



“Federico II” University
of Naples
Founded in 1224

Divisione di Farmacologia
Scuola di Medicina
Università di Napoli “Federico II”



Divisione di Farmacologia

**Sostenibilità e L.E.A.: il Caso delle Malattie
Autoimmuni Non Oncologiche**
Napoli 26 Maggio 2017, Hotel Holiday Inn

***“Strategie Efficaci per Garantire la Sostenibilità dei Farmaci
Innovativi nelle Malattie Autoimmuni Non Oncologiche: il
Ruolo delle Agenzie Regolatorie del Farmaco Nazionali ed
Internazionali”***

Lucio Annunziato

MALATTIE AUTOIMMUNI

Brain

Multiple Sclerosis
Guillaun-Barre Syndrome
Autism



Thyroid

Thyroiditis
Hashimoto's Disease
Graves' Disease

Blood

Leukemia
Lupus Erythematosus
Hemolytic Dysglycemia



Bones

Rheumatoid Arthritis
Ankylosing Spondylitis
Polymyalgia Rheumatica



GI Tract

Celiac's Disease
Crohn's Disease
Ulceratic Colitis
Diabetes Type I



Muscles

Muscular Dystrophy
Fibromyalgia



>100 Autoimmune Diseases

Nerves

Peripheral Neuropathy
Diabetic Neuropathy



Lung

Fibromyalgia
Wegener's Granulomatosis



Skin

Psoriasis
Vitiligo
Eczema
Scleroderma

MALATTIE AUTOIMMUNI

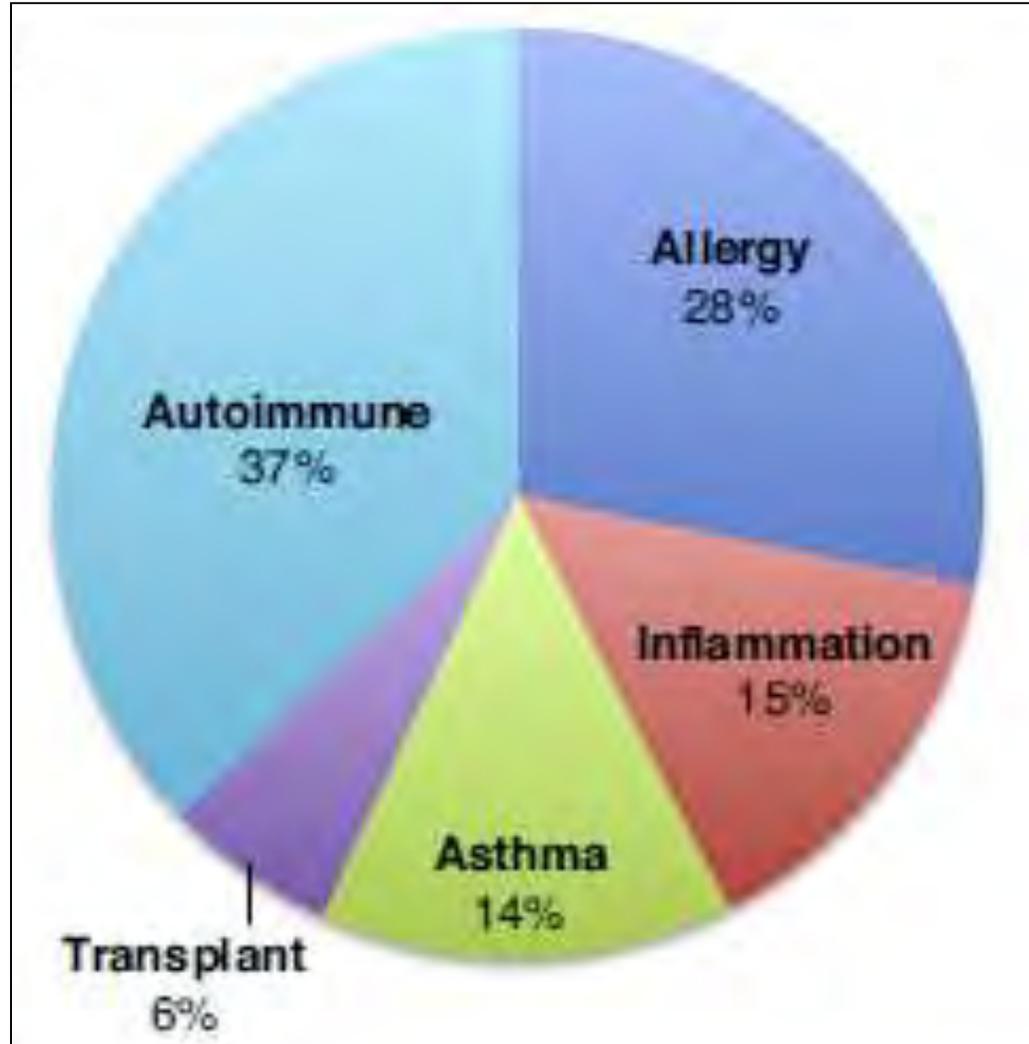
Malattie Autoimmuni di Interesse Reumatologico

1. Artrite Reumatoide
2. Spondiloartrite

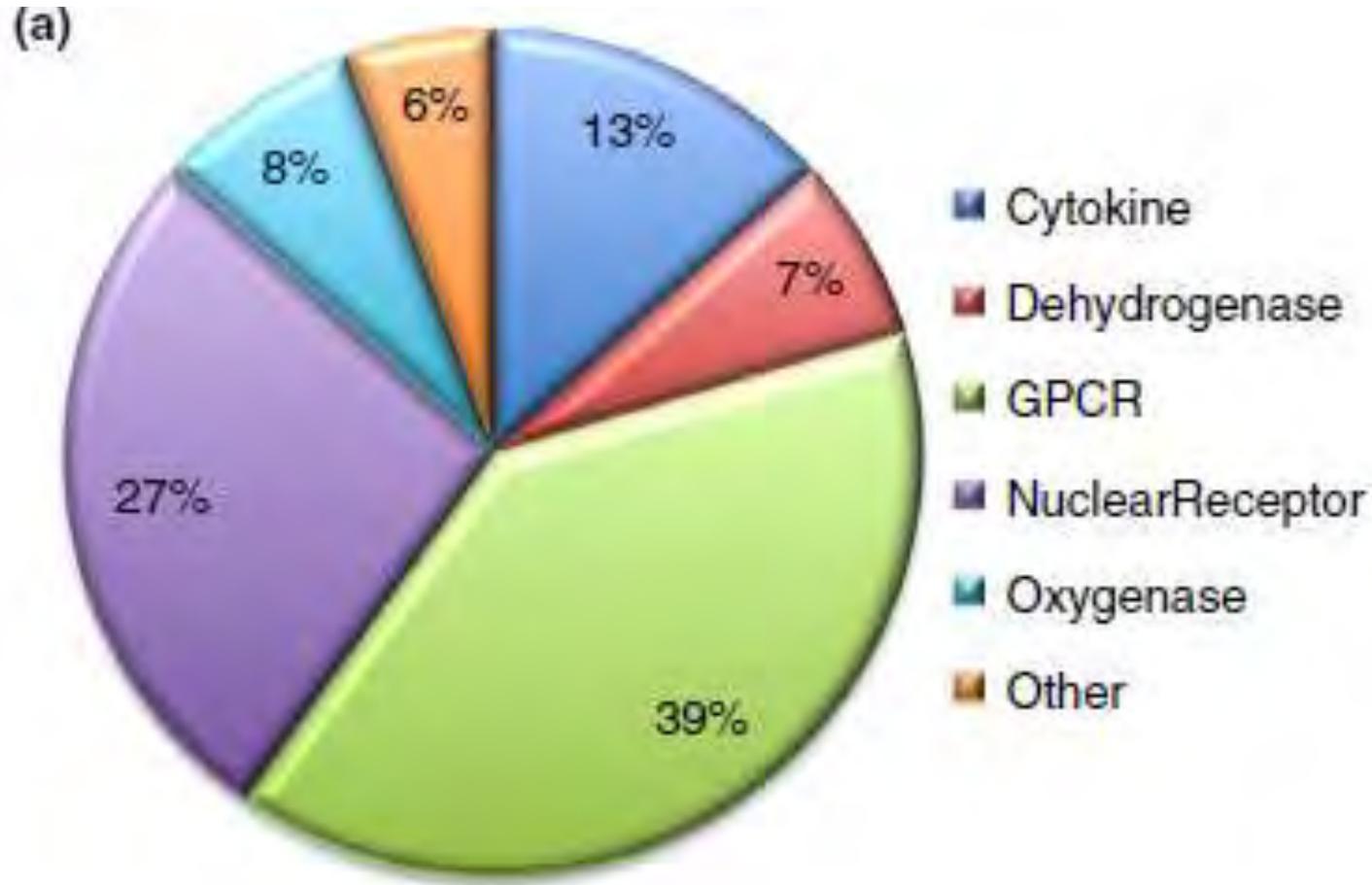
Malattie Autoimmuni di Interesse Dermatologico

1. Psoriasi
2. Artrite Psoriasica

NUMERO PERCENTUALE DI “NEW MOLECULAR ENTITY” APPROVATI PER AREA TERAPEUTICA



PERCENTUALE DEI DIVERSI BERSAGLI MOLECOLARI DEI “NEW MOLECULAR ENTITY”



NOMENCLATURA DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI

A	Prefisso	Bersaglio		Fonte		Suffisso
	Variabile	-o(s)-	Osseo	-u-	Uomo	-mab
-vi(r)-		Virale	-o-	Topo		
-ba(c)-		Batterico	-a-	Ratto		
-li(m)-		Sistema immunitario	-e-	Criceto		
-le(s)-		Lesioni infettive	-i-	Primato		
-ci(r)-		Cardiovascolare	-xi-	Chimerico		
-mu(l)-		Muscoloscheletrico	-zu-	Umanizzato		
-ki(n)-		Interleuchina	-axo-	Ibrido ratto/topo		
-co(l)-		Tumori al colon	-xizu-	Chimerico e umanizzato		
-me(l)-		Melanoma				
-ma(r)-		Neoplasia mammaria				
-go(t)-		Neoplasia testicolare				
-go(v)-		Neoplasia ovarica				
-pr(o)-		Neoplasia della prostata				
-tu(m)-		Neoplasie varie				
-neu(r)-		Sistema nervoso				
-tox(a)-		Tossina				
-fu(ng)-	Funghi					



Bersaglio Molecolare	Principio Attivo	Meccanismo d'azione	Indicazioni Terapeutiche
TNFalpha	ADALIMUMAB CERTOLIZUMAB GOLIMUMAB	Anticorpi monoclonali umanizzati che legano e neutralizzano il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α) impedendone l'interazione con i recettori.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Artrite idiopatica giovanile 2. Psoriasi a placche pediatrica 3. Malattia di Crohn in pazienti pediatrici 4. Idrosadenite suppurativa negli adolescenti 5. Artrite reumatoide 6. Spondiloartrite anchilosante 7. Artrite psoriasica
IL-1 beta	CANAKINUMAB	Anticorpo monoclonale umano che lega e neutralizza l'attività dell'interleuchina 1 beta (IL-1 beta) e ne blocca le sue interazioni con i recettori IL-1	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sindromi Periodiche Associate a Criopirina 2. Malattia di Still (variante dell'Artrite Reumatoide) 3. Artrite gottosa
TNFR2/p75	ETANERCEPT	Proteina di fusione tra il dominio extracellulare del Recettore-2 del Fattore di Necrosi Tumorale umano (TNFR2/p75) e la frazione Fc dell'IgG1 che lega il TNF con alta affinità impedendone il legame con i recettori	<ol style="list-style-type: none"> 1. Artrite reumatoide 2. Artrite idiopatica giovanile 3. Artrite psoriasica 4. Spondilite anchilosante 5. Psoriasi a placche
Antigene CD20	RITUXIMAB	Anticorpo monoclonale chimerico murino/umano legante l'antigene transmembranico CD20 presente sui linfociti pre-B e B maturi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Artrite reumatoide 2. Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica
IL-17A	SECUKINUMAB	Anticorpo monoclonale umano legante la citochina proinfiammatoria interleuchina-17A (IL-17A).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Psoriasi a placche di grado da moderato a severo



I numeri del settore del Farmaco biotech

211 aziende

Grandi, medie, piccole e micro imprese che contribuiscono attivamente a rendere il settore un'eccellenza nel panorama nazionale e internazionale.

7.912 milioni di euro di fatturato¹

Il settore del Farmaco biotech è una risorsa per il Paese che garantisce contributi positivi alla crescita economica in termini di fatturato anche in un contesto nazionale in controtendenza.

623 milioni di euro di investimenti in R&S

Gli investimenti delle aziende del Farmaco biotech in R&S e l'impegno dei ricercatori sono indirizzati costantemente allo sviluppo di nuove terapie per i pazienti e al miglioramento della loro qualità di vita.

3.816 addetti in R&S biotech

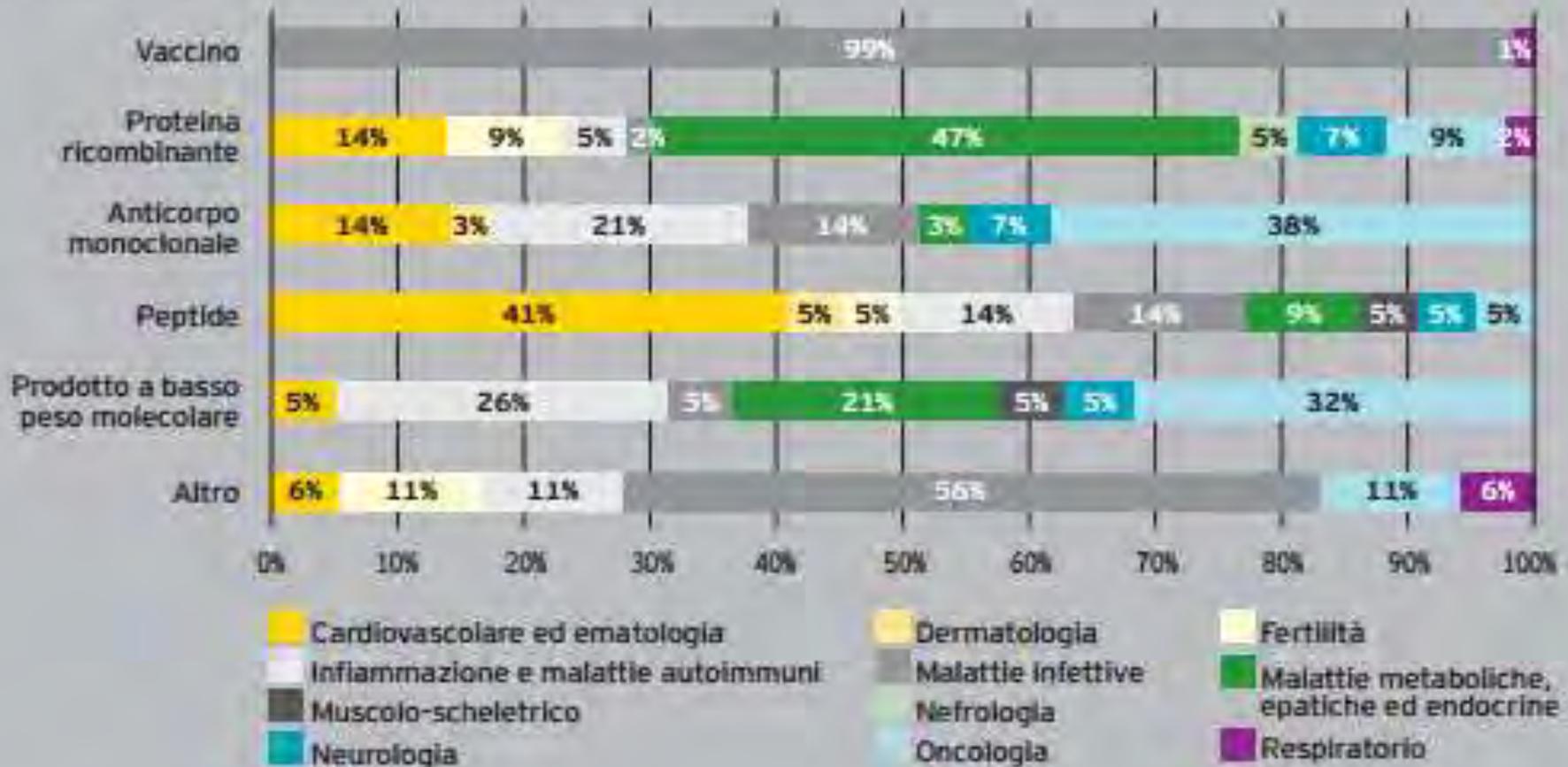
Il settore del Farmaco biotech si avvale nel nostro Paese di un patrimonio di validi ricercatori e ricercatrici il cui impegno è alla base dei progressi ottenuti.

I dati del Rapporto 2016 sono relativi all'anno 2014.

1. Dati comprensivi dell'export e relativi ad aziende che svolgono in Italia attività di produzione e commercializzazione in uno o più dei seguenti ambiti: prodotti farmaceutici, vaccini, drug delivery (ovvero lo sviluppo di tecnologie per veicolare i farmaci a un sito specifico), drug discovery (cioè la fornitura di servizi correlati all'ottenimento del prodotto finale) e biopharming (la produzione attraverso tecniche biotecnologiche di principi attivi di origine vegetale per la farmaceutica).

NUMERO DI FARMACI BIOTECNOLOGICI IN COMMERCIO PER AREA TERAPEUTICA E TIPO DI PRODOTTO

Numero di farmaci biotech in commercio per area terapeutica e tipo di prodotto (% sul totale)*



* La somma delle percentuali può non corrispondere a 100 in conseguenza degli arrotondamenti dei valori assoluti.

DEFINIZIONE COMUNE DI FARMACO INNOVATIVO

Un farmaco viene definito innovativo allorquando presenta un meccanismo farmacodinamico innovativo (“New Molecular Entity”) ed è dotato di una efficacia clinica per il trattamento di una specifica malattia.

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI INNOVATIVI IN BASE ALLA GRAVITA' DELLA MALATTIA (AIFA)

- A. Farmaci per il trattamento di **malattie gravi** che possono causare **morte**, pericolo di vita, inabilità permanente o ospedalizzazione

- B. Farmaci che riducono i **fattori di rischio** per malattie gravi (ipercolesterolemia, ipertensione, obesità, osteoporosi)

- C. Farmaci per il trattamento di malattie **non gravi**

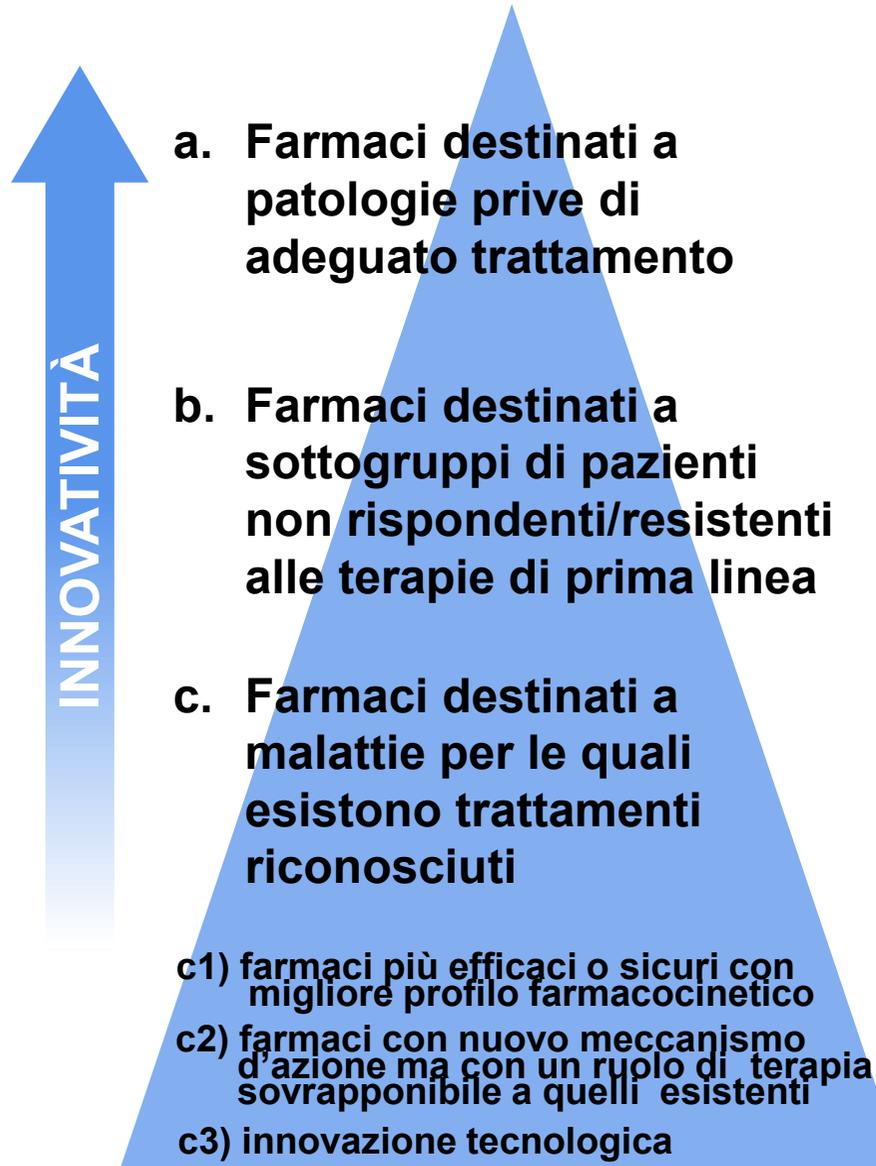
CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI INNOVATIVI IN BASE ALL'ESISTENZA DI ALTRE CLASSI FARMACOLOGICHE (AIFA)

- a. Farmaci dotati di efficacia clinica per una malattia priva di adeguato trattamento**
- b. Farmaci destinati al trattamento di malattie in cui parte dei pazienti sono resistenti o non responsivi alle terapie standard**
- c. Farmaci per il trattamento di malattie per le quali esistono già altre classi terapeutiche**

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI INNOVATIVI IN BASE ALL'IMPATTO CLINICO E SOCIALE (EMA)

1. Farmaci per la terapia di patologie di **grande impatto clinico e sociale**
2. Farmaci che, pur destinati a patologie minori, costituiscano una **reale novità terapeutica**.

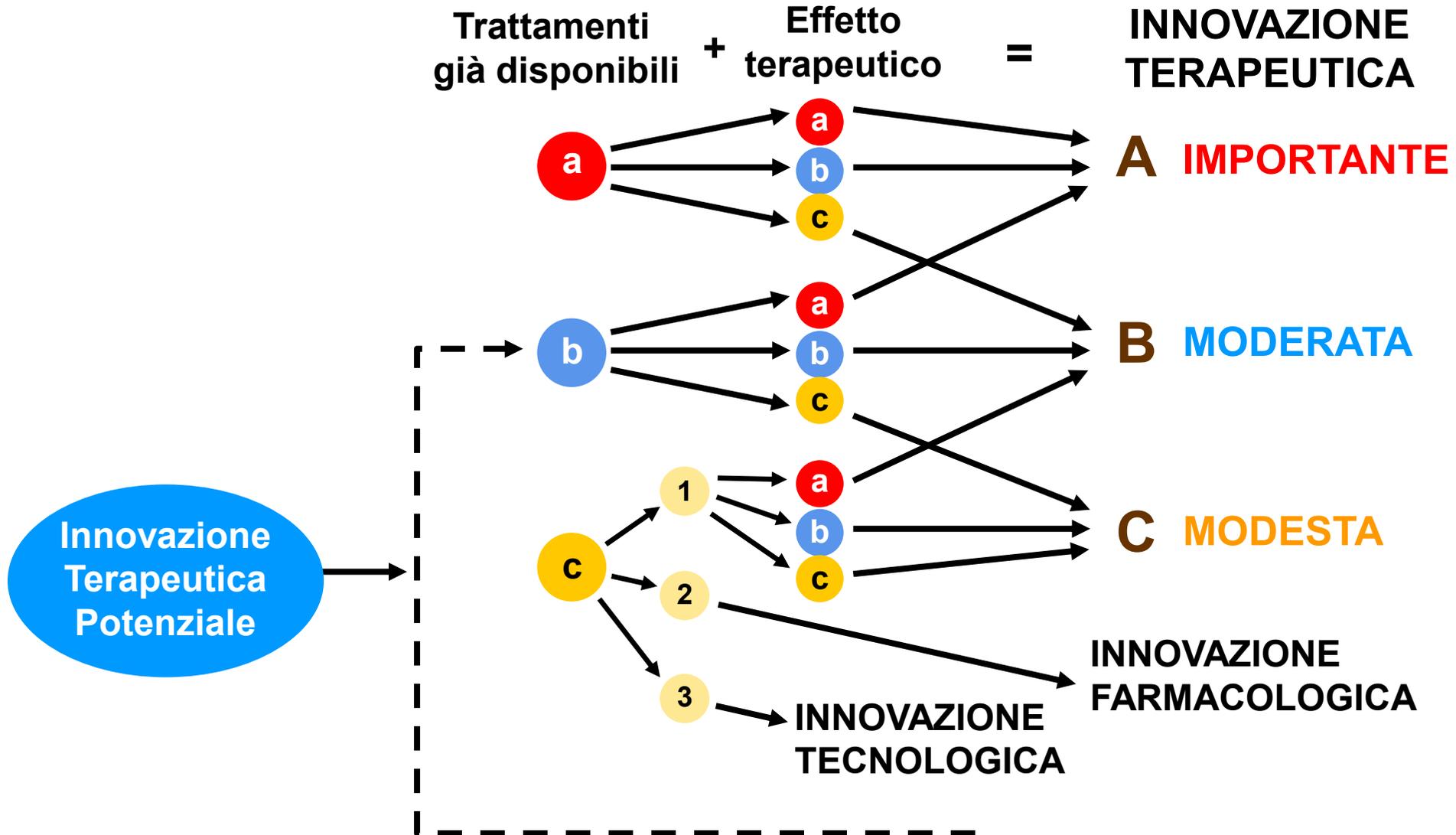
Disponibilità di trattamenti preesistenti



Entità dell'effetto terapeutico

-
- INNOVATIVITÀ**
- a. Benefici **maggiori** su end-point clinici (mortalità e/o morbidità) o surrogati validati
 - b. Benefici **parziali** sulla malattia (end-point clinici o surrogati validati) o evidenze limitate di un beneficio maggiore
 - c. Benefici **minori** o temporanei su alcuni aspetti della malattia

ALGORITMO PER L'ATTRIBUZIONE DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA (AIFA)



CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI INNOVATIVI IN BASE ALL'ENTITÀ DELL'EFFETTO TERAPEUTICO

- A.** Farmaci dotati di **benefici maggiori** su end-point clinici “**hard**” (riduzione della mortalità e della morbilità) o su «**end-point**» **surrogati validati**
- B.** Farmaci dotati di **benefici parziali** sulla malattia (end-point clinici o surrogati validati) o dotati di evidenze limitate di un beneficio maggiore
- C.** Farmaci dotati di **benefici minori o temporanei** su alcuni aspetti della malattia (es. sollievo sintomatico parziale in una malattia grave)

GRADO DI INNOVAZIONE TIPO A: INNOVAZIONE TERAPEUTICA IMPORTANTE

- L'innovazione **importante di Tipo A** si realizza per malattie gravi e, nella maggior parte dei casi, prive di adeguato trattamento
- In questa categoria sono compresi i **farmaci orfani per le malattie rare e i farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV.**

GRADO DI INNOVAZIONE TIPO B: INNOVAZIONE TERAPEUTICA MODERATA

1. L'innovazione **moderata di Tipo B** si realizza per un farmaco indicato per una malattia priva di un trattamento standard di riferimento ma con un effetto terapeutico modesto.
2. L'innovazione **moderata di Tipo B** si realizza per un farmaco indicato per una malattia già adeguatamente trattata, ma che presenta **un'efficacia maggiore** o un **profilo di sicurezza migliore** rispetto alla terapia tradizionale.

GRADO DI INNOVAZIONE TIPO C: INNOVAZIONE TERAPEUTICA MODESTA

1. L'innovazione **modesta di Tipo C** si realizza per un farmaco destinato al trattamento di un sottogruppo di pazienti non responsivi alla terapia standard, ma con un effetto terapeutico giudicato modesto.
2. L'innovazione **modesta di Tipo C** si realizza per i farmaci destinati a patologie già adeguatamente trattate, ma che sono giudicati più efficaci e/o sicuri o con un migliore profilo farmacocinetico rispetto a quelli preesistenti.

LIMITAZIONI DELL'INNOVAZIONE TERAPEUTICA

1. **L'innovazione farmacodinamica** di una molecola non necessariamente costituisce una **innovazione terapeutica reale** se non viene dimostrata l'efficacia clinica (**"Innovazione terapeutica potenziale"**)
2. **L'innovazione tecnologica** applicata a farmaci già disponibili (es.: nuovi sistemi di rilascio del principio attivo o tecniche biotecnologiche) non necessariamente costituisce una **innovazione terapeutica reale**, ma viene definita **"Innovazione terapeutica potenziale"**

LIMITI DELL'ALGORITMO ELABORATO DALL'AIFA

- **La valutazione del grado di innovazione di un nuovo farmaco si basa prevalentemente sui dati di efficacia e di sicurezza disponibili al momento della sua autorizzazione all'immissione nei prontuari terapeutici.**

FINESTRA DI INNOVATIVITA' DEI FARMACI APPROVATI (AIFA)

Nel caso di immissione nel prontuario terapeutico di un congenero (“follower**”) di un **farmaco capostipite** giudicato innovativo, si attribuisce pari grado di innovatività ai congeneri autorizzati entro i **3 anni (finestra di innovatività)** successivi all'autorizzazione del farmaco originale.**



Review

Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologic era: Still an “anchor” drug?

Ennio Giulio Favalli ^{a,*}, Martina Biggoggero ^{a,b}, Pier Luigi Meroni ^{a,b}

^a Department of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milan, Italy

^b Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy



Table 1

Head-to-head with other synthetic DMARDs.

Author [Ref]	Drugs	Follow-up	No. of patients	Results
Weinblatt [29]	MTX vs AUR	36 weeks	142 vs 138	MTX is more effective and better tolerated than AUR
Williams [30]	MTX vs AUR + MTX vs AUR	48 weeks	114 vs 106 vs 115	No differences between MTX and AUR
Jeurissen [31,32]	MTX vs AZA	48 weeks	31 vs 33	MTX is more efficacious and more rapid than AZA
Willkens [33]	MTX vs AZA + MTX vs AZA	48 weeks	67 vs 69 vs 73	MTX is more efficacious than AZA. Trend towards decrease radiographic progression only in MTX
Drosos [34]	MTX vs CSA	104 weeks	51 vs 52	No differences in efficacy and radiographic progression
Ferraccioli [35]	MTX vs SSZ vs CSA	24 weeks	42 vs 42 vs 42	MTX is more efficacious than CSA and SSZ
Hamilton [36]	MTX vs GST	48 weeks	69 vs 72	GST and low dose MTX showed equivalent efficacy, but toxicity was more common in GST
Rau [37]	MTX vs GST	156 weeks	87 vs 87	No differences in clinical efficacy and radiographic progression
Strand [38,40]	MTX vs Placebo vs LEF	52 weeks	182 vs 118 vs 182	No differences in the efficacy of MTX vs LEF
Emery [41]	MTX vs LEF	52 weeks	498 vs 501	MTX is more efficacious than LEF, with low 2-year radiographic progression
Bao [42]	MTX vs LEF	24 weeks	213 vs 291	LEF is as effective but safer than MTX
Haagsma [43]	MTX vs SSZ + MTX vs SSZ	52 weeks	35 vs 36 vs 34	No differences in efficacy and radiographic progression between MTX and SSZ
Dougados [44]	MTX vs SSZ + MTX vs SSZ	52 weeks	68 vs 69 vs 68	No differences in efficacy and radiographic progression between MTX and SSZ
Capell [45]	MTX vs SSZ + MTX vs SSZ	52 weeks	56 vs 54 vs 55	No differences in efficacy and radiographic progression between MTX and SSZ

MTX: methotrexate; LEF: leflunomide; SSZ; sulfasalazine; AZA: azathioprine; GST: gold sodium thiomalate; AUR: auranofin; CSA: cyclosporine A.



Review

Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologic era: Still an “anchor” drug?



Ennio Giulio Favalli ^{a,*}, Martina Biggiongero ^{a,b}, Pier Luigi Meroni ^{a,b}

^a Department of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milan, Italy

^b Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

RISULTATI

1. Il **Metotrexato** è stato riconosciuto come il **DMARD sintetico con la maggiore efficacia a lungo termine e il miglior profilo di sicurezza** per il trattamento dell'artrite reumatoide, prima dell'avvento dei **DMARD biotecnologici**.
2. Il **Metotrexato** costituisce tuttora il trattamento di prima linea nei **pazienti con nuova diagnosi di artrite reumatoide**.

TRIAL CLINICI DI CONFRONTO TRA I FARMACI DMARD SINTETICI

Table A. Summary of findings with strength of evidence

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Oral DMARD vs. Oral DMARD		
Leflunomide vs. MTX	No differences in ACR 20 or radiographic responses. Low	No consistent differences in tolerability and discontinuation rates. Low
	No clinically significant difference for functional capacity. Low	Mixed results for specific adverse events. Insufficient
	Greater improvement in health-related quality of life (SF-36 physical component) for leflunomide. Low	
Leflunomide vs. sulfasalazine	Mixed ACR response rates. Insufficient	No differences in tolerability and discontinuation rates. Low
	No differences in radiographic changes. Low	Mixed results for specific adverse events. Insufficient
	Greater improvement in functional capacity for leflunomide Low	
Sulfasalazine vs. MTX	No differences in ACR 20 response, disease activity scores and radiographic changes. [†] Moderate	No differences in tolerability; more patients stayed on MTX long term. Low
	No differences for functional capacity. [†] Moderate	Mixed results for specific adverse events. Insufficient



Review

Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologic era: Still an “anchor” drug?



Ennio Giulio Favalli ^{a,*}, Martina Biggioggero ^{a,b}, Pier Luigi Meroni ^{a,b}

^a Department of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milan, Italy

^b Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

RISULTATI

- 3. Non vi sono differenze statisticamente significative tra Metotrexato e DMARD sintetici, quali Auranofina, Ciclosporina A, Leflunomide e Sali d'oro, inoltre l'Auranofina mostra un onset decisamente più lento del Metotrexato.**
- 4. Metotrexato ha dimostrato un'efficacia migliore con una percentuale di «responder» maggiore rispetto ad Azatioprina e Sulfasalazina.**



Review

Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologic era: Still an “anchor” drug?



Ennio Giulio Favalli ^{a,*}, Martina Biggiongero ^{a,b}, Pier Luigi Meroni ^{a,b}

^a Department of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milan, Italy

^b Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

RISULTATI

1. Nei trial clinici randomizzati finora pubblicati i farmaci biotecnologici hanno dimostrato una **efficacia superiore al Metotrexato solo quando utilizzati in associazione al Metotrexato e non in monoterapia o nei pazienti refrattari al Metotrexato.**



Review

Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologic era: Still an “anchor” drug?



Ennio Giulio Favalli ^{a,*}, Martina Biggiongero ^{a,b}, Pier Luigi Meroni ^{a,b}

^a Department of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milan, Italy

^b Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

Table 2

Randomised controlled studies of biologic drugs for RA.

Study [Ref]	Drugs	No. of patients	ACR20 response, % (follow-up period)	P
<i>Late RA</i>				
AIM [19]	MTX vs ABT + MTX	219 vs 433	39.7 vs 73.1 (52 weeks)	<0.001
AMBITION [61]	MTX vs TCZ	284 vs 288	52.5 vs 69.9 (24 weeks)	0.001
ATTRACT [15]	MTX vs IFX + MTX	88 vs 86	17 vs 42 (54 weeks)	<0.001
DE019 [16]	MTX vs ADA + MTX	200 vs 207	24 vs 59 (52 weeks)	<0.001
GO-FORWARD [18]	MTX vs GLM + MTX	133 vs 89	27.8 vs 59.6 (24 weeks)	<0.001
OPTION [20]	MTX vs TCZ + MTX	204 vs 205	26 vs 59 (24 weeks)	<0.0001
RAPID1 [17]	MTX vs CZP + MTX	199 vs 393	13.6 vs 58.8 (24 weeks)	<0.001
REFLEX [21]	MTX vs RTX + MTX	209 vs 308	209 vs 308 (24 weeks)	<0.0001
TEMPO [14]	MTX vs ETN + MTX vs ETN	228 vs 231 vs 223	75 vs 85 vs 76 (52 weeks)	0.0091 (MTX vs combo) n.s. (MTX vs ETN)
<i>Early RA</i>				
AGREE [69]	MTX vs ABT + MTX	253 vs 256	42.3 vs 57.4 (52 weeks)*	<0.001
ASPIRE [66]	MTX vs IFX + MTX	282 vs 359	53.6 vs 62.4 (54 weeks)	0.028
COMET [64]	MTX vs ETN + MTX	268 vs 274	67 vs 86 (52 weeks)	<0.0001
ERA [65]	MTX vs ETN 25 mg vs ETN 10 mg	217 vs 207 vs 208	65 vs 72 (52 weeks)	0.16
GO-BEFORE [67]	MTX vs GLM + MTX	160 vs 159	49.4 vs 61.6 (24 weeks)	0.028
IMAGE [68]	MTX vs RTX + MTX	249 vs 250	64 vs 80 (52 weeks)	<0.0001
PREMIER [63]	MTX vs ADA + MTX vs ADA	257 vs 268 vs 274	63 vs 73 vs 54 (52 weeks)	<0.001 (MTX vs combo) 0.022 (MTX vs ADA)

ACR: American College of Rheumatology; RA: rheumatoid arthritis; MTX: methotrexate; ETN: etanercept; n.s.: not significant; TCZ: tocilizumab; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; ABT: abatacept; RTX: rituximab; CZP: certolizumab pegol; GLM: golimumab; *ACR50 response, % (ACR20 not performed).

TRIAL CLINICI TRA FARMACI BIOTECNOLOGICI ANTI-TNF versus METOTREXATO

Biologic DMARDs vs. Oral DMARDs

Anti-tumor necrosis factor drugs vs. MTX

In patients with early RA, no clinically significant differences in clinical response between adalimumab or etanercept and MTX; in patients on biologic DMARDs, better radiographic outcomes than in patients on oral DMARDs.
Moderate

No difference in functional capacity between adalimumab and MTX for MTX-naïve subjects with early RA; mixed results for etanercept vs. MTX.
Low; Insufficient

Faster improvement in quality of life with etanercept than MTX.
Low

No differences in adverse events in efficacy studies.
Low

Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events.
Insufficient

TRIAL CLINICI DI CONFRONTO TRA FARMACI DMARD BIOTECNOLOGICI E DMARD SINTETICI

Table A. Summary of findings with strength of evidence (continued)

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Biologic DMARDs plus MTX vs. biologic DMARDs	<p>Better improvements in disease activity from combination therapy of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab) plus MTX than from monotherapy with biologics. Moderate</p> <p>In MTX-naïve patients with early aggressive RA, better ACR 50 response, significantly greater clinical remission, and less radiographic progression in the combination therapy group. Low</p> <p>In MTX-naïve subjects or those not recently on MTX, greater improvement in functional capacity (Moderate) and quality of life (Low) with combination therapy.</p> <p>In subjects with active RA despite treatment with MTX, no difference in functional capacity or quality of life. Low</p>	<p>No differences in adverse events in efficacy studies. Low</p> <p>Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. Insufficient</p>
Biologic DMARDs plus oral DMARD other than MTX vs. biologic DMARDs	<p>No difference in clinical response rates, functional capacity, and quality of life between etanercept plus sulfasalazine and etanercept monotherapy. Low</p>	<p>No differences in adverse events in efficacy studies. Low</p> <p>Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events Insufficient</p>
Biologic DMARD plus MTX vs. MTX	<p>Better clinical response rates, functional capacity, and quality of life from combination therapy of biologic DMARDs and MTX than from MTX monotherapy. High for clinical response and functional capacity, Moderate for quality of life</p>	<p>Better tolerability profile for MTX plus abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, and rituximab than for MTX monotherapy from meta-analysis. Low</p> <p>Mixed evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. Insufficient</p>

COSTO TERAPEUTICO ANNUALE DELL'APREMILAST versus METOTREXATO

Table I. Annual cost of active treatments

Active treatment	Starter pack		Maintenance therapy		Total cost
	Package cost*	Units required	Package cost*	Units required	
Apremilast [†]	\$843.75	1	\$2221.38	11.55	\$26,501
Methotrexate [‡]	-	-	\$145.80	13.17	\$1920

*Based on Wholesale Acquisition Costs.

[†]Apremilast is dosed with a starter pack for the first 14 d and maintenance 30 mg twice/d thereafter. The maintenance pack has 60 30-mg pills.

[‡]Methotrexate is dosed at 7.5 mg for wk 0-1, 10 mg for wk 2-3, 15 mg for wk 4-6, 20 mg for wk 7-10, and 25 mg for wk 11-52.

«OUTCOME» DI EFFICACIA DI APREMILAST versus METOTREXATO

Table II. Achievers and response rates for 75% improvement in Psoriasis Area and Severity Index score from baseline to week 16

Trial	Treatment arm	Wk 16 PASI 75 achievers	Systemic-naïve sample size	PASI 75 response rate
ESTEEM 1 and 2*	Apremilast	157	429	36.6%
	Placebo	13	216	6.0%
CHAMPION	Methotrexate	40	110	36.4%
	Placebo	10	53	18.9%

PASI 75, 75% Improvement in Psoriasis Area and Severity Index score from baseline to week 16.

**Based on pooled ESTEEM 1 and ESTEEM 2 trial results.*

ORGANISMI CHE POTREBBERO SVOLGERE UN RUOLO STRATEGICO NELLA RIDUZIONE DEI COSTI DELLA SPESA PER I FARMACI INNOVATIVI

1. **COMITATI ETICI**

2. **FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA)**

3. **AGENZIA EUROPEA REGOLATORIA (EMA)**

4. **AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

5. **CENTRI CLINICI DI RIFERIMENTO REGIONALI**

6. **MEDICI SPECIALISTI**

RUOLO DEI **COMITATI ETICI** NELLA VALUTAZIONE DEI **PROTOCOLLI**

PERSPECTIVE

DRUG REGULATION AND PRICING

Drug Regulation and Pricing — Can Regulators Influence Affordability?

Hans-Georg Eichler, M.D., Hugo Hurts, M.Sc., Karl Broich, M.D., and Guido Rasi, M.D.

1. Promuovere gli Studi di Superiorità

**2. Promuovere gli Studi sui Farmaci
Biosimilari**

COMPARAZIONE TRA DUE TRATTAMENTI

1. Studi di **Superiorità**

- Confronto tra Farmaco *Sperimentale* e *Placebo*
- Confronto tra Farmaco *Sperimentale* e Farmaco *di Riferimento*

2. Studi di **Equivalenza**

- Confronto tra Farmaco *Sperimentale* e Farmaco *di Riferimento*

3. Studi di **Non-Inferiorità**

- Confronto tra Farmaco *Sperimentale* e Farmaco *di Riferimento*

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI DI **SUPERIORITÀ**

Hanno l'Obiettivo di Dimostrare che il Farmaco in Studio **Sperimentale** è *più Efficace* del Trattamento di Controllo:

Si possono Eseguire Attraverso:

- Paragone con un **Farmaco di Controllo**
- Paragone con un **Placebo**

VANTAGGI E LIMITI DEGLI STUDI DI SUPERIORITÀ

Se il Paragone è Fatto con un **Altro Farmaco** :

Vantaggi

- Si Ottengono Maggiori Informazioni Utili per il Trattamento Terapeutico dei Pazienti

Svantaggi

- Alti costi
- Reclutamento di un Numero Elevato di Pazienti

LIMITI DEGLI STUDI DI SUPERIORITÀ

Se il Paragone è Fatto con Placebo:

Vantaggi

- **Il Numero di Pazienti da Reclutare nello Studio è più Basso**
- **Valutazione della Reale Efficacia del Farmaco**

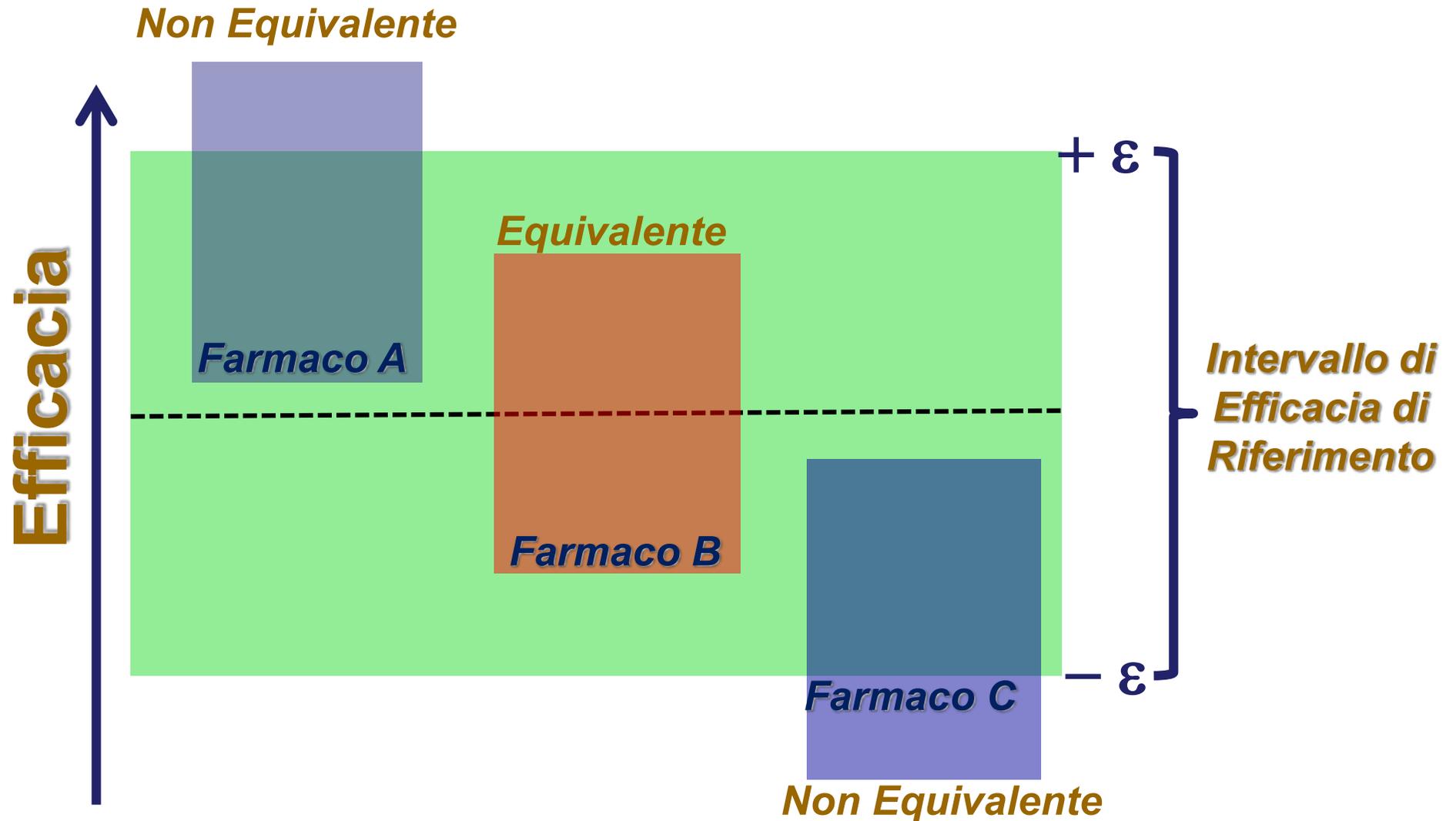
Svantaggi

- **Si Sottrae alla Terapia il Gruppo dei Pazienti di Controllo Trattati con Placebo**

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI DI EQUIVALENZA

- Hanno l'Obiettivo di Dimostrare che il Farmaco Sperimentale è **Equivalente** al Farmaco di Controllo
- Un Farmaco Sperimentale è **Equivalente** al Farmaco di Controllo se la Sua Efficacia Ricade in un Determinato Intervallo (**Intervallo di Equivalenza**) Prestabilito precedentemente dal Ricercatore

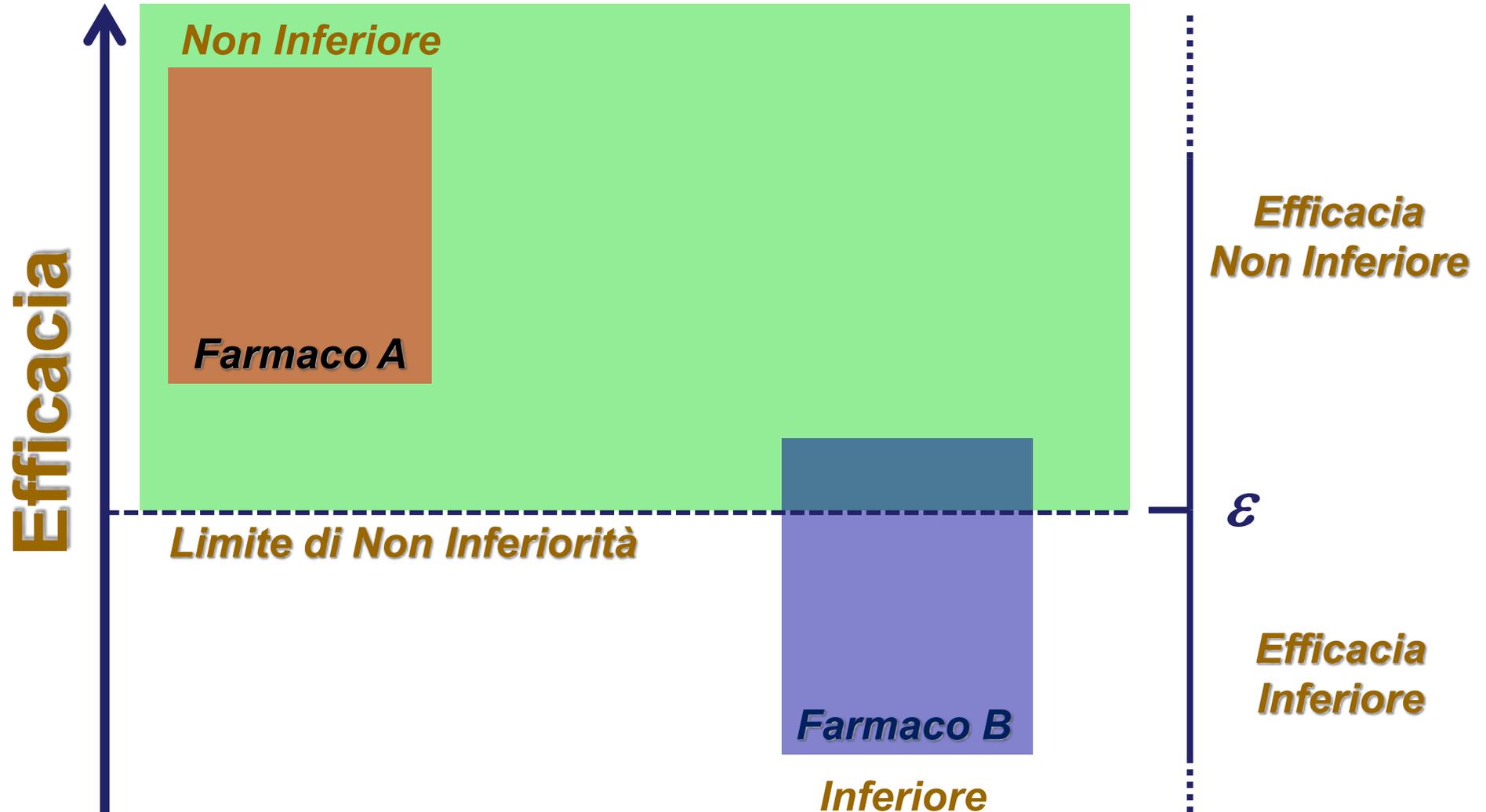
STUDI DI EQUIVALENZA



CARATTERISTICHE DEGLI STUDI DI **NON INFERIORITA'**

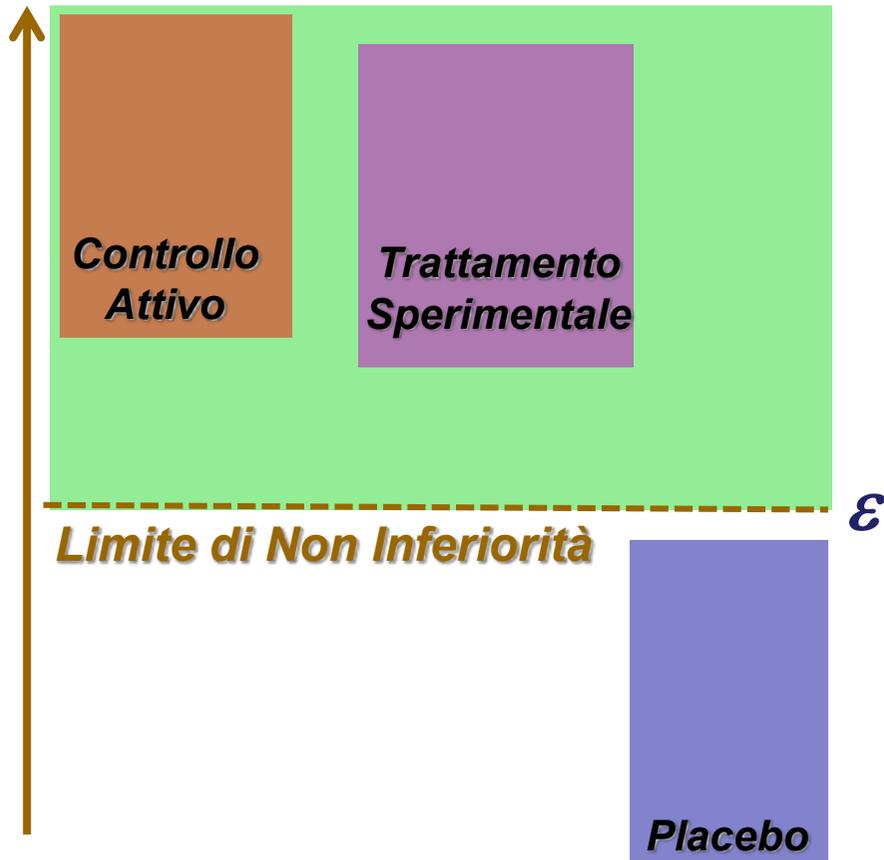
- Hanno l'Obiettivo di Dimostrare che il Farmaco in Studio **Non è Inferiore**, o è **Almeno Pari**, per **Efficacia** al Farmaco di Riferimento
- Utilizzati per Dimostrare una **Migliore Tollerabilità** o **Compliance** del Farmaco in Studio Rispetto a quello di Confronto
- Definizione **A Priori** della Differenza al di Sotto della Quale il Nuovo Trattamento può Essere Considerato **"Non Inferiore"** rispetto a quello Standard

STUDI DI NON INFERIORITÀ

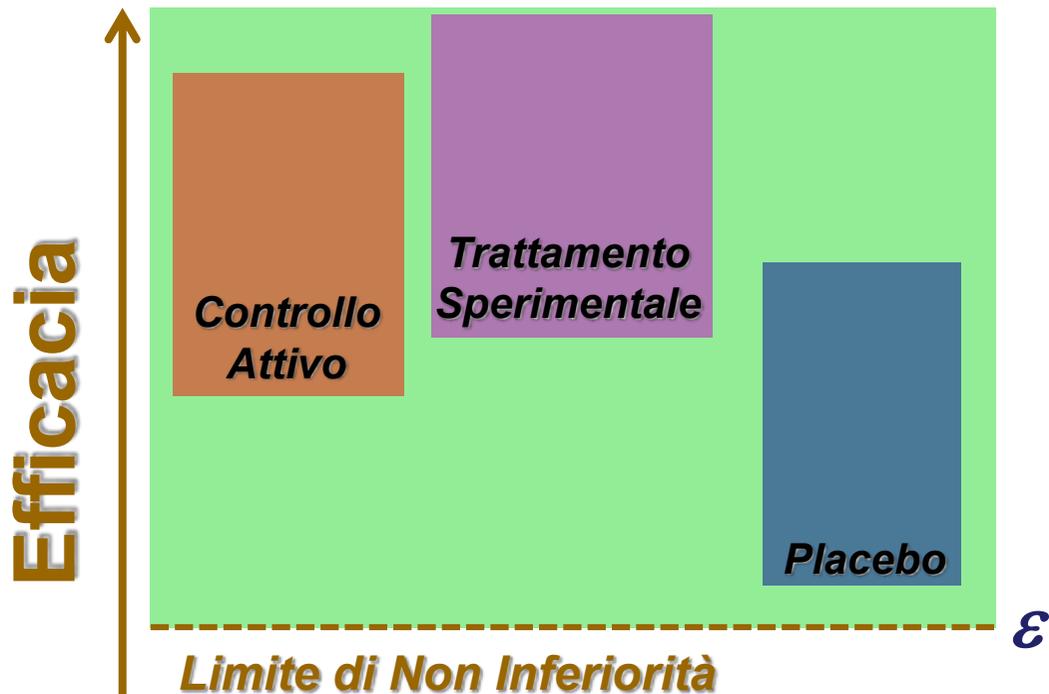


IMPORTANZA DEL PLACEBO NEGLI STUDI DI NON INFERIORITÀ

Controllo Attivo e Trattamento Sperimentale Hanno **Efficacia Simile** Mentre il **Placebo** ha Efficacia Sensibilmente **Inferiore**



Controllo Attivo e Trattamento Sperimentale Hanno **Efficacia Simile** Così come il **Placebo**



LIMITI DEGLI STUDI DI **NON INFERIORITÀ**

Vantaggi:

- **Minore Numero di Pazienti Reclutati Rispetto agli Studi di Equivalenza, Quindi Maggiore Eticità e Vantaggi Economici**
- **Identificazione di un Ulteriore Farmaco Clinicamente Efficace**
- **Identificazione di un Farmaco con un Migliore Profilo di Sicurezza**

Svantaggi:

- **Maggiore Numero di Pazienti Reclutati Rispetto agli Studi di Superiorità Effettuati Verso Placebo**
- **Fenomeno del “**Biocreep**”**

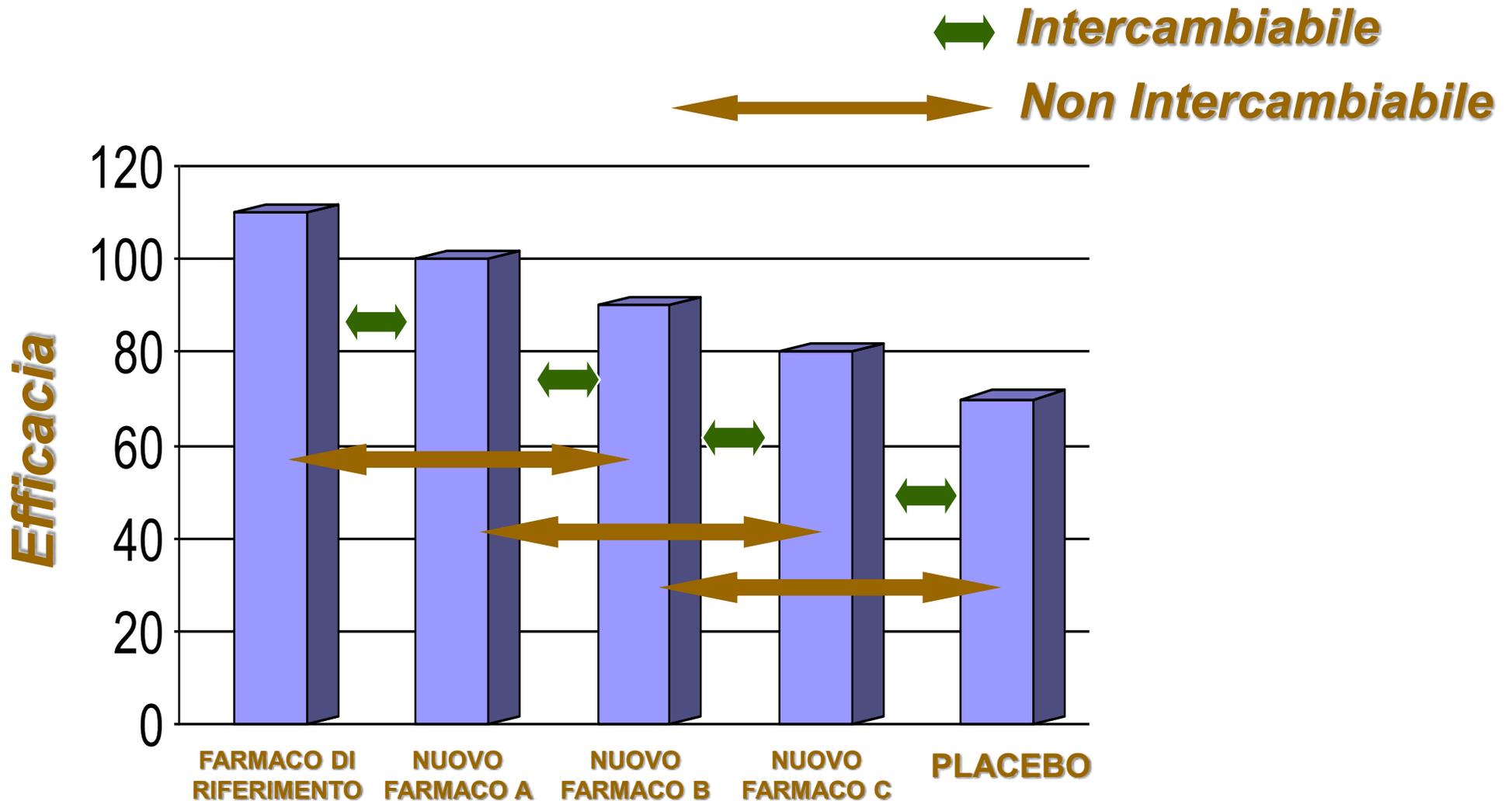
FENOMENO DEL “BIOCREEP” NEGLI STUDI DI NON INFERIORITÀ

Si Manifesta Quando un Farmaco, già Dimostrato Non Inferiore, Viene Successivamente Utilizzato come Controllo per una Serie di Studi di Non Inferiorità.

Ciò Comporta che Progressivamente il Farmaco Non Inferiore di Controllo Risulti Simile ad un Placebo.

Quindi il Controllo Attivo Dovrebbe Essere Sempre Quello Migliore Disponibile.

FENOMENO DEL “BIOCREEP”



ORGANISMI CHE POTREBBERO SVOLGERE UN RUOLO STRATEGICO NELLA RIDUZIONE DEI COSTI DELLA SPESA PER I FARMACI INNOVATIVI

1. COMITATI ETICI

2. FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA)

3. AGENZIA EUROPEA REGOLATORIA (EMA)

4. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

5. CENTRI CLINICI DI RIFERIMENTO REGIONALI

6. MEDICI SPECIALISTI

STRATEGIE DI FDA, EMA E AIFA PER MIGLIORARE L'ACCESSIBILITA' ALLA TERAPIA



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

February 2017

Powerful Ideas for Global Access to Medicines

Suerie Moon, M.P.A., Ph.D.

1. Richiedere informazioni sui costi affrontati per la ricerca e sviluppo nelle documentazioni fornite per l'immissione al commercio di nuovi farmaci
2. Tenere conto dell'**investimento statale** per la ricerca e lo sviluppo dei farmaci nella definizione del prezzo di nuovi farmaci rimborsabili dal SSN
3. Implementare la strategia del **Payback**

QUOTA DI MERCATO DEI BIOSIMILARI IN ITALIA E IN EUROPA

		CONSUMI	VALORI
TOTALE	Paesi UE	35,6%	23,7%
	Italia	43,3%	37,0%
EPO	Paesi UE	51,7%	44,9%
	Italia	54,1%	46,3%
G-CSF	Paesi UE	82,1%	80,4%
	Italia	84,9%	84,2%
HGH	Paesi UE	12,0%	23,2%
	Italia	7,5%	17,1%
ANTI-TNF	Paesi UE	5,8%	5,3%
	Italia	6,4%	5,7%
FERTILITÀ	Paesi UE	2,1%	2,2%
	Italia	0,3%	0,2%

(% su totale biosimilari + prodotto di riferimento, anno 2015)

APPROVAZIONE DA PARTE DI EMA E AIFA DI NUOVI BIOSIMILARI PER IL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE AUTOIMMUNI NON ONCOLOGICHE NEL PRIMO QUADRIMESTRE 2017: INCENTIVAZIONE

1. **Kevzara** ® (Sarilumab) 2017 : Artrite reumatoide;
2. **Skilarence** ® (Dimetilfumarato) 2017 : Psoriasi;
3. **Erelzi** ® (Etanercept) 2017 Artrite reumatoide, Artrite psoriasica, Spondiloartrite assiale;
4. **Ryxathon** ® (Rituximab) 2017
5. **Riximyo** ® (Rituximab) 2017 Artrite reumatoide, Granulomatosi con poliangite, Poliangite microscopica;
6. **Anjevita** ® (Adalimumab-atto) 2017
7. **Solymbic** ® (Adalimumab) 2017 Artrite reumatoide, Artrite psoriasica, psoriasi a placche;
8. **Xeljanz** ® (Tofacitinib) Artrite reumatoide;
9. **Olumiant** ® (Baricitinib) Artrite reumatoide (nuova molecola antagonista JAK)

ORGANISMI CHE POTREBBERO SVOLGERE UN RUOLO STRATEGICO NELLA RIDUZIONE DEI COSTI DELLA SPESA PER I FARMACI INNOVATIVI

- 1. COMITATI ETICI**
- 2. FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA)**
- 3. AGENZIA EUROPEA REGOLATORIA (EMA)**
- 4. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**
- 5. CENTRI CLINICI DI RIFERIMENTO REGIONALI**
- 6. MEDICI SPECIALISTI**

STRATEGIE DI CENTRI CLINICI DI RIFERIMENTO REGIONALI E MEDICI SPECIALISTI PER MIGLIORARE L'ACCESSIBILITA' ALLA TERAPIA

- **Promuovere un atteggiamento prescrittivo dei farmaci immunologici innovativi ad alto costo solo in caso di fallimento delle terapie tradizionali con DMARD sintetici generalmente meno costosi**

FARMACI ORALI ANTIREUMATICI MODIFICANTI LA MALATTIA (DMARD)

Table 3. Pharmaceutical treatments for rheumatoid arthritis: Oral DMARDs

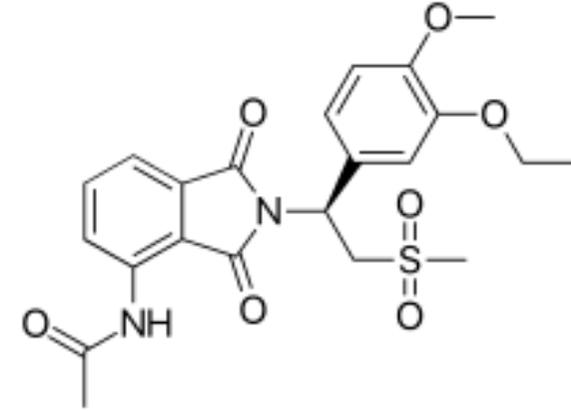
Generic Name	Manufacturer U.S. Trade Name(s)*	How Supplied	Usual Adult Dose
Hydroxy- chloroquine	Multiple Plaquenil®	Oral Tabs—200 mg	200 to 400 ^a mg/day in 1 or 2 divided doses
Leflunomide	Multiple Arava®	Oral Tabs—10 and 20 mg	10 to 20 mg/day in a single dose. May give loading dose of 100 mg/day for 3 days in patients with low risk of hepatic or hematologic toxicity.
Methotrexate	Multiple Trexall®, Folex®, Rheumatrex®	Injectable—25 mg/ml, 20 mg and 1 g vials Oral Tabs—2.5, 5, 7.5, 10, and 15 mg	IM, SQ, oral—7.5 to 20 mg/week in a single dose
Sulfasalazine	Multiple Azulfidine®, EN-tabs®, Sulfazine®	Oral Suspension—250 mg/5 ml Oral Tabs—500 mg	500 to 3,000 mg/day in 2 to 4 divided doses

g = gram; IM = intramuscular; mg = milligram; ml = milliliter

*Listed trade names are limited to commonly prescribed U.S. products when multiple trade names are available.

^aInitial dose is 400 to 600 mg/day for 4 to 12 weeks.

OTEZLA®: APREMILAST



- **Azienda Produttrice:** Celgene.
- **Meccanismo d'azione:** Apremilast inibisce l'isoforma 4 della fosfodiesterasi (PDE 4) e di conseguenza downregola la risposta infiammatoria modulando l'espressione del TNF α , dell'IL 17, dell'IL 23 e di altre citochine pro-infiammatorie.
- **Indicazioni terapeutiche:** In monoterapia o con altri DMARD's nel trattamento dell' Artrite Psoriasica attiva in adulti refrattari a precedenti trattamenti con DMARD's; in monoterapia in adulti con Psoriasi Cronica a Placche refrattari a precedenti trattamenti con Ciclosporina, MTX, o Psoralene + luce UV (PUVA)
- **Forma Farmaceutica:** Compresse da 10, 20 o 30 mg