

IL RUOLO DELL'INNOVATIVITA' NELLA GOVERNANCE FARMACEUTICA: LE BASI, L'APPLICAZIONE E LE IMPLICAZIONI ETICHE

Convegno Nazionale SIFEIT

Roma 15 Novembre 2017

Paola Testori Coggi
Presidente Comitato Prezzi e Rimborso
Agenzia Italiana del Farmaco



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

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

* **Paola Testori Coggi**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso



The challenge of sustainability in the pharmaceutical system

- **Innovation in bioscience is a key driver for better health, competitiveness and economic growth, but innovation must be sustainable and accessible**
- Innovation is crucial because it can bring efficiency gains and therefore savings of health expenditure while at the same time securing better health outcomes
- There is a **cost-containment innovation** (more efficient medical treatments) and **cost-enhancing innovation** (treatments of conditions not cured before)
- If innovation is not accompanied by changes in structures, processes, workforce and services, it can simply bring an increase in costs; in particular for **disrupting innovations**
- The challenge is to find the right balance between **rewarding innovation and the future affordability of our healthcare**

Drivers of high prices

- Early access schemes:
 - Conditional Marketing Approval
 - Approval under exceptional circumstances
 - PRIME
- Personalized medicines
- Advanced therapies
- Orphan drugs
- Extension of therapeutic indications
- Combination therapies

Early access schemes (1)

10% dei farmaci approvati da EMA nel 2016 aveva un *Conditional Approval*
Farmaci entrano sul mercato molti anni prima (in media 4 anni)

- Nuove molecole in early stage of development
→ proper clinical setting, benefit/risk profile and the cost/efficacy not yet been established
- Altissime aspettative da parte dei pazienti ma
→ market authorization non equivale a 'patient access'
- Prezzo delle nuove molecole non è sostenibile per il SSN
→ Prezzo deve tenere conto della grande incertezza ma industria non è pronta ad abbassare i prezzi perché confida negli on-going efficacy tests

Early access schemes (2)

In media 4 anni per passare da Conditional a Standard Marketing Authorization e nessun Conditional Approval è stato sospeso anche quando i dati da produrre da parte dell'azienda (Specific obligations) non sono stati prodotti

Ci possono essere ulteriori indicazioni autorizzate sempre con Conditional Approval

Disponibilità dell'azienda a tener conto dell'incertezza non si traduce nell'offerta di prezzo: prezzi iniziali elevatissimi e riduzioni solo in fase negoziale

Incertezza viene gestita con

- MEA finanziari: Cost Sharing, Capping, Price Volume
- MEA basati su Outcomes (PbR) ma è necessario un Outcome ben definito e la corretta applicazione dei registri da parte dei medici



Personalized medicines

Dal modello «one-fit-for-all» delle medicine blockbuster verso medicine personalizzate

Oggi nella pipeline dei farmaci in sviluppo

- 42% dei farmaci sono terapie personalizzate
- 73% dei farmaci oncologici sono terapie personalizzate

Impiegare questi farmaci solo sui pazienti che esprimono determinati biomarcatori

Quindi assoluta necessità di disporre dei tests di screening

- Chi produce farmaco dovrebbe offrire anche test diagnostico ?
- Si ridurrebbero i costi ?

Advanced therapies (ATMPs)

- Challenges linked to the complexity of these products
- Growing investments on ATMPs in the EU
- High number clinical trials on ATMPs in the EU indicative of a promising pipe-line of new products.

Advanced therapies, like gene and cell therapies, offers treatments that cure definitely patients but reach a level of cost totally unsustainable

High costs to be payed one-shot up-front, sometimes for several patients .
Ex: genic therapy for thalassemia (7000 patients in Italy), genic therapy for leukemia

Marketing authorisation procedure of ATMPs

9 ATMPs authorised (3 Gene Therapy, 2 Cellular Therapy, 4 Tissues Engineered Product)

1. Chondrocelect – TEP – Comm Dec 5/10/09 / MA withdrawn July 2016
2. Glybera – GTMP – Comm Dec 25/10/12 / MA will not be renewed (Oct 2017)
3. MACI – TEP, combined ATMP – Comm Dec 27/6/13 / MA suspended Sept. 2014
4. Provenge – sCTMP - Comm Dec 6/9/13 / MA withdrawn May 2015
5. Holoclax – TEP – Comm Dec 17/2/15
6. Imlygic – GTMP – Comm Dec 16/12/15
7. Strimvelis – GTMP – Comm Dec 26/5/16
8. Zalmoxis – CTMP - Comm Dec 18/8/16
9. Spherox – TEP – Comm Dec 10/7/2017

4 MAA ongoing:

- ATIR101, viable T cell (cell-based medicinal product, CBMP)
- Alofisel, expanded human allogeneic mesenchymal adult stem cells (cell-based medicinal product, CBMP),
- Yescarta, CAR T cells (gene therapy medicinal product, GTMP).
- LUXTURNA™ (voretigene neparvovec), gene therapy medicinal product (GTMP)

4 more MAA announced start in 2017 (all GTMPs)

HOLOCLAR

(ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells)

Treatment of adult patients with moderate to severe limbal stem cell deficiency, unilateral or bilateral, due to physical or chemical ocular burns.

Orphan designation and Conditional Marketing Authorization

➤ **Timing:**

European Commission decision: 17/02/2015

Submission of P&R application: 19/02/2016

CPR start date: 25/10/2016

Approval by CDA 15/12/2016

GU (Official Journal) 24/02/2017

➤ **Outcome of the negotiation process:**

Managed Entry Agreement consisting of a **Payment by Result** reimbursement scheme and a **Monitoring Registry** (active since 11 March 2017).



Prezzo di listino di HOLOCLAR

Il medicinale HOLOCLAR nelle confezioni sotto indicate e' classificato come segue:

confezione: 79.000-316.000 cellule/cm² - tessuto vivente da coltura di cellule-impianto-contenitore con tappo a vite (acciaio inossidabile) 3,8 cm² - 1 impianto; A.I.C. n. 043909011/E (in base 10), 19VZW (in base 32); classe di rimborsabilita' «H»; prezzo ex factory (IVA esclusa): € 95.000,00; prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 156.788,00.

Validita' del contratto: 24 mesi.

Payment by results come da condizioni negoziali.

Fonte : Gazzetta Ufficiale

STRIMVELIS

(autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence)

Treatment of patients with severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency, for whom no suitable HLA-matched related stem cell donor is available.

Orphan designation and standard Marketing Authorisation; Innovative status

➤ **Timing:**

European Commission decision: 7/06/2016

CPR start date: 23/05/2016

Approval by CDA: 21/06/2016

GU (Official Journal) 1/08/2016

➤ **Outcome of the negotiation process:**

Managed Entry Agreement consisting of a **Payment by Result** reimbursement scheme and a **Monitoring Registry** (active since 16 August 2016 – 1 patient enrolled by current date).

Listed price of STRIMVELIS

Classificazione ai fini della rimborsabilita'

La specialita' medicinale «Strimvelis» e' classificata come segue:
confezione:

1-10 milioni di cellule/ml dispersione per infusione - uso endovenoso sacca (eva) specifico per paziente, fino ad un massimo di 50 ml - 1 o piu' - A.I.C. n. 044880019/E (in base 10) 1BTN4M (in base 32) - Classe di rimborsabilita': «H» - Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 594.000,00.

Source: Italian Official Journal

Farmaci orfani (1)

- Farmaci orfani nel 2016: 16 degli 81 farmaci autorizzati
- Quale sarà il trend futuro delle designazioni di farmaci orfani?
- Chair of the EMA Committee for Orphan Medicinal Products, *"Member countries should fully exploit the legal possibilities to reduce market exclusivity for orphan drugs that no longer meet the criteria for this designation"*
- In Italia nel 2016 per i farmaci orfani si è speso 6,15% del totale, mentre il consumo è stato 0,04% . Nel 2010 erano rispettivamente 3.5% e 0.03%

Farmaci orfani (2)

Il costo dipende da:

- numero di pazienti (unità, decine, centinaia o migliaia di pazienti?)
 - durata della terapia (terapie one shot o per anni o per la vita?)
 - bisogno terapeutico (unica alternativa terapeutica o altre disponibili?)
 - beneficio terapeutico (in caso di malattie orfane anche un valore minimo è importante per non privare i malati di una speranza di cura)
- Troppe le variabili in gioco: impossibile comparare i costi
- Prezzo massimo Strimvelis 594.000 ma **one shot, guarigione completa e poche unità di pazienti**

In passato quando lo sviluppo dei farmaci orfani era molto limitato, si sono fissati prezzi superiori a 100.000-200.000 € costo terapia/anno;

Oggi, quando le autorizzazioni orfane sono quasi il 20% del totale, questi livelli di prezzo non sono più sostenibili



Estensioni delle indicazioni

Nuove molecole autorizzate per una indicazione terapeutica, spesso di nicchia, quindi prezzo elevato perché consumi limitati

Grazie allo sviluppo del farmaco ed a nuovi test clinici, l'autorizzazione viene estesa ad altre indicazioni: da poche centinaia a diverse migliaia di malati

- Necessaria rilevante riduzione di prezzo
- Riduzione di prezzo non può essere proporzionale perché primo prezzo era elevato

Combination therapies

- Therapeutical schemes which include more than one high cost medicines
- In oncology progress with new medicines authorised in combination with other expensive medicines, often developed by different companies
- The price on Combo therapy cannot be the sum of prices, but a reduction for both medicines is needed to align the combo therapy price to the therapy with only one medicine
 - case of multiple myeloma treatment where combination of new medicines with lenalidomide doubles the cost

Value based pricing

Il nostro approccio è value based, guardiamo il valore del farmaco per il paziente e si guarda anche al valore generato per il SSN (costi sanitari evitati)

- Ma questo approccio é sostenibile con i nuovi traguardi dell'innovazione?
- Al fine di garantire la sostenibilità del SSN, non dovremmo anche tener conto del costo dello sviluppo del farmaco?

Costs to develop a medicine

The elements are:

- Development costs (R&D) of new products
- IP protection (patent, market exclusivity for orphans, supplementary protection) to foster innovation
- Costs to obtain a marketing authorization
- Costs of marketing and distribution
- Compensation for 'failures', i.e. products that don't make it to the marketing authorization phase
- Costs of mergers & acquisitions
- Shareholders value/return on investment

But some are subjective, not transparent and arbitrary !

But what are the real costs? (1)

Tufts Center for the Study of Drug development

2.7 bn dollars (1.4a& bn to develop the drug + 1.2 bn capital or opportunity costs) using private data from 10 companies

- Limitation: unknown number of drugs pursued by firms analyzed and unknown costs for clinical trials; opportunity costs depends from the level of the investment risk

Public Citizens

320 ml dollars using R&D filings of US Securities and Exchange Commission relating to major US firms and dividing total expenditure of all companies by the number of new approved drugs

- Limitation: it does not reflect the actual spending needed to bring specific drugs to the market



But what are the real costs? (2)

Research published by JAMA Internal Medicine on 11 September 2017 by Prasad and Mailankody

648 ml dollars (or 757 if opportunity costs included)

Calculations based on sum of SEC R&D filings of 10 companies that succeeded to bring a single drug to market from 2007 to 2016

- Limitation: it represents a sample of 15% of all new entities approved; based on R&D costs reported by firms; subsidizing through tax breaks not included

From the time of approval to December 2016 the total revenue of these companies was **67 billion dollars**

Sustainable pricing of new medicines

- Managed entry agreements
- New models of pricing? Ex: Leasing, Annuity payment, Financing mechanisms based on health outcomes.....
- Transnational cooperation on pricing:
 - ✓ La Valletta Declaration, signed by IT, ES, PORT, GR, MT, CY, IRL RO, on a voluntary cooperation for developing mechanisms of common price negotiation and procurement