



Prossimità e organizzazione delle cure: la medicina generale di domani tra demografia e cronicità

Lo strumento dei *real world data*
nel processo autorizzativo
(e valutativo) dei farmaci

Patrizia Popoli

76° CONGRESSO
NAZIONALE

7-12 ottobre 2019
Tanka Village - Villasimius (CA)

FIMMG[®]
Federazione Italiana Medici di Famiglia

Meds[®]
SOCIETÀ SCIENTIFICA DEI MEDICI

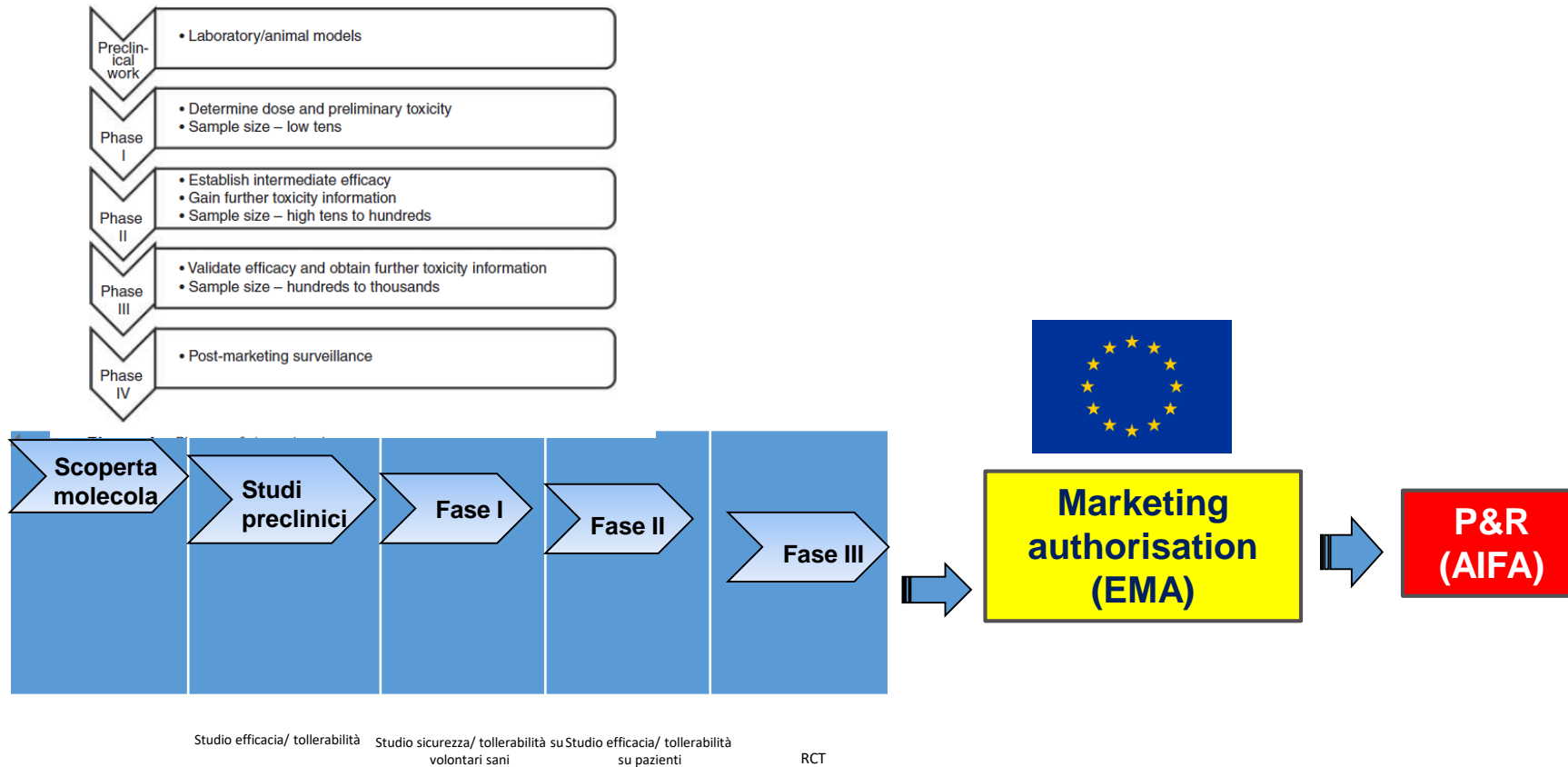
Dichiarazione

I contenuti di questa presentazione sono espressi a titolo personale, non sono stati condivisi con l'Agenzia Italiana del Farmaco e non ne riflettono necessariamente la posizione.



I. Sviluppo e valutazione dei farmaci

II PROCESSO DI SVILUPPO DEI FARMACI



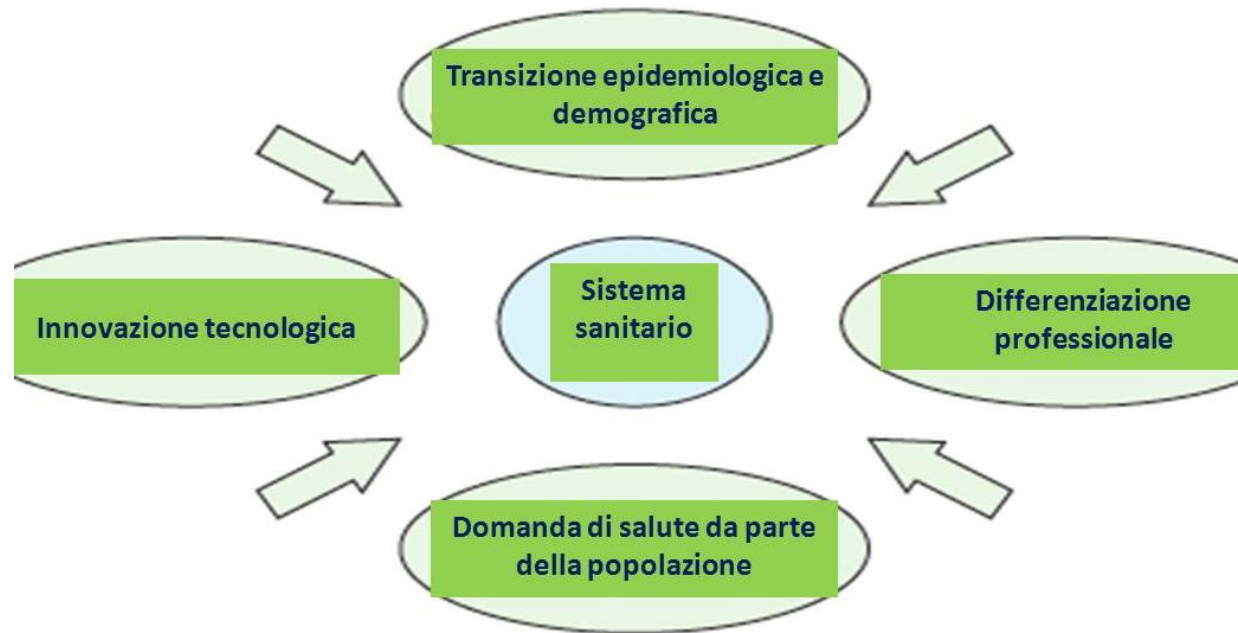


Il nostro compito

- The overall goal of the regulating stakeholders, namely regulatory agencies, payers, and HTA bodies, is **to efficiently manage the translation of new scientific findings into medicines that meet current standards of safety and efficacy, are available to patient earlier than in the past, and are affordable**



Il momento attuale

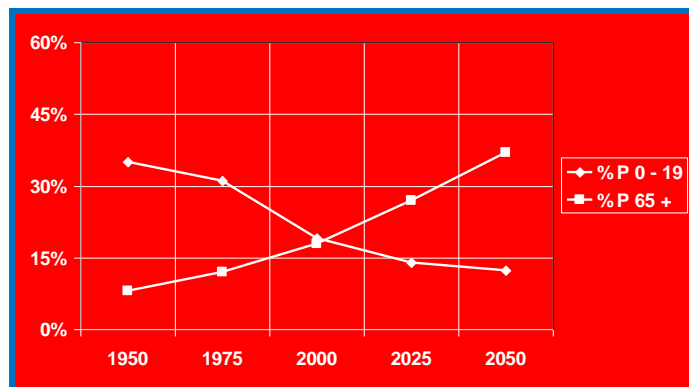




70s



2017

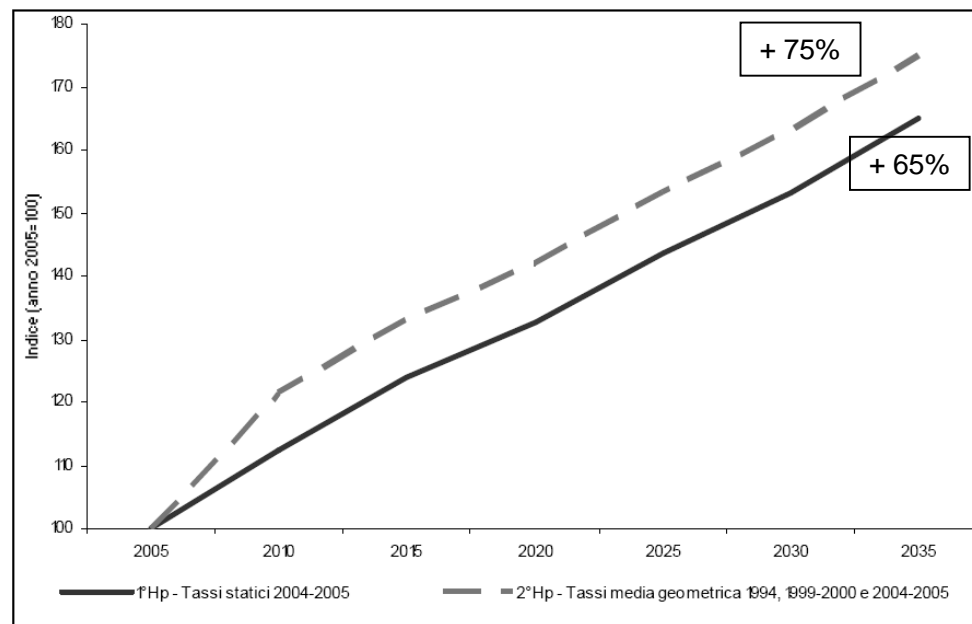


EPIDEMIOLOGIA I “NUOVI” PAZIENTI



Disabili

Proiezione del tasso di disabilità secondo le varie ipotesi
Anno 2005-2035 (numeri indice anno base=2005)



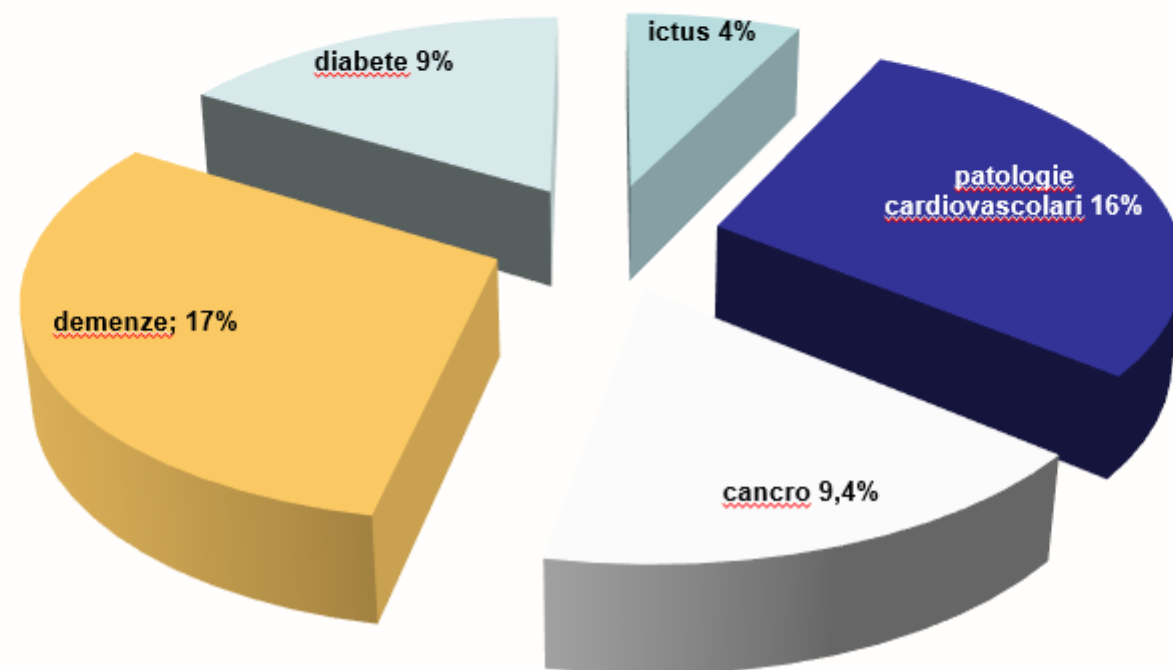
ISTAT 2009



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

Patologie croniche ed impatto economico

E' stato stimato che la spesa relativa alle più comuni condizioni croniche in Europa ammonta a più di 1.000 miliardi di euro l'anno. Entro la metà del secolo si prevede che la spesa raggiungerà i 6.000 miliardi di euro.



La «domanda», quindi, è in costante crescita

Il Rinascimento della ricerca

- Gli importanti progressi medico-scientifici raggiunti negli ultimi anni, grazie all' aumento delle conoscenze e alla costante evoluzione tecnologica hanno reso disponibili molti nuovi farmaci per il trattamento di patologie gravi ed invalidanti.





FNOMCeO

Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri

RICERCA ANAGRAFICA / FEDERAZIONE / LEGISLAZIONE / ORDINI PROVINCIALI / ESTERI /

Farmaci: il rinascimento della ricerca

2015

2016

2016

Assemblea Farindustria: l'Italia è parte del nuovo Rinascimento della Ricerca, ma si può (e deve) fare di più



Il Farmaco biotech
nel Rinascimento
della Ricerca

Giovedì, 29 settembre

ROMA
Palazzo Wedekind
Piazza Colonna, 366

11.00
INTRODUZIONE E MODERAZIONE
Maria Concetta MATTEI, Giornalista Rai

11.15
IL BIOTECH PER LA VITA: IMPRESE DEL FARMACO E NUOVE CURE
Eugenio ARINGHIERI, Presidente Gruppo Biotecnologie Farindustria

11.30
IL NETWORK DELLA RICERCA IN ITALIA
Filippo BELARDELLI, Vice Presidente Cluster Alisei
Paola GARIBOTTI, Head of Country Development Plans Unicredit
Silvano SPINELLI, Presidente BioelocITA srl

IL SETTORE DEL FARMACO BIOTECH: PIÙ SALUTE E CRESCITA
Laura BIANCONI, Presidente Gruppo Area Popolare (NCD-UDC) Senato della Repubblica
Maurizio GASPARRI, Vice Presidente Senato della Repubblica
Federico GELLI, Responsabile Sanità Nazionale del Partito Democratico
Marco IEZZI, Economista
Fabrizio LANDI, Presidente Toscana Life Sciences
Massimo SCACCABAROZZI, Presidente Farindustria

Al termine è previsto un light lunch

Durante l'evento, sarà distribuita la nuova edizione del
Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia 2016

RSVP: areagruppi@farindustria.it
Tel. +39.06.67580270

2017



Il sindacato
dei giornalisti
italiani

FORMAZIONE | 19 Mag 2017

CONDIVIDI:



'Il Rinascimento della ricerca per nuove opportunità di cura', giovedì 25 maggio corso di formazione in Fnsi

76° CONGRESSO NAZIONALE
22/10/2019





EROOM'S LAW MOORE'S LAW

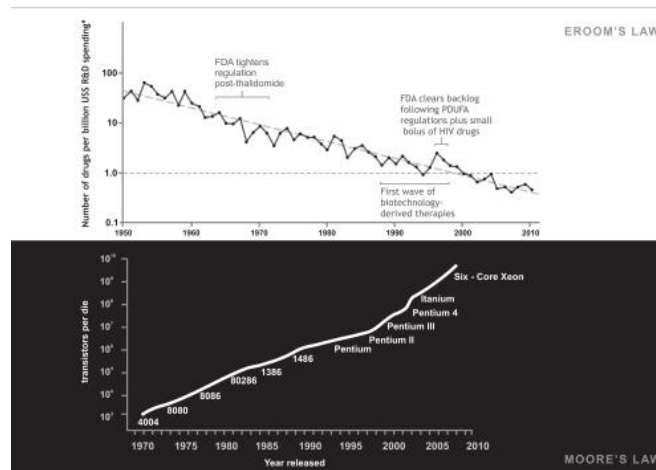
Moore's law: the number of transistors that can be placed inexpensively on integrated circuits doubles every 18 months to two years.

Eroom's law: the number of new drugs approved per billion US dollars spent on R&D has halved roughly every nine years since 1950.

Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency

Jack W. Scannell, Alex Blanckley, Helen Boldon & Brian Warrington

Nature Reviews Drug Discovery 11, 191-200 (March 2012)





Measuring the **Value** of Prescription Drugs

P. J. Neumann, and J.T. Cohen
NEJM 373;27 (2015)

- **Setting prices to reflect research, development, and production costs for drug firms, might be not the best strategy.**
- **By instead focusing on a drug's benefits, value-based approaches can encourage firms to produce more of what people want — products that improve health — and thereby further stimulate innovation.**




Measuring the Value of Prescription Drugs

P. J. Neumann, and J.T. Cohen
NEJM 373;27 (2015)

Consider the purchase of an automobile...

Consumers don't ask dealers about a car's manufacturing costs.

Instead, they decide whether to buy a particular car by **comparing its price and features to those of other vehicles, in the process spurring companies to develop ever better alternatives.**



Siamo veramente in grado di misurare il valore dei nuovi farmaci al momento dell'ingresso sul mercato?



industry corner: early drug development



Risk-benefit

Access to innovative oncology medicines in Europe

s
a
r

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



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.**

Iniziativa volte a favorire l'accesso ai farmaci destinati al trattamento di malattie ad elevato medical need 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	<u>Noncomprehensive data with little likelihood</u> 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	<u>Noncomprehensive nonclinical and clinical data</u> 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

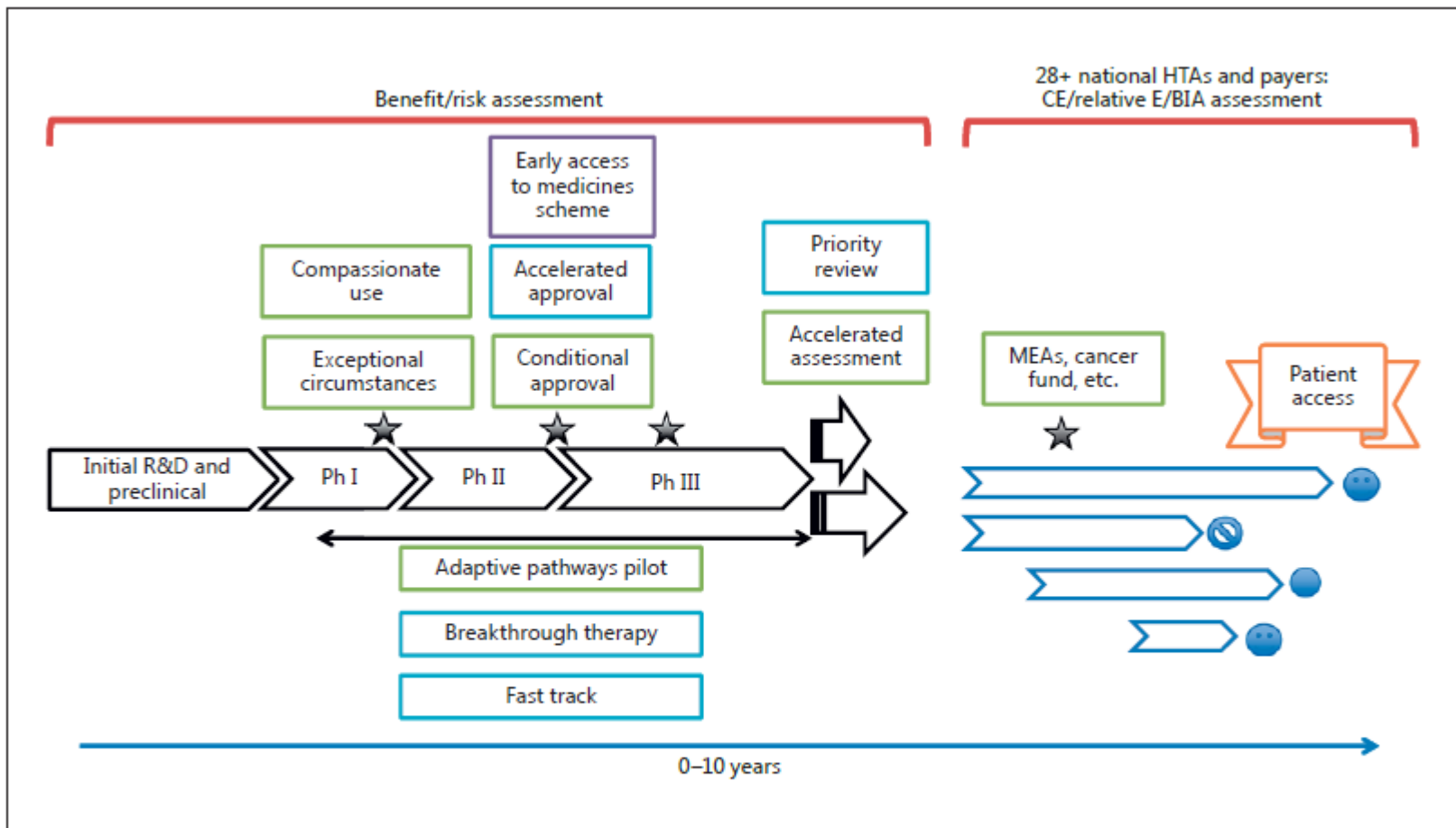


Fig. 1. Available regulatory tools for early dialogue and early patient access placed on the current drug development phases from initial R&D to the market. Green and purple boxes are for available programs in the EU and blue boxes are for available programs in

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.



Randomized clinical trials (RCTs) provide the highest level of evidence to establish the efficacy of the intervention being studied, but have some disadvantages

Vol. 224, No. 1, January 2017

Table 1. Advantages and Disadvantages of Randomized Clinical Trial Evidence

Advantage	Disadvantage
Complete	Slow, costly to obtain
Accurate	Applies only to population studied
Unbiased	Uninformative for older, sicker patients seen in practice
Specified intervention	Control group may not reflect contemporary practice
Standardized outcomes measures	
Reflects “what can work”	



Furthermore...

In view of the enormous heterogeneity of cancer and the complex and multidisciplinary nature of cancer care, **it is simply no longer possible to learn everything that remains to be learned about cancer care from prospective clinical trials.** There are simply not enough patients, time, or money to examine every open question in cancer care with clinical trials.



II. Possibile ruolo di RWE?



Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report

Louis P. Garrison Jr., PhD (cochair),¹ Peter J. Neumann, ScD (cochair),² Pennifer Erickson, PhD,³
Deborah Marshall, PhD,⁴ C. Daniel Mullins, PhD⁵

¹University of Washington, Seattle, WA, USA; ²Tufts-New England Medical Center, Boston, MA, USA; ³O.L.G.A., State College, PA, USA;
⁴i3Innovus, Burlington, ON, Canada; ⁵University of Maryland, Baltimore, MD, USA

RW data= **data used for decisionmaking** that are not
collected in conventional randomized controlled trials (RCTs)

Recognizing the importance of RW Data

- While RCTs remain the gold standard for demonstrating clinical efficacy in restricted trial settings, other designs contribute to the evidence base.
- In some situations, RW data may provide clear advantage for understanding outcomes of treatment, for example, for **patients excluded from trials**, patients in actual clinical practice settings (vs. research settings), and patients whose treatment is not determined by trial protocol or practice guidelines



RCT



Real world





Recognizing the limitations of RW Data

- We also recognize important limitations of RW data. For all nonrandomized data, the most significant concern is the **potential for bias**.
- Retrospective or prospective observational or database studies do not meet the **methodological rigor** of RCTs, despite the availability of sophisticated statistical approaches to adjust for selection bias in observational data.
- Observational or database studies may also require **substantial resources**.

Quali fonti?



Primarie:

- Trial clinici pragmatici
- Dati osservazionali da studi di coorte prospettici.

Secondarie:

- Database amministrativi
- Fonti istituzionali (ad es. registri AIFA)
- Fonti non istituzionali (ad es. registri di patologia, network di MMG o pediatri di libera scelta)

Quali regole?



- Ambienti protetti certificati (DataWareHouse Certificato, DWHC)
- Accreditamento
- Comitato di Valutazione Regionale
- Comitato di Valutazione Nazionale
-
-

Con quali obiettivi?

I. Generazione di evidenze che non potrebbero essere acquisite tramite RCT

Verifica di efficacia e sicurezza nelle reali condizioni d'uso (FV, studi osservazionali, database, registri, ecc.)

POST-
MARKE
TING

Supporto agli studi registrativi (ad esempio braccio di controllo «storico» quando un trial randomizzato e controllato non è fattibile)

PRE-
MARKE
TING



Con quali obiettivi?

II. Migliore allocazione delle risorse

Monitoraggio *life-cycle* del valore di un farmaco

Monitoraggio degli effetti dei farmaci sul costo del percorso assistenziale

Superamento della logica dei silos?

Legge di Stabilità 2018

Legge Stabilità 2018 - Comma 408


- Ai fini di un più efficiente utilizzo delle risorse e di una conseguente migliore organizzazione del Servizio sanitario nazionale, **in via sperimentale per il triennio 2018-2020**, il Ministero della salute, di concerto con il Ministero dell'economia e delle finanze, **avvia un monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sul costo del percorso terapeutico assistenziale complessivo**. Il monitoraggio, **senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica**, è effettuato per il tramite del Comitato paritetico permanente per la verifica dell'erogazione dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'intesa Stato-regioni del 23 marzo 2005, pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 105 del 7 maggio 2005, **su una o più aree terapeutiche ed è svolto sulla base dei dati di real world evidence e delle informazioni ricavate dai registri dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sottoposti al monitoraggio dell'AIFA** ai sensi dell'articolo 15, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135.

Legge Stabilità 2018-Comma 409

- L'esito del monitoraggio di cui al comma 408, ferma restando la cornice finanziaria vigente per il Servizio sanitario nazionale, **è funzionale alla migliore allocazione delle risorse programmate per il Servizio sanitario nazionale, ivi ricomprendendo la valutazione della congruità dei fondi per i farmaci innovativi e per i farmaci innovativi oncologici di cui all'articolo 1, commi 400 e 401, della legge 11 dicembre 2016, n. 232.**

Legge n. 190/2014, l'articolo 1

- comma 596 prevede che **il Comitato Lea sia chiamato a monitorare, a decorrere dal 2015, gli effetti di contenimento della spesa sanitaria territoriale ed ospedaliera dovuti alla diffusione dei medicinali innovativi e al conseguente minore ricorso da parte degli assistiti ai protocolli terapeutici e alle cure erogate prima della predetta diffusione dei medicinali innovativi medesimi.**



Le base concettuale per lo sviluppo di un modello per il monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi e farmaci innovativi oncologici sul costo del percorso terapeutico assistenziale complessivo

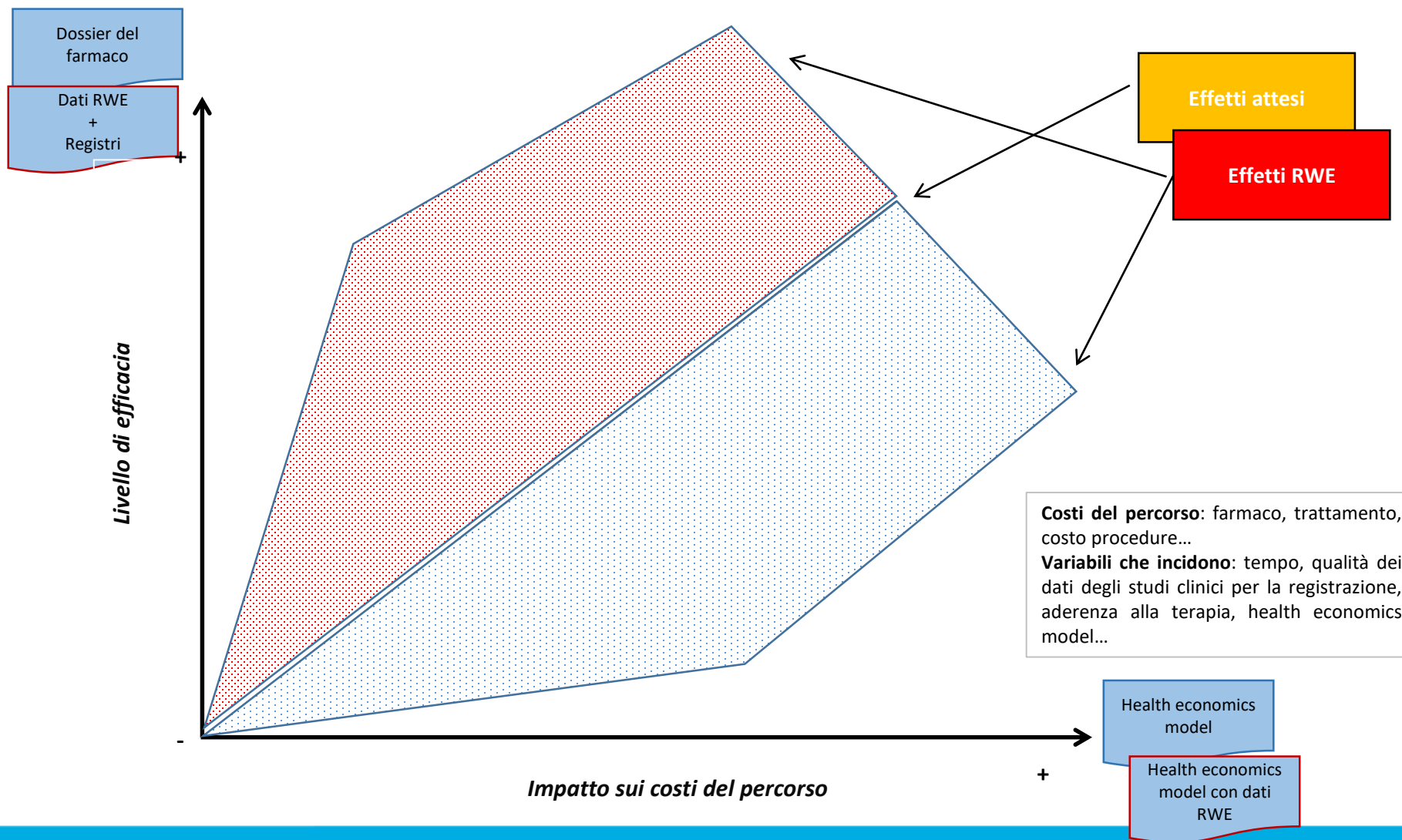
Le ipotesi alla base del metodo

- Al momento dell'entrata in commercio di un nuovo farmaco i dati provenienti dagli studi registrativi consentono di definire uno scenario atteso degli effetti di quel farmaco sul paziente e sul sistema sanitario
 - **Effetti attesi**
- La verifica post-introduzione su dati reali consente di confermare o meno gli effetti attesi sul paziente e sul sistema sanitario
 - **Effetti RWE**

Per concessione del Dott. Marco Marchetti, Direttore Centro Nazionale per l'Health Technology Assessment (HTA) dell'ISS



Un modello per il monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi e farmaci innovativi oncologici sul costo del percorso terapeutico assistenziale complessivo



Quale ruolo per la medicina generale?

Posizione privilegiata dei medici di base
nella produzione di dati sulla salute dei propri
pazienti:

- Visione olistica
- Monitoraggio degli effetti a lungo termine (anche per farmaci prescrivibili solo da centri ospedalieri o da specialisti)



Possibili criticità

Carichi di lavoro

Network



Possibili criticità

Carichi di lavoro

Network

Necessità di definire e condividere le regole



The Need for **Good Research Practices** for Collecting and Reporting RW Data

- In terms of data collection, it is important that efforts follow well established research practices.
- These include posing well-defined questions, specifying time frames for the duration of data collection, conducting periodic monitoring to ensure quality and responsiveness to research questions, and limiting sample sizes to the minimum necessary.
- These good practices should also ensure that informed consent and human subject protections are in place.

Quale ruolo, quindi, per la RWE?



Sicuramente non una stampella per *trial*
«zoppicanti»



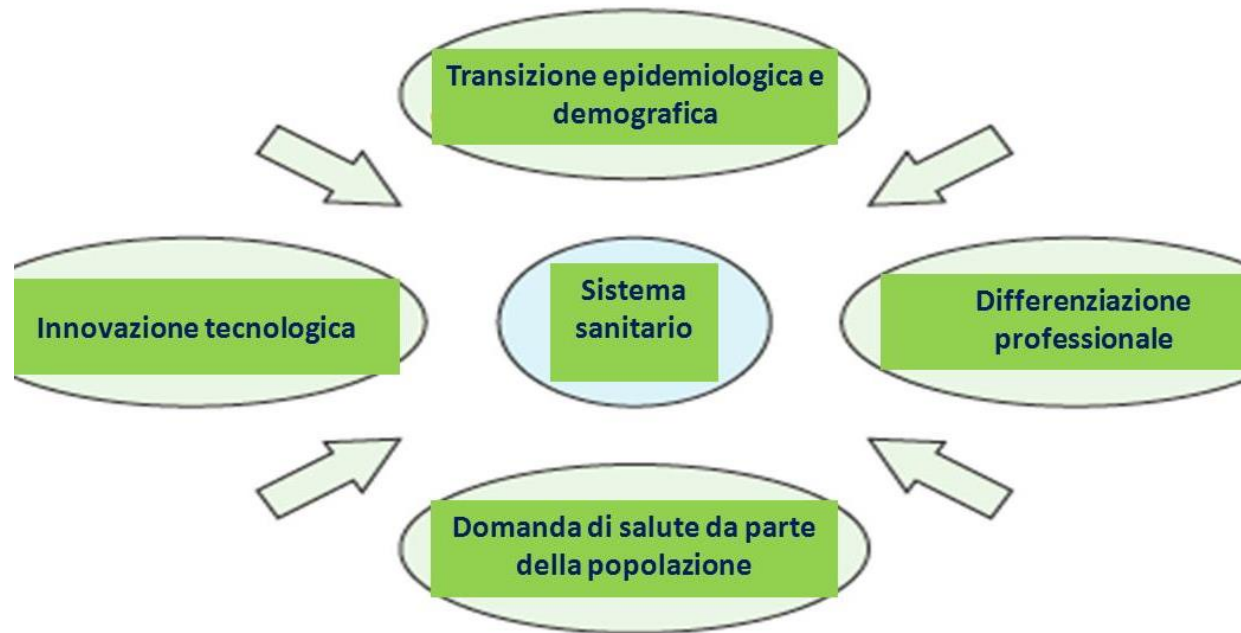
Ma un ulteriore «pezzo» di evidenza



Possibilmente quello che serve a completare il quadro



Il momento attuale



Only Evidence-based decision making can fix it

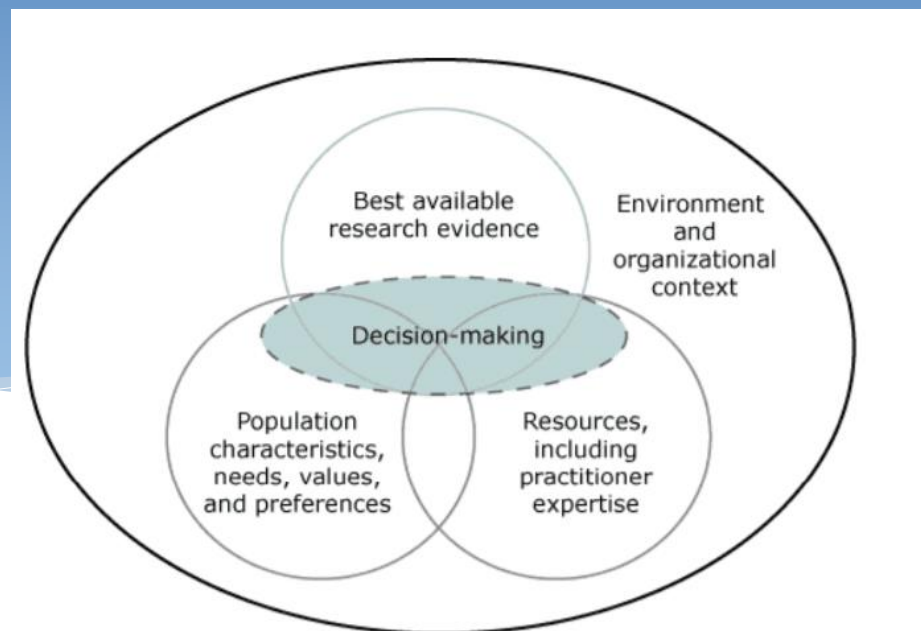


Figure. Domains that influence evidence-based decision making. Source: Satterfield JM et al (2).



Grazie per l'attenzione