

Criteri di valutazione dell'innovatività: il nuovo modello

Patrizia Popoli

Istituto Superiore di Sanità (ISS)
Commissione Tecnico Scientifica (AIFA)



Il ruolo dell'innovatività nella governance farmaceutica:
le basi, l'applicazione e le implicazioni etiche

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	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				
Consulente strategico per una società	x				
Interessi finanziari	x				
Titolarietà di un brevetto	x				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	x				
Sperimentatore	x				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	x				

* **Patrizia Popoli**, 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

Le varie facce dell'innovazione

innovazione **tecnologica** (nuovo processo)

innovazione **farmacologica** (nuovo meccanismo)

innovazione **terapeutica** (beneficio incrementale rispetto alle terapie disponibili)

Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017): istituzione del fondo per i farmaci innovativi

Obiettivi:

- * garantire, armonizzandolo sul territorio nazionale, un rapido accesso a farmaci che possiedono un chiaro valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili;
- * valorizzare e incentivare lo sviluppo di farmaci che offrano sostanziali benefici terapeutici per i pazienti.

Criteri CTS-AIFA

Innovatività legata al **valore terapeutico aggiunto** (inteso come entità del beneficio clinico rispetto alle alternative disponibili) **nel trattamento di una patologia grave** (intesa come una malattia ad esito potenzialmente mortale, oppure che induca ospedalizzazioni ripetute, o che ponga il paziente in pericolo di vita o che causi disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita).

Livelli di innovatività

Si è ritenuto opportuno differenziare i benefici associabili ai due diversi livelli di innovatività:

- Innovatività terapeutica (*importante*), alla quale sono associati l'inserimento nel fondo dei farmaci innovativi, i benefici economici previsti dalla legge e l'inserimento nei Prontuari Regionali nei termini previsti dalla legge (capo III art 10 comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189); tale riconoscimento ha una validità massima di 36 mesi, fatta salva l'acquisizione di nuove evidenze che ne impongono la rivalutazione.
- Innovatività terapeutica **potenziale o condizionata**, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Regionali e che prevede una rivalutazione obbligatoria in tempi successivi (*ad es. 18 mesi, corrispondenti alla metà del periodo di "validità" del riconoscimento*)

Elementi da considerare

Il giudizio di innovatività richiede una valutazione multidimensionale che tenga conto di tre elementi:

- * BISOGNO TERAPEUTICO
- * VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO
- * QUALITÀ DELLE PROVE/ROBUSTEZZA DEGLI STUDI

Bisogno terapeutico

- * **Massimo:** assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.
- * **Importante:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non hanno impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.
- * **Moderato:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.
- * **Scarso:** presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.
- * **Assente:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

Valore terapeutico aggiunto

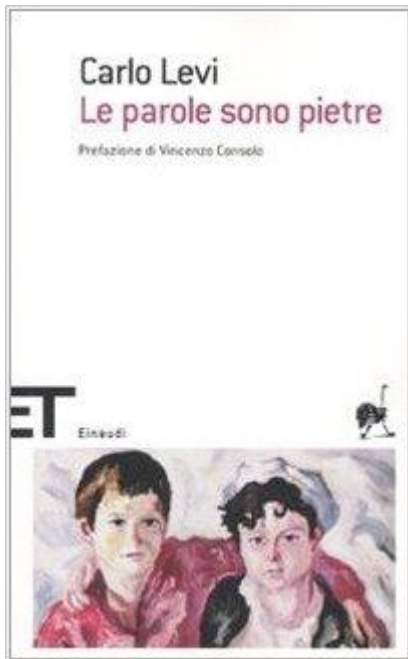
- * **Massimo:** maggiore efficacia rispetto alle alternative (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.
- * **Importante:** maggiore efficacia (dimostrata su esiti clinicamente rilevanti) o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto R/B rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative disponibili.
- * **Moderato:** maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative.
- * **Scarso:** maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative disponibili.
- * **Assente:** assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative disponibili.

Valore terapeutico aggiunto

Per i **farmaci oncologici** il gold standard è la sopravvivenza globale (Overall Survival, OS).

La mancanza di dati di OS dovrà essere adeguatamente giustificata e, in relazione al tipo di neoplasia ed al setting terapeutico, potranno essere considerati la sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival, PFS), la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival, DFS), la durata della risposta completa o altri esiti surrogati di cui, anche in base all'entità dell'effetto, sia riconosciuto il valore predittivo di beneficio clinico. Nella valutazione dell'adeguatezza dell'esito selezionato, si terrà conto anche del relativo profilo di tossicità.

Le definizioni adottate per le 5 categorie potrebbero essere fuorvianti?



Bisogno terapeutico «**moderato**» = malattia già ben curata?

No: *alternative terapeutiche con impatto limitato e/o profilo di sicurezza insoddisfacente!*

Valore terapeutico aggiunto «**scarso**» = farmaco di poco valore?

No: *maggiore efficacia su esiti minori o di entità modesta!*

Qualità delle evidenze secondo **GRADE**

La corretta valutazione del potenziale innovativo di un farmaco dipende dalla qualità delle prove scientifiche portate a supporto della richiesta. Per la valutazione di questo parametro l'AIFA decide di adottare il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

In base a tale valutazione, la qualità potrà risultare:

- * alta
- * moderata
- * bassa
- * molto bassa

Griglia di valutazione GRADE

Qualità delle prove	Disegno di studio	Ridurre la categoria di attribuzione se:	Aumentare la categoria di attribuzione se:
ALTA	Studio randomizzato RCT	Qualità dello studio (risk of bias): <ul style="list-style-type: none"> - Limiti gravi (-1 punto) - Limiti molto gravi (-2 punti) 	Associazione intervento-esito: <ul style="list-style-type: none"> - Associazione forte (se $RR^* > 2$ o $RRR^* 50\%$ sulla base di prove concordanti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile)(+1 punto) - Associazione molto forte ($RRR^* 80\%$ o $RR^* 5-10$) (+2 punti) Evidenza di gradiente dose-risposta (+1 punto) Permanenza di effetto anche se ridotto eliminati i possibili fattori di confondimento e bias (+1 punto)
MODERATA		Incoerenza (inconsistency): <ul style="list-style-type: none"> - Incoerenza dei risultati di studi diversi (o di sottogruppi) sullo stesso quesito (- 1 punto) - Grave incoerenza dei risultati di studi diversi (o di sottogruppi) sullo stesso quesito (- 2 punti) 	
BASSA	Studio osservazionale		
MOLTO BASSA		Non trasferibilità dei risultati (indirectness): <ul style="list-style-type: none"> - Alcune incertezze (- 1 punto) - Importanti incertezze (- 2 punti) Imprecisione/dati insufficienti ampi intervalli di confidenza (sparse data) <ul style="list-style-type: none"> - Grave imprecisione (- 1 punto) - Molto grave imprecisione (- 2 punti) Pubblicazione selettiva dei dati (Publication and reporting bias): <ul style="list-style-type: none"> - Fortemente sospettabile (-1 punto) - Molto fortemente sospettabile (-2 punti) 	

Modalità di valutazione

- * Saranno considerati innovativi i farmaci con bisogno terapeutico e valore terapeutico entrambi di livello massimo o importante, e qualità delle prove alta.
- * L'innovatività non potrà essere riconosciuta in presenza di un bisogno terapeutico e/o un valore terapeutico aggiunto di livello scarso o assente, e di una qualità delle prove bassa e molto bassa.
- * Situazioni intermedie saranno valutate caso per caso, tenendo conto del peso relativo dei singoli elementi considerati.
- * Per farmaci indicati per le **malattie rare**, in presenza di un elevato bisogno terapeutico e di forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiunto, potrà essere possibile attribuire l'innovatività anche in presenza di una qualità delle prove di livello basso.

BISOGNO TERAPEUTICO

MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	<input checked="" type="radio"/>
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	<input type="radio"/>
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	<input type="radio"/>
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	<input type="radio"/>
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	<input type="radio"/>

Commento:

Ad oggi non esiste alcun trattamento approvato per l'indicazione in oggetto. Data la totale assenza di alternative terapeutiche, il bisogno terapeutico viene giudicato massimo.

BISOGNO TERAPEUTICO

MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	<input type="radio"/>
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	<input type="radio"/>
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	<input checked="" type="radio"/>
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	<input type="radio"/>
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	<input type="radio"/>

Commento:

Nel setting in oggetto, esistono alternative terapeutiche in indicazione che, tuttavia, hanno dimostrato benefici limitati in termini di PFS e di OS. Residua quindi un bisogno terapeutico, anche se non definibile importante, in quanto sono tuttora necessarie opzioni con effetto clinicamente rilevante sull'OS.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O

Commento:

Attualmente la scelta del trattamento di prima linea della LLC si basa sulle caratteristiche biologiche della malattia e sulle condizioni cliniche del paziente. In caso di presenza di del(17p) o mutazioni di TP53, l'utilizzo di ibrutinib in prima linea è ormai consolidato. In assenza di fattori prognostici negativi (del 17p, del 11q o mutazioni di TP53), in pazienti in buone condizioni generali, il protocollo chemioterapico di scelta è la combinazione FC-R (fludarabina, ciclofosfamida + rituximab), che permette di ottenere un buon controllo di malattia a lungo termine (mPFS > 50 mesi), a prezzo di una significativa tossicità infettiva e midollare. In pazienti fragili più anziani (p.e. > 70 anni) ma in buone condizioni generali, e comunque considerati idonei a sostenere una immunochemioterapia, la scelta attualmente ricade su trattamenti meno tossici (p.e. bendamustina + rituximab o obinutuzumab + chlorambucil). Nei pazienti più fragili, con comorbidità che precludono l'accesso a trattamenti più intensivi, sono solitamente considerati appropriati per la buona tollerabilità e l'efficacia accettabile trattamenti basati su combinazioni di anticorpi monoclonali anti CD20 (p.e. rituximab, obinutuzumab o ofatumumab) e clorambucil. Nei pazienti più delicati (p.e. > 90 anni), è anche possibile considerare trattamenti con rituximab o clorambucil in monoterapia, o l'utilizzo di corticosteroidi ad alto dosaggio ad intermittenza. Si riconosce la presenza di molteplici alternative terapeutiche a disposizione in questo setting caratterizzate però da efficacia moderata o eccessiva tossicità. Per questo motivo il bisogno terapeutico è considerato moderato.

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO

MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	<input type="radio"/>
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<input type="radio"/>
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<input checked="" type="radio"/>
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<input type="radio"/>
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<input type="radio"/>

Commento: l'endpoint primario dello studio registrativo XXXXX (.....) rappresenta un esito surrogato. La maggiore efficacia del farmaco su tale endpoint è stata inoltre dimostrata solo in una sottopopolazione di pazienti e non sono stati osservati effetti sulla qualità della vita.

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO

MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). O Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. O Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

Il trial clinico registrativo ha confrontato x vs y in pazienti affetti da LLC non pretrattata non candidabili ad immunochemioterapia (FCR). I risultati mostrano un significativo vantaggio in termini di PFS e un iniziale beneficio in termini di OS (analisi largamente immatura) con ix. Lo studio presenta due criticità: 1) il comparatore (y), pur se accettabile al momento di iniziare lo studio, non rappresenta più il gold-standard nella popolazione in esame. Sono infatti attualmente autorizzati regimi di combinazioni con clorambucile (p.e. clorambucil + obinutuzumab, + rituximab o + ofatumumab) che ne potenziano l'efficacia. 2) il trial registrativo ha arruolato pazienti non pretrattati con età >65 anni e almeno una comorbidità o pazienti >70 anni, ovvero pazienti non candidabili ad una terapia con regimi immunochemioterapici contenenti fludarabina. Non esistono dati con x in pazienti "fit". Per superare queste criticità, e supportare l'ampia indicazione concessa la Ditta ha fornito in aggiunta i risultati di una metanalisi in cui x è stato valutato in confronto con i regimi terapeutici attualmente disponibili. Pur riconoscendo la validità della metodologia (NMA) per effettuare confronti indiretti tra multipli studi con comparatori comuni e che le stime puntuali degli outcome riportati sono tendenzialmente a favore di x, si osserva che rimangono i limiti di un confronto indiretto con dati storici. Si evidenzia inoltre come gli intervalli di confidenza riportati siano spesso ampi e, nel caso delle combinazioni obinotuzumab + clorambucil e bendamustina + rituximab includano l'unità sia nell'analisi di OS che di PFS. In conclusione, si riconosce che x rappresenti una efficace alternativa terapeutica nella popolazione di pazienti in esame, ma si ritiene che la maggiore efficacia o tollerabilità del farmaco rispetto ad alcune delle combinazioni immunochemioterapiche attualmente disponibili in questo setting non siano state dimostrate con ragionevole certezza. Per tale motivo si ritiene che, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, il valore terapeutico aggiunto di x debba essere considerato moderato.

QUALITA' DELLE PROVE

Valutazione della qualità							Sintesi dei risultati				
N ₂ dei partecipanti (studies) Follow-up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
Progression free survival (espresso come eventi di progressione, definito come progressione radiografica (criteri RECIST 1.1) o decesso (follow up: mediana 23 mesi; valutato con: pazienti che hanno l'evento di progressione (=peggioramento radiografico o decesso))^a											
666 (1 RCT) ^b	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	137/222 (61.7%)	194/444 (43.7%)	HR 0.58 (0.46 a 0.72)		19 meno per 100 (26 meno a 12 meno)
Progression free survival (follow up: mediana 23 mesi; valutato con: tempo all'evento "progressione" (=peggioramento radiografico o decesso))											
666 (1 RCT) ^b	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	222	444	-	La media progression free survival era 14.5 mesi ^d	median 10.3 mesi maggiore (0 a 0)
sopravvivenza globale - non riportato^e											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
risposte obiettive confermate (= risposta completa, risposta parziale) - pazienti con malattia misurabile secondo criteri RECIST 1.1 (follow up: mediana 23 mesi; valutato con: percentuale di pazienti che hanno una risposta obiettiva confermata)											
509 (1 RCT) ^{b,f}	serio	non importante	non importante	non importante	nessuno	⊕⊕⊕○ MODERATA	76/171 (44.4%) ^f	187/338 (55.3%) ^f	OR 1.55 (1.05 a 2.28) ^g	44 per 100 ^f	11 più per 100 (1 più a 20 più) ^g
risposte obiettive confermate (= risposta completa, risposta parziale) - tutte le pazienti randomizzate (follow up: mediana 23 mesi; valutato con: percentuale di pazienti che hanno una risposta obiettiva confermata)											

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Per questa indicazione, l' innovatività può/non può essere attribuita a XXXX, in considerazione del
1) bisogno terapeutico XXX (presenza/assenza di alternative terapeutiche, ma)
2) valore terapeutico aggiunto XXX (vantaggio dimostrato su endpoint.....)
3) qualità delle evidenze XXX (trial clinico randomizzato in doppio cieco con/senza downgrading, oppure studio osservazionale con/senza upgrading e downgrading)).

Alcuni commenti

I criteri non tengono conto dei costi e, in generale, dell'impatto economico dei farmaci.

VERO

Nell'applicazione dei criteri, e quindi nella formulazione del giudizio finale, c'è una componente discrezionale.

VERO

Dal momento che un farmaco è stato ammesso alla commercializzazione, la qualità delle prove deve considerarsi alta per definizione.

FALSO

- * L'AIFA si è pronunciata appoggiandosi a tre criteri essenziali: la significatività del beneficio apportato, la severità della patologia trattata, la qualità delle evidenze.
- * Come detto, l'approccio è coerente con quello utilizzato da EMA in fase di autorizzazione; ma, a ben vedere, **l'autorizzazione (che è materia essenzialmente sovranazionale) e la rimborsabilità (evidentemente aspetto nazionale) appaiono processi non sovrapponibili.**
- * Il primo si fonda sulla valutazione essenziale di sicurezza e efficacia; il secondo non può prescindere da aspetti di costo-efficacia e di sostenibilità.



industry corner: early drug development

**Access to innovative oncology medicines
in Europe**

Annals of Oncology 27: 353–356, 2016
doi:10.1093/annonc/mdv547
Published online 16 November 2015



Risk-benefit



Although the marketing authorisation is granted on a European level by the European Commission, **the decision on the pricing, reimbursement and funding for those medicines is taken independently in every single European country due to different operating health care systems.**

Relative (comparative) efficacy/effectiveness and safety, cost-effectiveness etc.

The problem

- * Designing a study suitable for regulatory approval might not always translate into data suitable for reimbursement decisions, creating an evidence gap between the regulatory and reimbursement submission.

Un problema legato specificamente all'innovatività

- * Per farmaci destinati al trattamento di malattie con elevato medical need, c'è un forte disallineamento tra le aspettative delle Aziende e l'esito del processo valutativo.

Iniziativa volte a favorire l'accesso ai farmaci attraverso una semplificazione del processo di sviluppo

Table 2 Comparison of existing, new, and emerging reimbursement access pathways/facilitators

Pathway/tool	Jurisdiction (year of Introduction)	Status	Purpose	Assessment basis	Mechanism for accelerated access	Other elements
CMA	EU (2005)	Existing	Seriously debilitating and life-threatening conditions, medicinal product for emergency use, or orphan medicinal products; must address unmet medical need	Noncomprehensive data with little likelihood that there will be timely collection of additional data after the authorization	Shortened development time	Authorized for 1 year with option to renew as long as benefit–risk profile remains positive. Typically, there are postauthorization conditions in relation to the collection of the outstanding data that must be met. A Periodic Safety Update Report is required at 6-month intervals. Authorization is expected to be temporary and to be converted to normal authorization with data confirming a positive risk–benefit profile
Approval under exceptional circumstances	EU (1993)	Existing	Medicines with urgent public health need	Noncomprehensive nonclinical and clinical data with little likelihood that it will ever be collected	Shortened development time	Postauthorization data collection, which usually includes an identified program of studies, the results of which form the basis of an annual reassessment of the benefit–risk profile
Adaptive licensing/ MAPPs	EU/US/ Canada/ Singapore	Emerging (2012 PCAST report supported conduct of pilot projects; 2014 EMA announcement of initiation of pilot projects)	Initially, medicines to treat an unmet medical need for a serious condition; to be applied more broadly with experience and strengthening of post–initial authorization systems for monitoring medicine utilization and experience	Clinical safety, efficacy, relative effectiveness, and cost-effectiveness data, as appropriate, collected across the life cycle of the medicine and submitted for successive regulatory and reimbursement assessments and decisions	Shortened development cycle, and shortened regulator and payer/HTA review times due to early alignment of stakeholder requirements, better focused data, and better informed decision making at various stages of development	Multistakeholder participation required. Enhanced monitoring of drug safety and drug utilization controls required after initial authorization

Conditional marketing authorisation

The European Medicines Agency (EMA) supports the development of medicines that address unmet medical needs of patients. In the interest of public health, applicants may be granted a conditional marketing authorisation for such medicines where the benefit of immediate availability outweighs the risk of less comprehensive data than normally required.

Medicines are eligible if they belong to **at least one of these categories:**

- aimed at treating, preventing or diagnosing seriously debilitating or life-threatening diseases;
- intended for use in emergency situations;
- designated as [orphan medicines](#).

Conditional marketing authorisations may be granted if **all the following requirements** are met:

- the benefit-risk balance of the product is positive;
- it is likely that the applicant will be able to provide comprehensive data;
- unmet medical needs will be fulfilled;
- the benefit to public health of the medicinal product's immediate availability on the market outweighs the risks due to need for further data.

Authorization under exceptional circumstances



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- * Directive 2001/83/EC states that when the applicant can show that he is **unable to provide comprehensive data on the efficacy and safety under normal conditions of use**, because:
 - * – The indications for which the product in question is intended are encountered so rarely that the applicant cannot reasonably be expected to provide comprehensive evidence, or
 - * – In the present state of scientific knowledge, comprehensive information cannot be provided, or
 - * – It would be contrary to generally accepted principles of medical ethics to collect such information,

a marketing authorisation may be granted subject to certain specific obligations.

Fast Track



U.S. Department of Health and Human Services



U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

Fast track is a process designed to facilitate the development, and expedite the review of drugs to treat serious conditions and fill an unmet medical need. The purpose is to get important new drugs to the patient earlier.

The request of *Fast Track* designation can be initiated **at any time** during the drug development process.

Breakthrough Therapy



U.S. Department of Health and Human Services



U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

Breakthrough Therapy designation is a process designed to expedite the development and review of drugs that are **intended to treat a serious condition and preliminary clinical evidence indicates that the drug may demonstrate substantial improvement** over available therapy on a clinically significant endpoint(s).

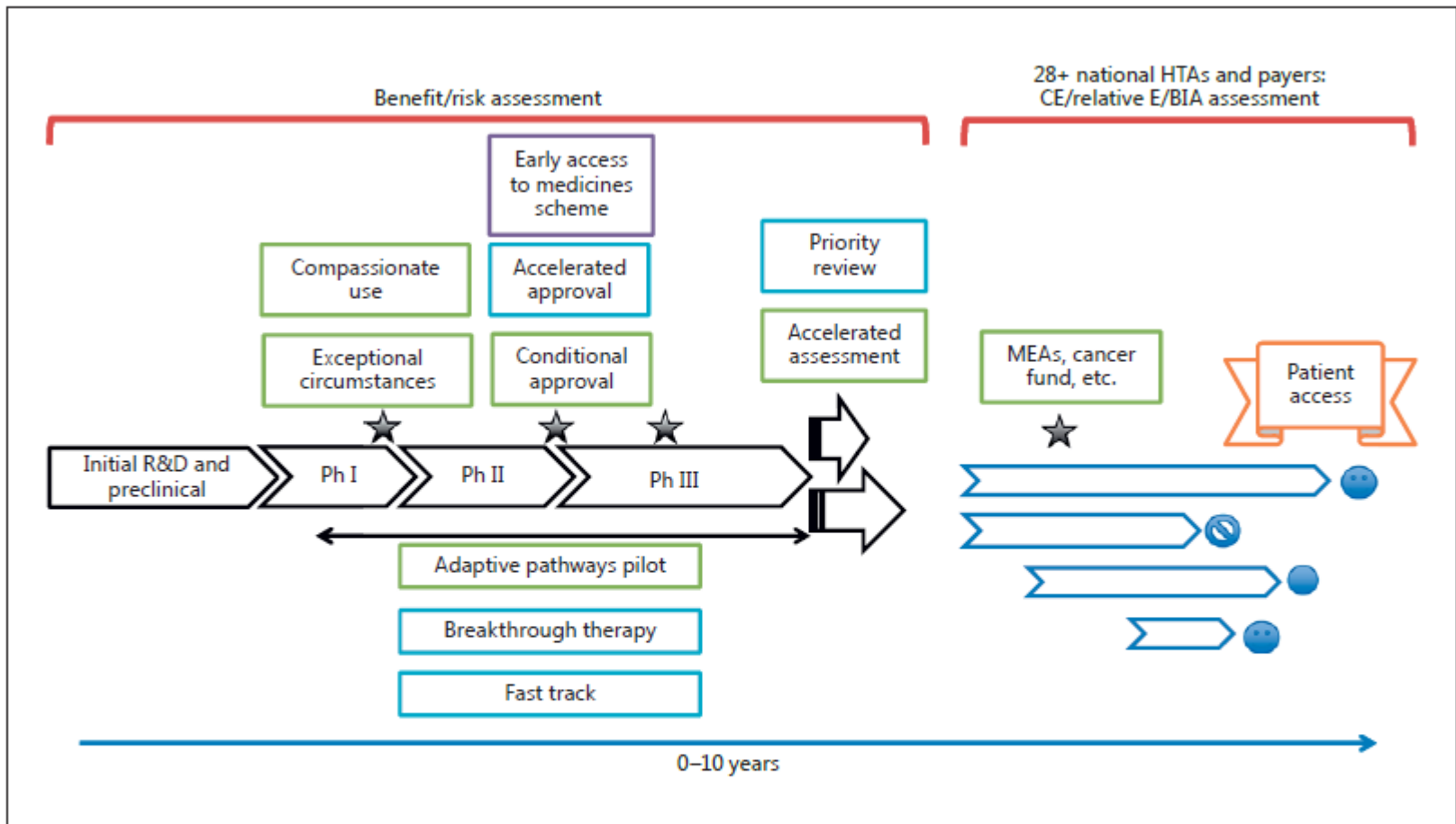


Fig. 1. Available regulatory tools for early dialogue and early patient access placed on the current drug development phases from initial R&D to the market. Green and purple boxes are for available programs in the EU and blue boxes are for available programs in

the USA. Modified from [3]. BIA = Budget impact analysis; CE = cost effectiveness; MEAs = managed entry agreements; Ph = clinical trial phase; R&D = research and development; Relative E = relative effectiveness.



Challenges for Relative Effectiveness Assessment and Early Access of Cancer Immunotherapies in Europe

Mira Pavlovic^{1,2*}

¹Medicines Development and Training Services, Paris, France, ²Department of Dermatology, Tenon Hospital, Paris, France

- * Outcome data requested by health technology assessment (HTA) bodies in Europe to support reimbursement of an anticancer drug are based on **final endpoints** coming from **completed comparative phase 3 trials; overall survival improvement is the preferred criterion** for the demonstration of the patient benefit in this field.
- * Recent regulatory initiatives to support accelerated clinical development and approval of innovative cancer immunotherapies based on **non-final endpoints, represent a great challenge for HTA bodies and decision makers.**

Conclusioni

La valorizzazione dell'innovatività terapeutica:

- **determina una maggiore rapidità ed equità nell'accesso alle cure**
- **incentiva lo sviluppo di farmaci sempre più efficaci e sicuri**
- **contrasta il circolo vizioso «alti costi per offrire piccoli benefici»**

L'attuale modello di valutazione dell'innovatività prevede la dimostrazione di un beneficio terapeutico aggiunto tramite prove robuste (dimostrazione di un vantaggio su end point clinici in trial disegnati in maniera metodologicamente corretta e vs un comparatore adeguato).

Tale modello non consente, nella maggior parte dei casi, di riconoscere l'innovatività ai farmaci registrati con procedure accelerate in considerazione del forte medical need.

Il disallineamento tra le aspettative delle Aziende e l'esito del processo valutativo è un fenomeno importante che richiede una riflessione congiunta.

Grazie per la vostra attenzione

patrizia.popoli@iss.it