

Scenari farmaceutici futuri

Nicola Magrini – Mauro Venegoni – Giuseppe Traversa

OSMED

Roma, 7 Luglio 2011

Contenuti della presentazione

- Scenari farmaceutici futuri: prossimi 10-20 anni ...
- Le parole chiave:
 - Le regole e il sistema nel suo complesso
 - La ricerca più o meno indipendente e brevetti
 - Ruolo associazioni e cittadini
 - Personalizzazione medicina (genetica, biomarkers, complessità)
 - Equità e sostenibilità ...
 - Informazione e linee-guida
- Tre possibili scenari
- Considerazioni finali

Contenuti della presentazione

- **Scenari farmaceutici futuri: prossimi 10-20 anni ...**
- Le parole chiave:
 - Le regole e il sistema nel suo complesso
 - La ricerca più o meno indipendente e brevetti
 - Ruolo associazioni e cittadini
 - Personalizzazione medicina (genetica, biomarkers, complessità)
Equità e sostenibilità ...
 - Informazione e linee-guida
- Tre possibili scenari
- Considerazioni finali

A chi ci siamo ispirati: R Smith

How best to think about the future?

- No answer to the question, but one way
- Think of the drivers of change
- Use the drivers to imagine different scenarios of the future
- Imagine perhaps three; each should be plausible but different
- Extrapolate back from those future scenarios to think about what to do now to prepare

**Richard Smith,
Talks 2002, BMJ**

Fare previsioni è molto difficile, in particolare per quanto riguarda il futuro ...

Prediction is very difficult, especially if it's about the future.

(Niels Bohr ma anche diversi altri: Poincaré, Sam Goldwin Mayer, Woody Allen, ...)

BMJ gennaio 2007

Le 15 scoperte del secolo in medicina ...

ovvero, ci può servire pensare in grande ... o in 150 anni ...

The Editor *BMJ*
BMA House,
Tavistock Square
London WC1H 9JR
editor@bmj.com
T + 44 (0)20 7387 4499
F + 44 (0)20 7383 6418

BMA members inquiries
membership@bma.org.uk
020 7383 6955

Reprints
reprints@bmj.com
020 8346 1339
For "Who is Who" at the *BMJ*
see bmj.com/contacts

©*BMJ* Publishing Group Ltd 2007
All Rights Reserved.
No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any other means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior permission, in writing, of the *BMJ*.
Printed by Precision Colour Printing Limited.

ISSN 0959-8138
BMJ January 2007; 334
(suppl):s1-22

This commemorative supplement was edited by Mabel Chew and Karl Sharrock and designed by Jane Walker. The pictures editor was Jan Croot.

BMJ

Longer versions of articles, including references, are available on the new look *BMJ* website, which now has better navigation and more opportunities for interaction. Find it all at bmj.com

- 2 **Milestones on the long road to knowledge**
Fiona Godlee
- Timeline**
- 4 **Let's pension off the major breakthrough**
Geoff Watts
- 5 **ANAESTHESIA** Symbol of humanitarianism
Stephanie J Snow
- 6 **ANTIBIOTICS** The epitome of a wonder drug
Robert Bud
- 7 **CHLORPROMAZINE** Unlocking psychosis
Trevor Turner
- 8 **COMPUTERS** Transcending our limits
Alejandro R Jadad, Murray W Enkin
- 9 **DISCOVERY OF DNA STRUCTURE** The best is yet to come
John Burn
- 10 **EVIDENCE BASED MEDICINE** Increasing, not dictating, choice
Kay Dickersin, Sharon E Straus, Lisa A Bero
- 11 **GERM THEORY** Invisible killers revealed
Harry Burns
- 12 **IMAGING** Revealing the world within
Adrian M K Thomas, John Pickstone
- 13 **IMMUNOLOGY** Making magic bullets
D Michael Kemeny, Paul A MacAry
- 14 **ORAL REHYDRATION THERAPY** The simple solution for saving lives
Olivier Fontaine, Paul Garner, M K Bhan
- 15 **THE PILL** Emblem of liberation
Carl Djerassi
- 16 **RISKS OF SMOKING** All done and dusted
Simon Chapman
- 17 **SANITATION** Pragmatism works
Johan P Mackenbach
- 18 **TISSUE CULTURE** Solving the mysteries of viruses
Yvonne Cossart
- 19 **VACCINES** Conquering untreatable diseases
Michael Worboys
- 20 I've got a little list
Jeffrey P Koplan

Come sarebbe bello se potessimo dire ...
I farmaci (molto e poco) efficaci

Farmaci utili/molto efficaci

- Gli antibiotici nelle infezioni gravi
- Gli anestetici
- Insulina (diabete), tiroxina, altri f. endocrini
- Pillola anticoncezionale
- Anticoagulanti
- Farmaci per l'ulcera peptica (PPI e eradicazione HP)
- I farmaci per i tumori ematologici e alcuni tumori solidi
- Vaccini (la maggior parte)
- Antidolorifici
- I farmaci cardiovascolari (nei soggetti ad alto rischio)

Farmaci poco o per nulla efficaci

- I farmaci per la demenza
- L'uso cronico degli ansiolitici o degli ipnotici
- I farmaci per dimagrire
- ...

Farmaci analoghi

- Me-too
- O con piccole differenze
- O benefici marginali

Scenari futuri: il mondo cambia ... i valori restano

Box 6: As the world changes, what should persist?

- Clear ethical values
- Being clear about the purpose of your organisation
- Putting patients first
- Constantly trying to improve
- Basing what we do on evidence
- Leadership
- Education and learning

R.Smith, BMJ, 2003

Farmaci: livelli di azione e di innovazione nei prossimi 10 anni

- Regolatorio: rimborsabilità e prezzo
- Informazioni / evidenze
- Linee-guida, appropriatezza e raccomandazioni
- Ricerca clinica indipendente
- Formazione, audit
- Outlook: statico (idealmente possibile cambiare sistema, cambio di DG EMA)
- Ancora spazio di miglioramento ... per tutti (agenzie, riviste, ricerca)
- Si è fatto qualcosa (GRADE) per trasparenza metodo e gestione CI
- Più ricerca comparativa
- Nuovi modelli formativi e interesse all'assistenza e ai bisogni reali

Una nota di cautela

Cominciamo dai principi e valori di riferimento:

All effective treatments should be free. (A. Cochrane)

Si, ma quanto efficaci?

Effectiveness and resource use

As Thomas Murray, president of the Hastings Center, writes in his introduction,

“... when anyone needs health care that is reasonably effective and not financially ruinous, the care will be there for them.”

Connecting American Values with Health Reform.
The Hastings Center, 2009

Contenuti della presentazione

- **Scenari farmaceutici futuri: prossimi 10-20 anni ...**
- **Le parole chiave (drivers of change):**
 - **Le regole e il sistema nel suo complesso**
 - La ricerca più o meno indipendente e brevetti
 - Ruolo associazioni e cittadini
 - Personalizzazione medicina (genetica, biomarkers, complessità)
 - Equità e sostenibilità ...
 - Informazione e linee-guida
- Tre possibili scenari
- Considerazioni finali

Agenzie Regolatorie e farmaci approvati

- Non sembra esistere una soglia minima (di rilevanza clinica) per l'approvazione
- Farmaci approvati anche contro il parere di Panel tecnici (vedi bevacizumab nel tumore al seno)
 - Dovremmo cercare di dare priorità differenti a farmaci di differente efficacia?
 - Per molti i farmaci il costo diventa un problema di sostenibilità e di governance per i SSN
- Interessante confronto EMA-FDA-Australia-altri (Cina e India nel futuro quanto cambieranno le nostre regole?)
- Previsione: anche se auspicabile e chiesto da molti tecnici ... difficilmente l'asticella per l'approvazione salirà di molto ... e il rapporto beneficio-rischi comparativo sarà definito forse dopo la commercializzazione ...

Farmaci: come migliorare approvazione e appropriatezza

Table 2. Central Elements of the Proposed Reforms.

Center for New Drug Approval

PDUFA funding replaced by unconditional funding from a tax on drug sales*

Complete registration and reporting of all studies

Center for Post-marketing Studies

Mandatory post-marketing studies, including relative-efficacy studies, tailored to individual drugs

Phased release of selected medications

Monitoring of emerging data and, when appropriate, requirement of additional studies

Independent conduct of post-marketing studies

Center for Drug Information

Writing and updating of drug labels for effective communication with physicians and consumers

Prospective review of promotional activities

Prohibition of direct-to-consumer advertising for three years after approval

Tracking of off-label use, summaries of evidence on label, and recommendation of further studies

When appropriate, use of more active methods to communicate with physicians

* PDUFA denotes Prescription Drug User Fee Act.

RAY WA, Stein M. Reform of Drug Regulation —
Beyond an Independent Drug-Safety Board
NEJM 2006

Contenuti della presentazione

- Scenari farmaceutici futuri: prossimi 10-20 anni ...
- **Le parole chiave (drivers of change):**
 - Le regole e il sistema nel suo complesso
 - **La ricerca più o meno indipendente e brevetti**
 - Ruolo associazioni e cittadini
 - Personalizzazione medicina (genetica, biomarkers, complessità)
 - Equità e sostenibilità ...
 - Informazione e linee-guida
- Tre possibili scenari
- Considerazioni finali

What happens nowadays....

.....In recent years, however, sponsoring companies have become intimately involved in all aspects of research on their products.....

.....They often design the studies; perform the analysis; write the papers; and decide whether, when, and in what form to publish the results.....

Ricerca e SSN

- C'è estremo bisogno di una ricerca più orientata alle priorità cliniche e alla loro valutazione comparativa
- La ricerca può essere una parte integrante della assistenza
- Occorre favorire una partecipazione consapevole e responsabile alla ricerca clinica da parte dei pazienti e delle loro associazioni
- Occorre sviluppare una organizzazione a supporto della ricerca metodologica, organizzativa e di collaborazioni internazionali
- Mantenere un interesse dell'industria anche dopo la scadenza brevettuale

Contenuti della presentazione

- Scenari farmaceutici futuri: prossimi 10-20 anni ...
- **Le parole chiave (drivers of change):**
 - Le regole e il sistema nel suo complesso
 - La ricerca più o meno indipendente e brevetti
 - **Ruolo associazioni e cittadini**
 - Personalizzazione medicina (genetica, biomarkers, complessità)
 - Equità e sostenibilità ...
 - Informazione e linee-guida
- Tre possibili scenari
- Considerazioni finali

Farmaceutica - al di là degli organismi tecnici: ruolo associazioni e cittadini

- Ruolo di crescente importanza: le agenzie come specchio delle aspettative e della fiducia dei cittadini
- Importanza dei conflitti di interesse ancora sottovalutata
- La partita farmaci-appropriatezza-sostenibilità del sistema non può più essere vista come una questione tecnica, lasciata a organismi tecnici
- Vanno cambiate le regole generali e le politiche della società che *“continuano a far finta di poter legiferare su settori staccati (farmaci, conflitti di interesse; efficienza economica; sistemi sanitari pubblici o privati, ecc) quando di fatto non sono (ovviamente!) separabili”*

Tognoni G.
Informazioni sui Farmaci, 2011

Contenuti della presentazione

- Scenari farmaceutici futuri: prossimi 10-20 anni ...
- **Le parole chiave (drivers of change):**
 - Le regole e il sistema nel suo complesso
 - La ricerca più o meno indipendente e brevetti
 - Ruolo associazioni e cittadini
 - **Personalizzazione medicina (genetica, biomarkers, complessità)**
 - Equità e sostenibilità ...
 - Informazione e linee-guida
- Tre possibili scenari
- Considerazioni finali

The risk/benefit pendulum

- “the pendulum has swung too far to the safety side and ... we’re not recognizing the potential” of new products, says Sharfstein.

*[Joshua Sharfstein,
Deputy Commissioner, FDA]*

**Susan Okie.
Reviving the FDA.
NEJM, 14 Oct 2010**

Personalizzazione delle cure ... mito o realtà ...

- Per quanto riguarda biomarkers e farmacogenetica siamo lontani dal pensare che diventino realtà terapeutiche diffuse nei prossimi 10-20 anni
- Attenzione crescente andrà posta alla complessità delle cure per pazienti con polipatologie che possono richiedere facilmente trattamenti basati su (ben) oltre dieci farmaci ... che fare?
- Affrontare i diversi problemi presenti non semplicemente come sommatoria di patologie e di conseguenti linee-guida ... avvicinarsi maggiormente alla complessità della realtà sia come ricerca sia come clinica ...

Contenuti della presentazione

- **Scenari farmaceutici futuri: prossimi 10-20 anni ...**
- **Le parole chiave (drivers of change):**
 - Le regole e il sistema nel suo complesso
 - La ricerca più o meno indipendente e brevetti
 - Ruolo associazioni e cittadini
 - Personalizzazione medicina (genetica, biomarkers, complessità)
 - **Equità e sostenibilità ...**
 - Informazione e linee-guida
- Tre possibili scenari
- Considerazioni finali

Ruolo agenzie regolatorie e SSN: nemici o alleati?

- Le Agenzie regolatorie applicano regole che altri hanno scritto (Governi, TRIPS, WTO – Organizzazione mondiale del Commercio, Diritti sulla proprietà intellettuale, ...)
- Mondo della ricerca, regolatorio e clinico non sono collegati e sembrano poco coerenti – con regole e tempi molto differenti
 - *The global market is highly polarised, with North America, Europe, and Japan accounting for around 75% of sales ... vedi prezzi ...*
- Le agenzie regolatorie contribuiscono a creare i problemi di sostenibilità dei SSN?
- Quando i sistemi sanitari (europei) si occuperanno di garantire maggiore equità di accesso alle cure e del prezzo dei farmaci come un unico compratore?
- Infine, globalizzazione e regole: ruolo crescente di Paesi emergenti come Cina e India

Contenuti della presentazione

- **Scenari farmaceutici futuri: prossimi 10-20 anni ...**
- **Le parole chiave (drivers of change):**
 - Le regole e il sistema nel suo complesso
 - La ricerca più o meno indipendente e brevetti
 - Ruolo associazioni e cittadini
 - Personalizzazione medicina (genetica, biomarkers, complessità)
 - Equità e sostenibilità ...
 - **Informazione e linee-guida**
- Tre possibili scenari
- Considerazioni finali

Evidenze: informazione e linee-guida

- Bisogno di informazione accessibili sino ai livelli di maggiore dettaglio ...
- Nella produzione di informazione mantenere ruoli differenti: agenzie, riviste, centri di informazione dei SSN, associazioni, industria, ... fino ai giornali/media
- Linee-guida: meno e meglio ... più trasparenti (GRADE) e più vicine alla clinica ... ripensare implementazione e adozione
- Maggiore attenzione al CoI nelle LG

LG/informazione: che cosa cambierà ...

- Conflitti di interesse: maggiore attenzione alla trasparenza e credibilità
- Recente decisione del Consiglio di Stato francese che ha ritirato LG troppo conflicted (BMJ, 24 June 2011):
- *The highest administrative court in France has ruled that guidelines issued by the French Health Authority must be withdrawn immediately because of potential bias and undeclared conflicts of interest among the authors. Other guidelines are also being reviewed and will be withdrawn if similar problems emerge, the authority has said.*

Contenuti della presentazione

- Scenari farmaceutici futuri: prossimi 10-20 anni ...
- Le parole chiave:
 - Le regole e il sistema nel suo complesso
 - La ricerca più o meno indipendente e brevetti
 - Ruolo associazioni e cittadini
 - Personalizzazione medicina (genetica e biomarkers)
 - Equità e sostenibilità ...
 - Informazione e linee-guida
- **Tre possibili scenari**
- Considerazioni finali

**Scenari farmaceutici futuri
(prossimi 10-20 anni)**

1. Quali sono stati i farmaci più importanti (da 1 fino a 5) registrati negli ultimi 20 anni?
 - a.
 - b.
 - c.
 - d.
 - e.

2. Come giudica, su questi farmaci, il percorso di valutazione delle autorità regolatorie? (*adeguato, insufficiente, si poteva fare meglio,; anche una valutazione complessiva*)

3. Su quali farmaci (da 1 fino a 5), a suo giudizio, vi sono stati negli ultimi 20 anni i più gravi errori di valutazione da parte delle agenzie regolatorie?
 - a.
 - b.
 - c.
 - d.
 - e.

4. In che modo avrebbero potuto essere evitati? Quali lezioni si sono apprese da questi errori?

5. Come vede nei prossimi 20 anni lo scenario relativo all'immissione in commercio dei nuovi farmaci: "tradizionali", prodotti biotecnologici e terapie avanzate? (*non cambierà nulla, sarà elevata l'asticella per una migliore valutazione comparativa del rapporto benefici-rischi dei nuovi farmaci, sarà abbassata l'asticella per accelerare il processo di registrazione dei nuovi farmaci,*)

6. Quali proposte o suggerimenti farebbe per migliorare l'attuale stato delle cose?

7. Ritiene che le implicazioni di spesa siano una dimensione che le autorità regolatorie (EMA e/o nazionali) dovrebbero considerare quando valutano un nuovo farmaco?
 - a. No
 - b. Sì, sempre
 - c. Sì, solo per certi farmaci (*specificare*):

8. Quali saranno i temi più controversi (oltre a quelli sopracitati) sui quali la comunità scientifica e l'autorità regolatoria saranno chiamati a confrontarsi nei prossimi 20 anni?

I ringraziamenti agli esperti ...

- Alessandro Battaggia,
- Corrado Barbui,
- Ovidio Brignoli,
- Achille Caputi,
- Maria Font,
- Roberta Ioppi,
- Roberto Leone,
- Aldo Maggioni,
- Joan-Ramon Laporte,
- Roberto Satolli

Cosa ci hanno detto gli esperti

- Visione preoccupata e cauta di un mercato molto regolato e lento nel cambiare MA con importanti recenti cambiamenti (errori e scandali che hanno imposto cambiamenti radicali nel mondo della ricerca e delle pubblicazioni scientifiche)
- Grande consenso sugli scandali/errori recenti: *VIOXX*, *rosiglitazone/glitazoni*, *F per dimagrire (sibutramina, dexfenfluramina, rimonabant)*, *Antidepressivi ...*

Farmaceutica: 3 scenari futuri

- Scenario 1 “marmo”: l’eterno presente o “more of the same” ... ovvero non cambierà molto
- Scenario 2 “titanio”: Sempre più mercato o “in fretta e bene”
- Scenario 3 “legno levigato”: alzare l’asticella, migliori evidenze, migliorare l’accesso alle informazioni ... o lo strapotere delle evidenze ... Più voce ai SSN e ai pazienti

Scenario 1 “marmo”: l’eterno presente o “*more of the same*”

- Approvazione senza soglie di rilevanza clinica per molti farmaci e ampio ricorso alla non-inferiorità
- Prezzi decisi altrove: appropriatezza richiesta in basso ai prescrittori VS prescrittori che chiedono ai decisori
- Scenario molto regolato/normato con livelli e implicazioni poco coerenti tra loro
- Innovazione ed efficacia – quale relazione? Mondo della ricerca e delle Agenzie in tensione su questo aspetto
- Scandali in aumento ... a rischio la fiducia (trust) nella credibilità del sistema delle riviste e della ricerca clinica oltre che delle Agenzie ...

Scenario 2 “titanio”: sempre più mercato o “in fretta e bene”

- Approvazione ancora più rapida ... biomarkers e sottogruppi ...
- Accentuazione della medicalizzazione, doctors shopping e dell’offerta ...
- Mondo accelerato, variabile, molta informazione disponibile contrastante e incoerente MA molta disponibilità e molte opzioni e diversi livelli di accesso
- Pendolo dei benefici e dell’offerta prevale sui valori universalistici e di salute pubblica

Scenario 3 “legno levigato”

evidenze, sistemi e più vicinanza alla clinica

- Asticella generalmente più elevata per l'approvazione MA non per tutti gli argomenti
- Mondo della ricerca clinica più coordinato e più coerente: tempi più lunghi e rischi di burocratizzazione
- Costi maggiormente proporzionali ai benefici e ai rischi
- Differenziazione più netta tra farmaci efficaci (o molto efficaci) o poco o per nulla efficaci
- Ruolo più attivo e responsabile dei SSN per realizzare quanto sinora proposto come utile (vedi Ray, NEJM 2006)

Contenuti della presentazione

- **Scenari farmaceutici futuri: prossimi 10-20 anni ...**
- **Le parole chiave:**
 - Le regole e il sistema nel suo complesso
 - La ricerca più o meno indipendente e brevetti
 - Ruolo associazioni e cittadini
 - Personalizzazione medicina (genetica, biomarkers, complessità)
 - Equità e sostenibilità ...
 - Informazione e linee-guida
- **Tre possibili scenari**
- **Considerazioni finali**

Dal discorso di Michael Marmot (giugno 2010) come Presidente della BMA, British Medical Association

- "Concludendo un articolo scientifico, era quasi obbligatorio un ritornello: è necessaria più ricerca, è necessaria più ricerca...
- Ora il ritornello cambia: è necessaria più azione, è necessaria più azione... I due ritornelli sono in perfetta armonia.
- In fondo, si tratta di passare dal lavorare per fare buona ricerca, al lavorare in vista di una buona società, e di fare perciò buona ricerca... [*Secondo il titolo del rapporto commissionato dal Governo "Fair society: Healthy lives"* ... se si prende sul serio il camminare verso una società più giusta, la salute non può che migliorare, e le diseguaglianze diminuire."

Conclusioni

- Alcune parole chiave al centro del dibattito lo saranno verosimilmente per molto tempo:
 - personalizzazione terapie, accesso, innovazione, terapie “avanzate”, biosimilari, trasparenza/disponibilità ai dati, coinvolgimento cittadini/pazienti, informazione e ricerca indipendenti ...
- Gli strumenti (della ricerca clinica) sono adeguati: potremmo usarli meglio e con maggiore responsabilità
- Ruolo positivo della globalizzazione delle conoscenze
- I cambiamenti sono difficili da prevedere ... non sono necessariamente in positivo
- E ... sono una combinazione di “sapere tecnico” (evidenze e clinica) e condizioni esterne (consapevolezza dei cittadini e volontà politica)

Why bother with the future?

- “The future belongs to the unreasonable ones, the ones who look forward not backward, who are certain only of uncertainty, and who have the ability and the confidence to think completely differently.”
- Charles Handy quoting Bernard Shaw

**Richard Smith,
Talks 2002, BMJ**