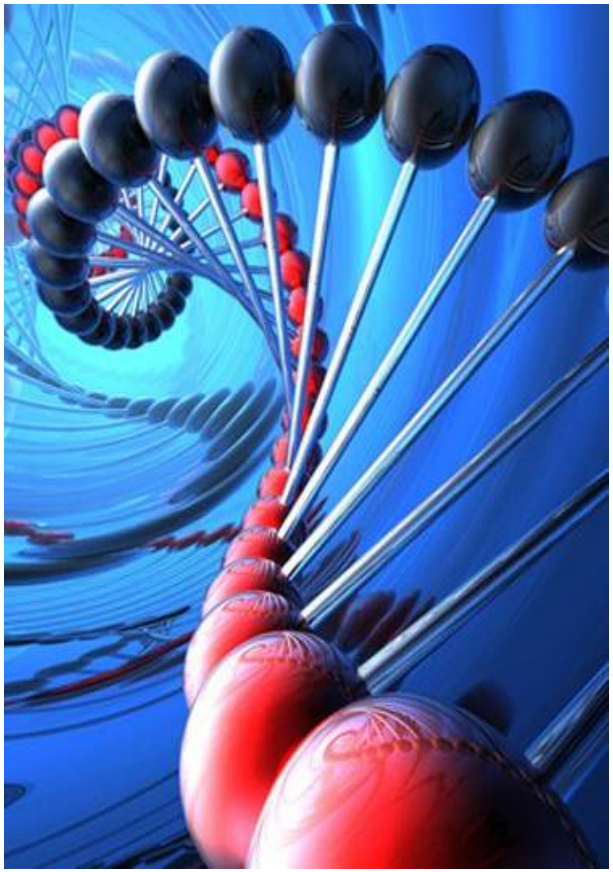
-Risposta immunitaria dell'ospite nei confronti di proteine e/o componenti del vettore virale.

-Fenomeni di mutagenesi inserzionale.

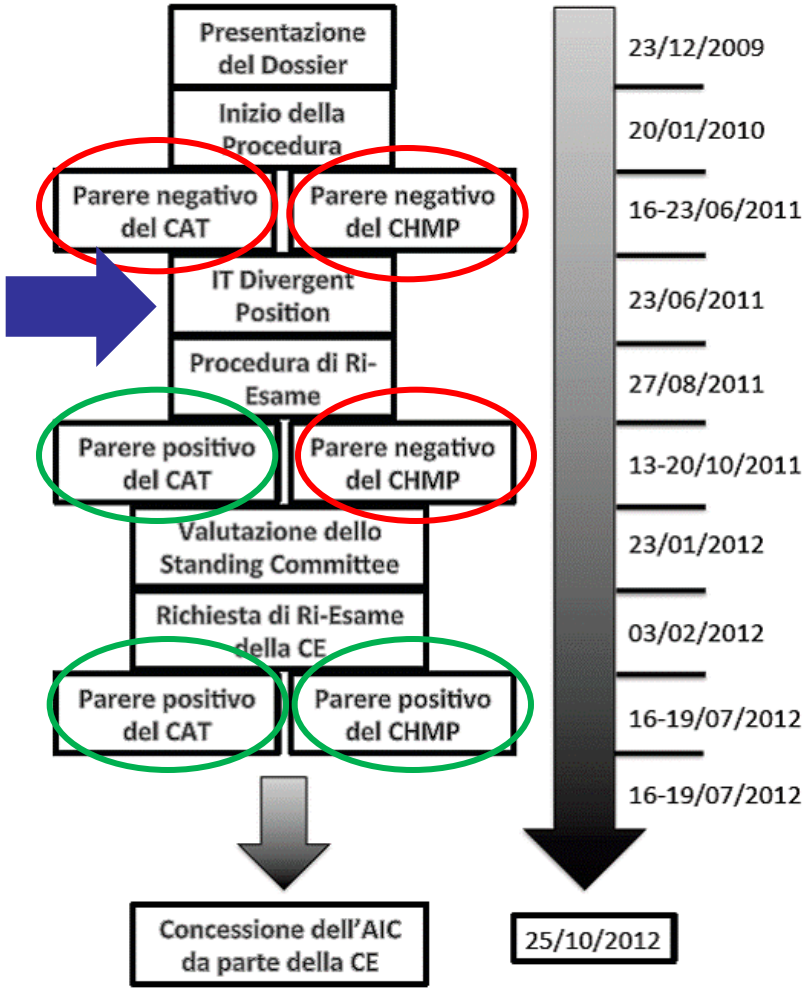
Lo sviluppo Clinico

Efficacia e sicurezza di Glybera sono state valutate mediante tre studi clinici interventistici open-label e un'analisi post hoc.

CT-AMT-010-01: valutazione della concentrazione plasmatica di TG a 12 e 52 settimane dopo trattamento con Glybera in 8 pazienti affetti da LPLD.
CT-AMT-011-01: valutazione della concentrazione plasmatica di TG a 12 e 52 settimane dopo trattamento con Glybera in 14 pazienti affetti da LPLD, con o senza terapia immunosoppressiva.
CT-AMT-011-02: valutazione della concentrazione plasmatica di CM a lungo termine dopo trattamento con Glybera in 5 pazienti affetti da LPLD, con terapia immunosoppressiva.
CT-AMT-011-03: valutazione *post hoc* della riduzione della frequenza di episodi di pancreatite in seguito a trattamento con Glybera in 22 dei 27 pazienti inclusi nei 3 studi.



La valutazione regolatoria (34 mesi!)



Iniziale parere sul profilo rischio/beneficio

CAT e CHMP hanno tenuto in considerazione la rarità della patologia e l'assenza di alternativa terapeutica, tuttavia hanno giudicato il profilo beneficio/rischio del farmaco non favorevole sulla base di tre motivazioni:

- *Ground for refusal 1*:
  I dati relativi alla concentrazione di TG erano molto variabili. Inoltre l'efficacia del trattamento (livelli plasmatici di TG) veniva persa dopo 12 settimane, mentre i dati di efficacia a lungo termine (livelli plasmatici di CM) erano disponibili solo per 3 pazienti.

CHMP

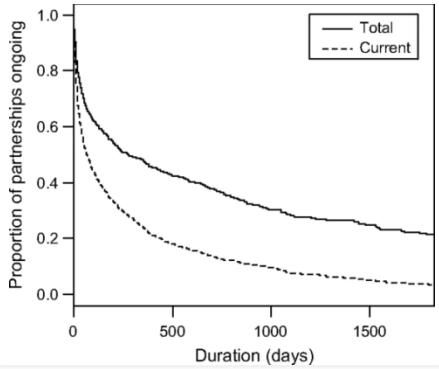
- *Ground for refusal 2*:
  I dati di efficacia sulla riduzione degli eventi di pancreatite provenivano da un'analisi post-hoc e mostravano grande variabilità.

CAT

- *Ground for refusal 3*:
  La procedura di somministrazione del farmaco è stata considerata invasiva.

E’ sempre possibile disporre di dati esaustivi?

1. Popolazione
2. Obiettivi
3. Comparatore
4. Durata della risposta
5. Costi per il SSN



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Conditional MA vs MA under Exceptional Circumstances

Conditional Marketing Authorisation	Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances
Demonstrate positive benefit-risk balance, based on scientific data, pending confirmation	Comprehensive data cannot be provided (specific reasons foreseen in the legislation)
Authorisation valid for one year, on a renewable basis	Reviewed annually to reassess the risk-benefit balance, in an annual re-assessment procedure-
Once the pending studies are provided, it can become a "normal" marketing authorisation	Will normally not lead to the completion of a full dossier and become a "normal" marketing authorisation

Il razionale della *Divergent Position* Italiana

- ✓ Difficoltà nel generare un set di dati esaustivo dovuta alla rarità e variabilità intrinseca della patologia e alla complessità e variabilità intrinseca della terapia.

- ✓ Non esiste alternativa terapeutica per la patologia.

- ✓ I dati relativi alla riduzione degli eventi di pancreatite devono essere valutati considerando il piccolo numero di pazienti arruolati nei 3 studi e la variabilità intrinseca al fenomeno nella patologia.

- ✓ Plausibilità biologica della terapia dimostrata dall'Applicant.

Richiesta di riesame da parte dell'Applicant

- *Ground for refusal 1*: il SAG ha valutato positivamente la possibilità di cambiare l'endpoint da TG a CM (studio PAES per aumentare il numero di dati).

- *Ground for refusal 2*: l'allestimento di uno studio clinico necessario a valutare la riduzione degli eventi di pancreatite necessitava di un sample size di 342 pazienti. La ditta propone di valutare i dati sulla pancreatite provenienti dai singoli pazienti.

CHMP

- *Ground for refusal 3*: la modalità di somministrazione del farmaco e la terapia immunosoppressiva non hanno dimostrato effetti nocivi.

CAT

In seguito alla richiesta di riesame il CAT ha espresso un parere concorde a quello dell'Applicant mentre il CHMP ha considerato i rischi non minori.

Standing Committee e richiesta da parte della CE

Dopo aver esaminato i dati relativi alla risposta dei singoli pazienti, lo Standing Committee (SC) ha valutato positivamente il fatto che 8 dei 17 pazienti analizzati nello studio CT-AMT-011-03 avevano dimostrato un'elevata riduzione degli eventi di pancreatite. Pertanto la CE, alla luce della valutazione dello SC e del disaccordo tra CAT e CHMP, ha proposto al CHMP di rivalutare il profilo beneficio/rischio del farmaco in base alla restrizione dell'indicazione terapeutica.

L'Applicant ha fornito una nuova analisi dello studio CT-AMT-011-03. Tale analisi insieme alle informazioni aggiunte dall'Applicant in relazione ai 3 *grounds for refusal* sono stati giudicati positivamente dal CAT e dal CHMP.

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

CHMP **CAT**

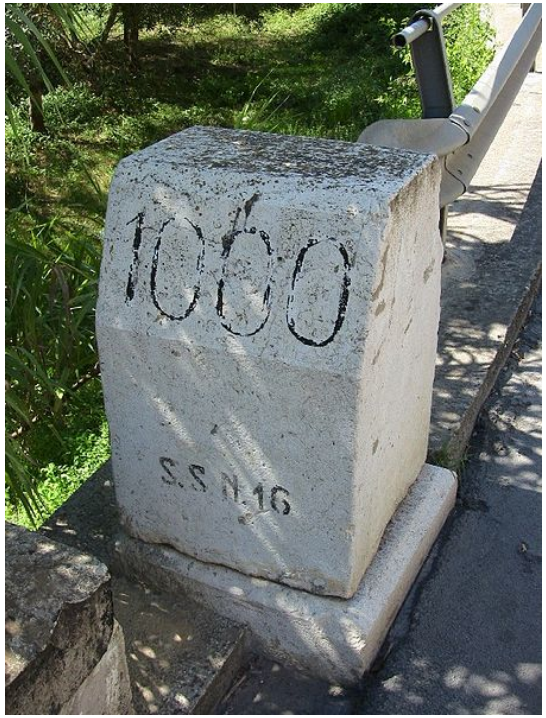
Obblighi specifici e ruolo dell'Italia

La CE ha fornito l'AIC per Glybera in circostanze eccezionali. Le lacune sperimentali dovranno essere colmate nella fase post-autorizzativa attraverso:

- l'istituzione di un registro di monitoraggio;
- l'allestimento di uno studio post-autorizzativo di efficacia;
- l'attuazione di uno specifico programma di gestione del rischio.

L'Italia ha svolto il ruolo centrale di questo processo, attraverso la presentazione della *divergent position* al CHMP e muovendo le prime critiche circa l'impossibilità di ottenere i dati richiesti dall'Autorità regolatoria e la necessità etica di permettere ai pazienti affetti da LPLD di poter accedere al farmaco.

Una pietra miliare delle scienze regolatorie



L'autorizzazione di Glybera non è solo una "pietra miliare delle scienze regolatorie" ma è anche il risultato di un ventennio di sperimentazione nel campo della terapia genica. Tale ventennio è stato caratterizzato da un continuo alternarsi di successi e fallimenti che, se da una parte hanno dato nuova spinta alla ricerca accademica, dall'altra hanno allontanato i grandi investitori i quali hanno sempre guardato con scetticismo alle possibilità offerte dalla terapia genica.

In conclusione

- Per continuare a difendere il nostro SSN, solidaristico e universale, qualsiasi terapia deve essere valutata secondo i parametri riconosciuti da tutto il mondo ed è proprio questa la missione o meglio la responsabilità di un'Agenzia regolatoria.

- Il caso Glybera ha dimostrato che occorre un approccio innovativo, flessibile e trasparente da parte delle Agenzie regolatorie per lo sviluppo e l'autorizzazione dei medicinali per terapie avanzate, laddove scientificamente appropriato.

- Occorrono iniziative proattive delle Agenzie regolatorie con tutti gli *stakeholders* allo scopo di favorire lo sviluppo delle terapie avanzate e di soddisfare i bisogni di salute della popolazione.

The Future of All Advanced Therapies

"By far the greatest obstacle to the progress of science is that men despair and think things impossible"

Francis Bacon (English Philosopher)

BUT

"The greatest obstacle to discovery is not ignorance, it is the illusion of knowledge"

Daniel J. Boorstin (American Historian)