

Valutazioni post-registrative della efficacia relativa dei medicinali

Michele Tringali
ASL Pavia
Direzione Generale Salute
Regione Lombardia

Programma di Valutazione delle Tecnologie Sanitarie
Health Technology Assessment - DGR 7856/2008

michele_tringali@regione.lombardia.it [Dichiarazione interessi](#)

Efficacia relativa dei medicinali (e dei dispositivi)

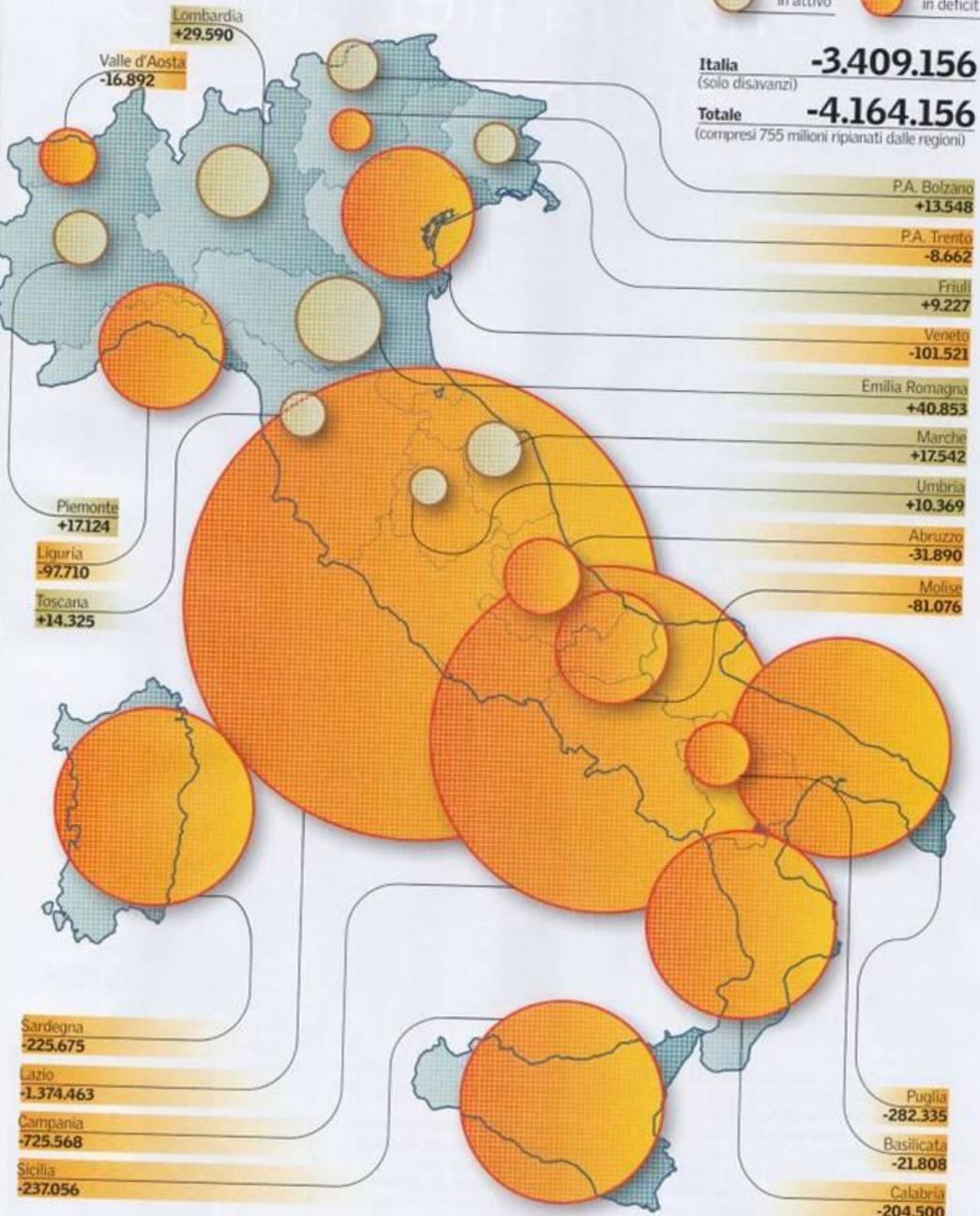
Perché è importante
Cosa è
Cosa non è
Cosa occorre per conoscerla

Efficacia relativa dei medicinali

Perché è importante
Cosa è
Cosa non è
Cosa occorre per conoscerla

Decifit sanitari regionali nel 2009: stime provvisorie

Dati in migliaia di euro



Regione Lombardia

ASL Pavia

**Deficit sanitario:
indicatore globale
di appropriatezza
dell'offerta
(e della domanda)**

Sfida della salute

fare di più

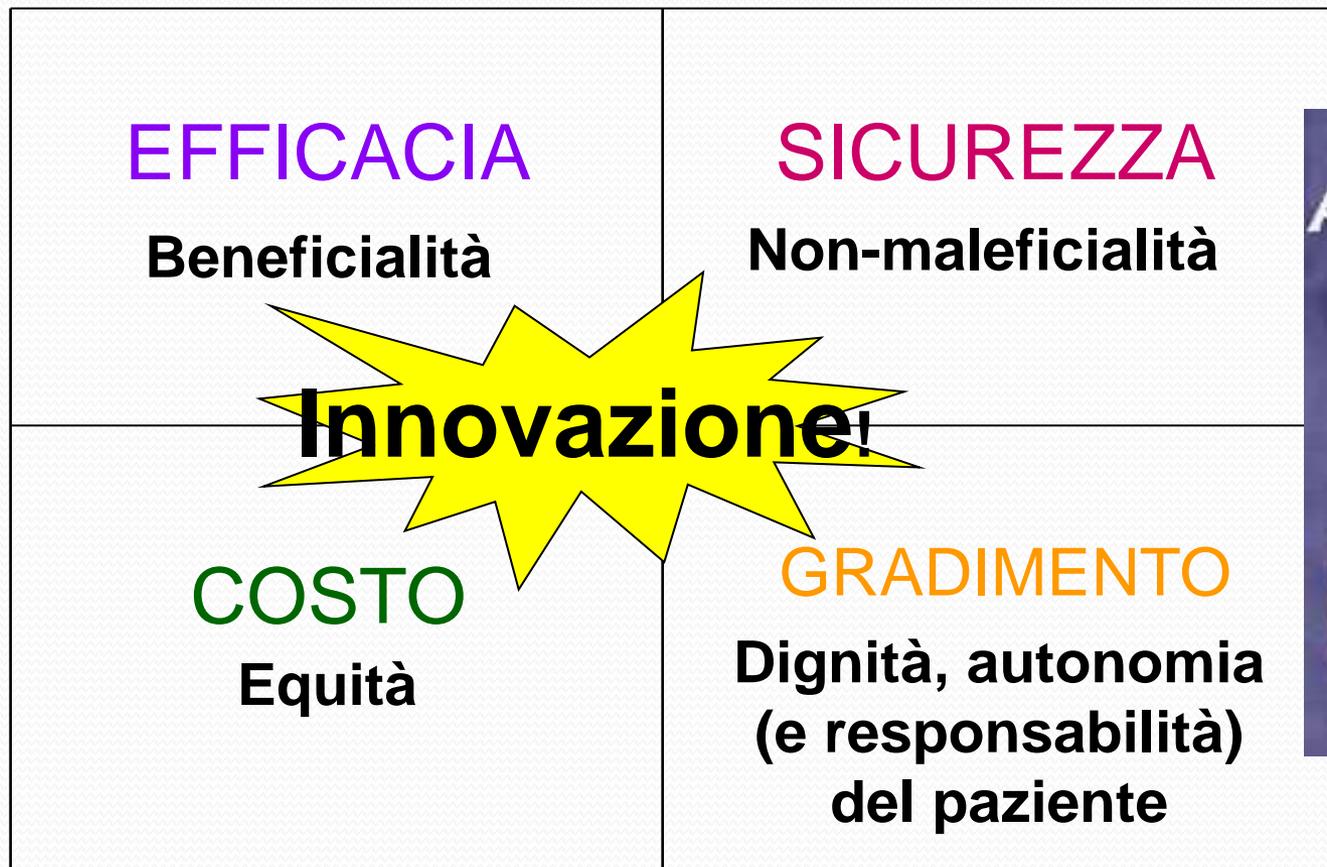


con meno



**DOVE E COME
DISINVESTIRE LE
PRETESE DI VALORE?**

Farmaci innovativi oppure nuovi e costosi?



Barber N. What constitutes good prescribing?

BMJ 1995; 310: 923 - 925.

Efficacia relativa dei medicinali

Perché è importante
Cosa è
Cosa non è
Cosa occorre per conoscerla

Regolamentazione EU

3. The Agency's Drivers for Progress and Change
Demands for more transparency and openness

4. Addressing the Drivers for Progress and Change
Strategic Area 2: Facilitating Access to Medicines
Facilitation of the Relative Effectiveness Assessment

High Level Pharmaceutical Forum della Commissione Europea (2008):

Relative effectiveness can be defined as the extent to which an intervention does **more good than harm** compared to one or more intervention alternatives for achieving the desired results when provided under the **usual circumstances** of health care practice

*Definizioni adottate da **High Level Pharmaceutical Forum** della Commissione Europea (2008):*

Efficacy is the extent to which an intervention does **more good than harm** under **ideal circumstances**

Effectiveness is the extent to which an intervention does **more good than harm** when provided under the **usual circumstances** of health care practice

Relative efficacy can be defined as the extent to which an intervention does **more good than harm**, under **ideal circumstances**, compared to one or more alternative interventions

Relative effectiveness can be defined as the extent to which an intervention does **more good than harm** compared to one or more intervention alternatives for achieving the desired results when provided under the **usual circumstances** of health care practice

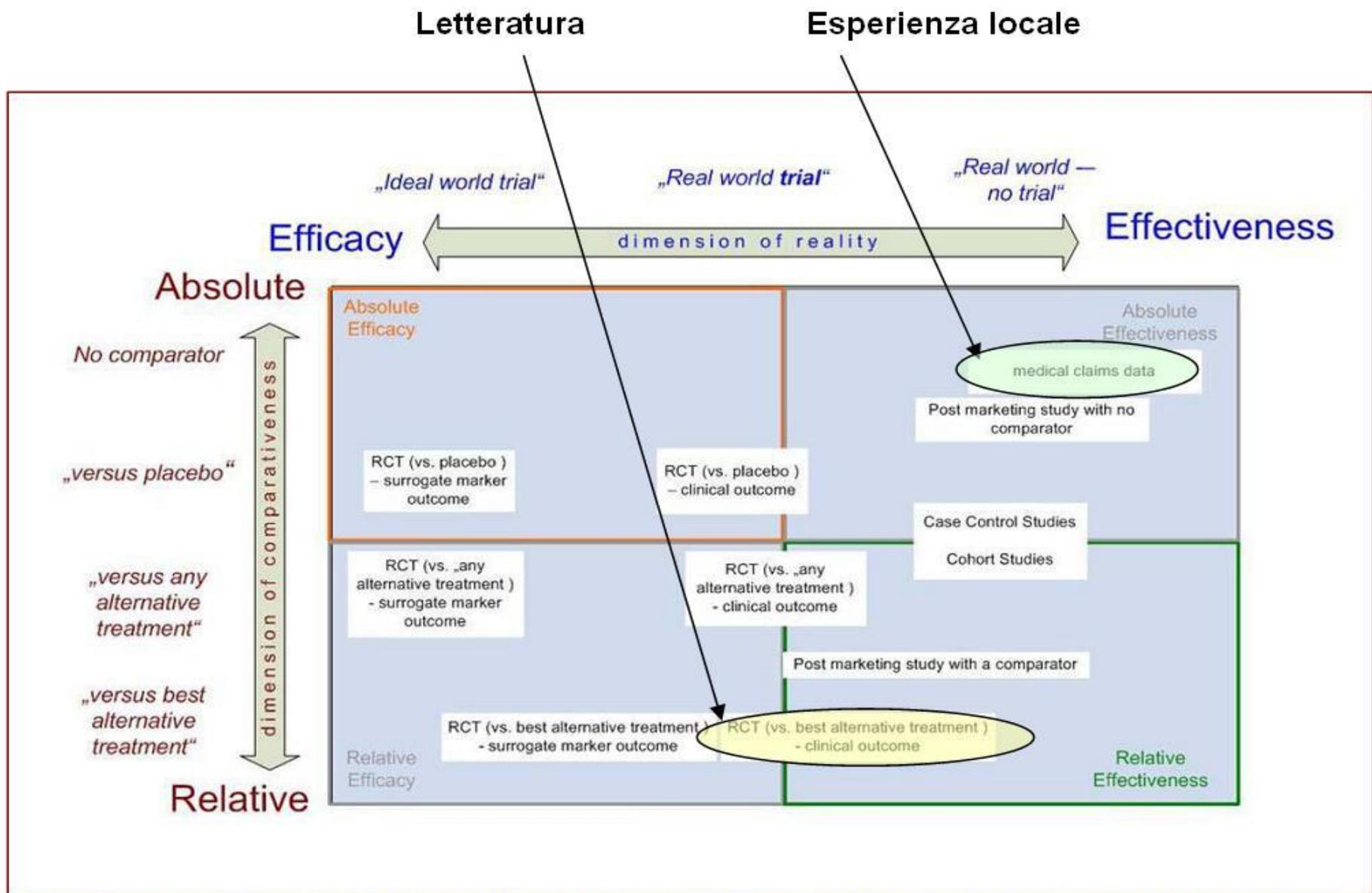


Figura 1: rappresentazione diagrammatica delle documentazioni di efficacia disponibili e auspicabili al fine di supportare l'appropriato uso dei farmaci e di altre tecnologie biomediche. Rielaborato, dal rapporto conclusivo del Pharmaceutical Forum 2005-2008, Commissione Europea (<http://ec.europa.eu/pharmaforum/>)

Definizione di **comparative effectiveness research (CER)** dallo Institute of Medicine degli Stati Uniti (Annals Int Med):

Generation and synthesis of evidence that **compares the benefits and harms of alternative methods** to prevent, diagnose, treat and monitor a clinical condition, or to improve the delivery of care.

The purpose of CER is to assist consumers, clinicians, purchasers, and policy makers to make informed decisions that will improve health care at both the individual and population levels.

Definizione di **valore terapeutico aggiunto** (added therapeutic value) da Bureau Européen des Unions de Consommateurs e EMA Working Group con le organizzazioni dei pazienti:

A new medicinal product can be said to have added therapeutic value if sound clinical data show that it offers patients **better efficacy, and/or better safety and/or simpler administration, than existing alternatives**

EMA

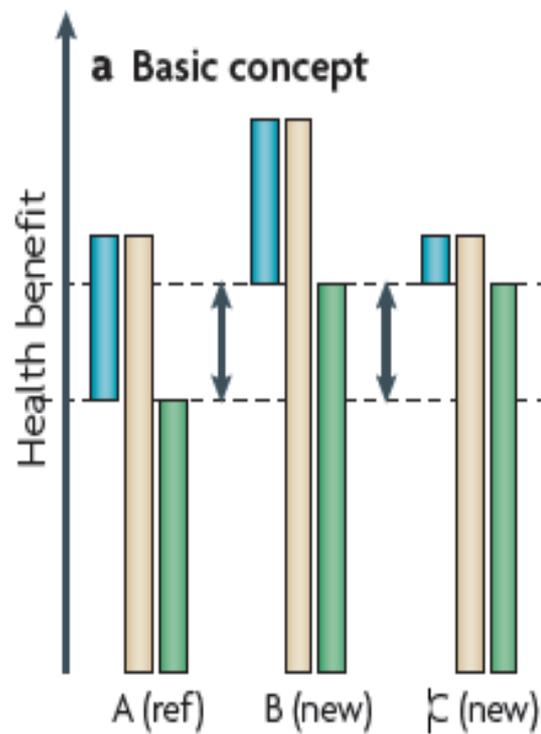
PERSPECTIVES

OUTLOOK

Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers

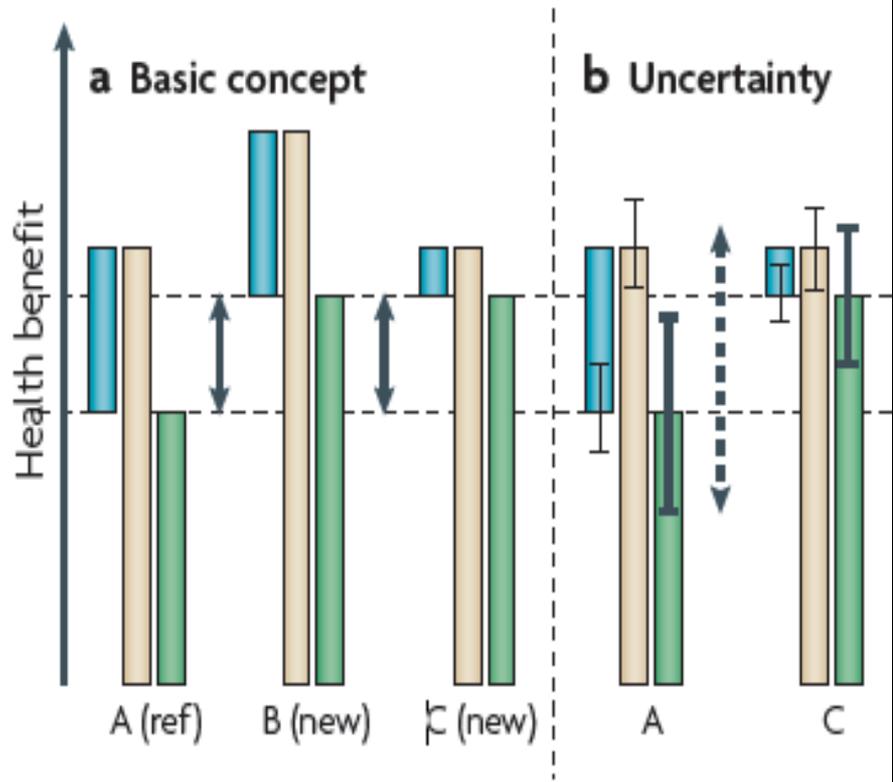
Hans-Georg Eichler e Franz König (EMA) Brigitte Bloechl-Daum (Clinical Pharmacology, Vienna, A) Eric Abadie (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, F) David Barnett e Robert Kilpatrick (Leicester, UK) Steven Pearson (Institute for Clinical and Economic Review, Boston, USA)
Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. [Nature Reviews - Drug Discovery 2010;9:277-291.](#)

Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers



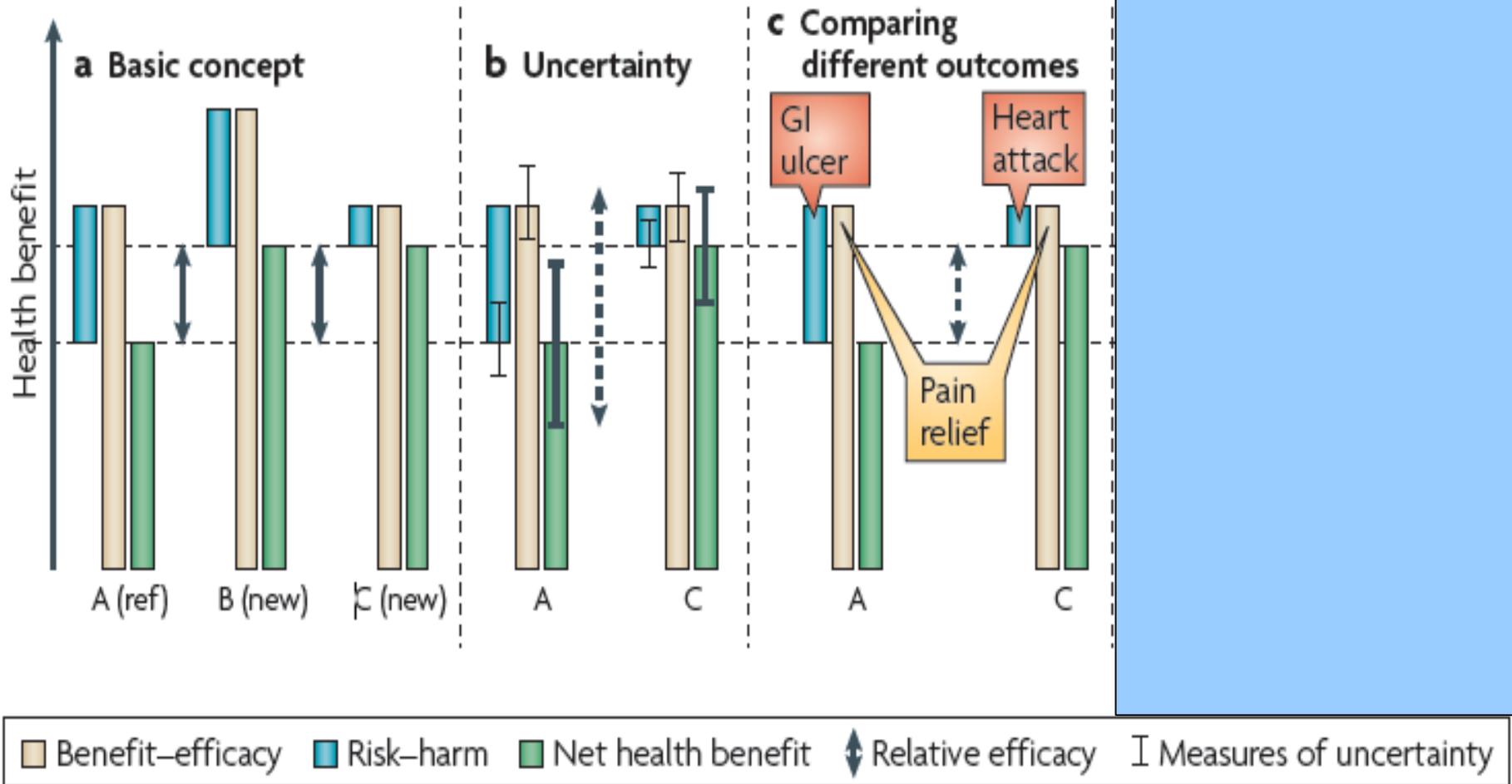
Benefit–efficacy
 Risk–harm
 Net health benefit
 Relative efficacy
 Measures of uncertainty

Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers



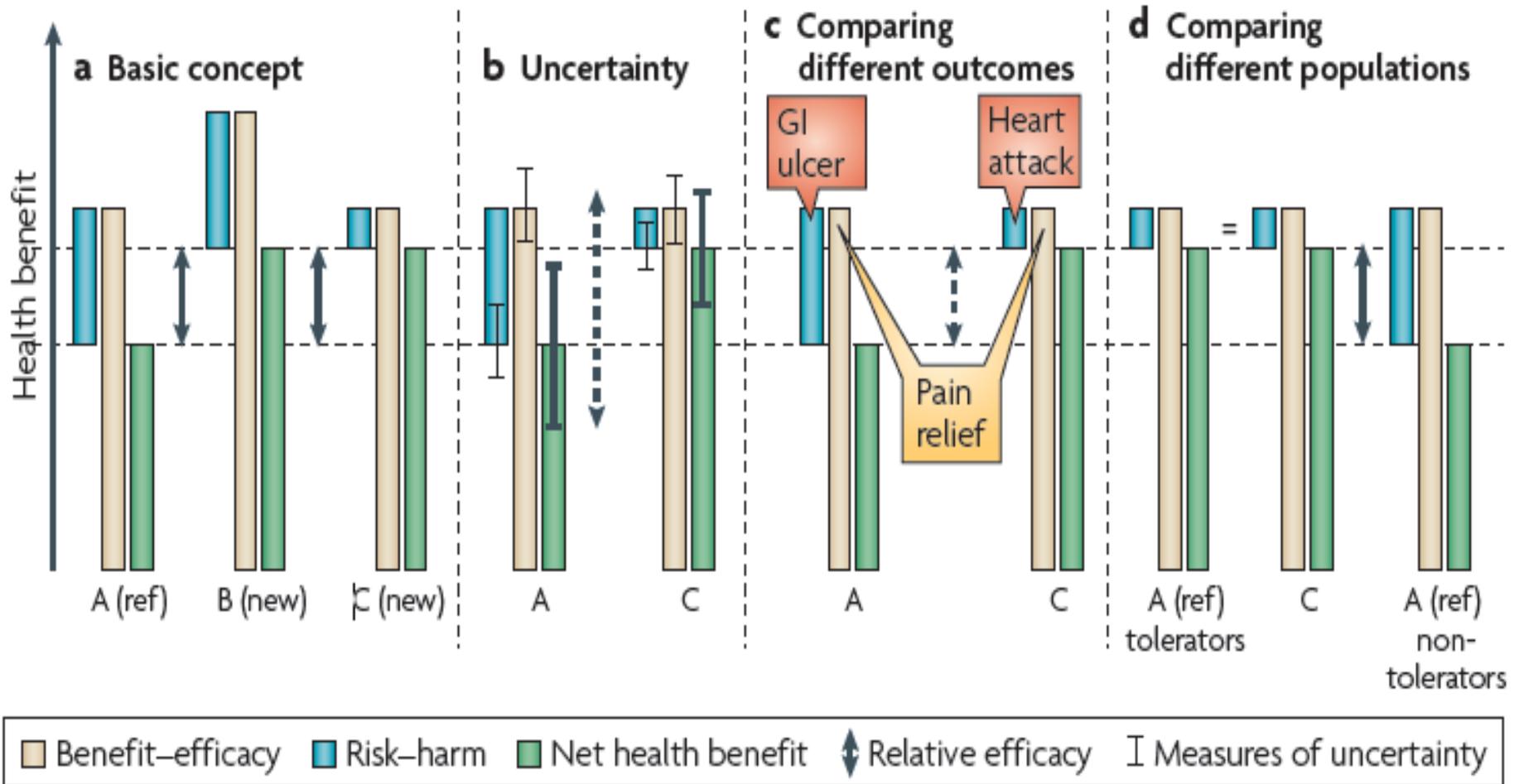
Benefit–efficacy
 Risk–harm
 Net health benefit
 ↕ Relative efficacy
 | Measures of uncertainty

Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers



QALY: guadagno di vita (in anni) ponderato per qualità della vita

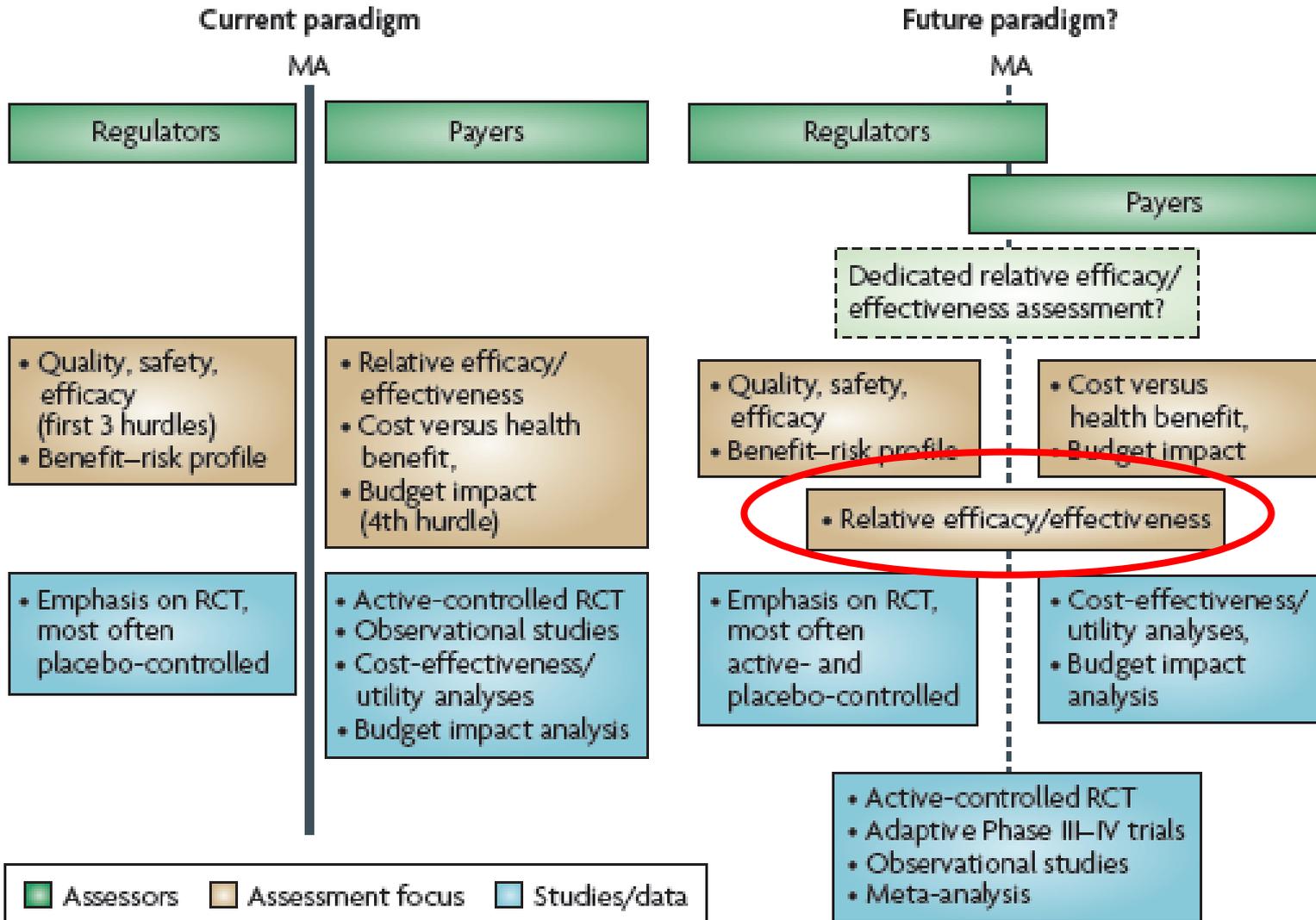
Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers



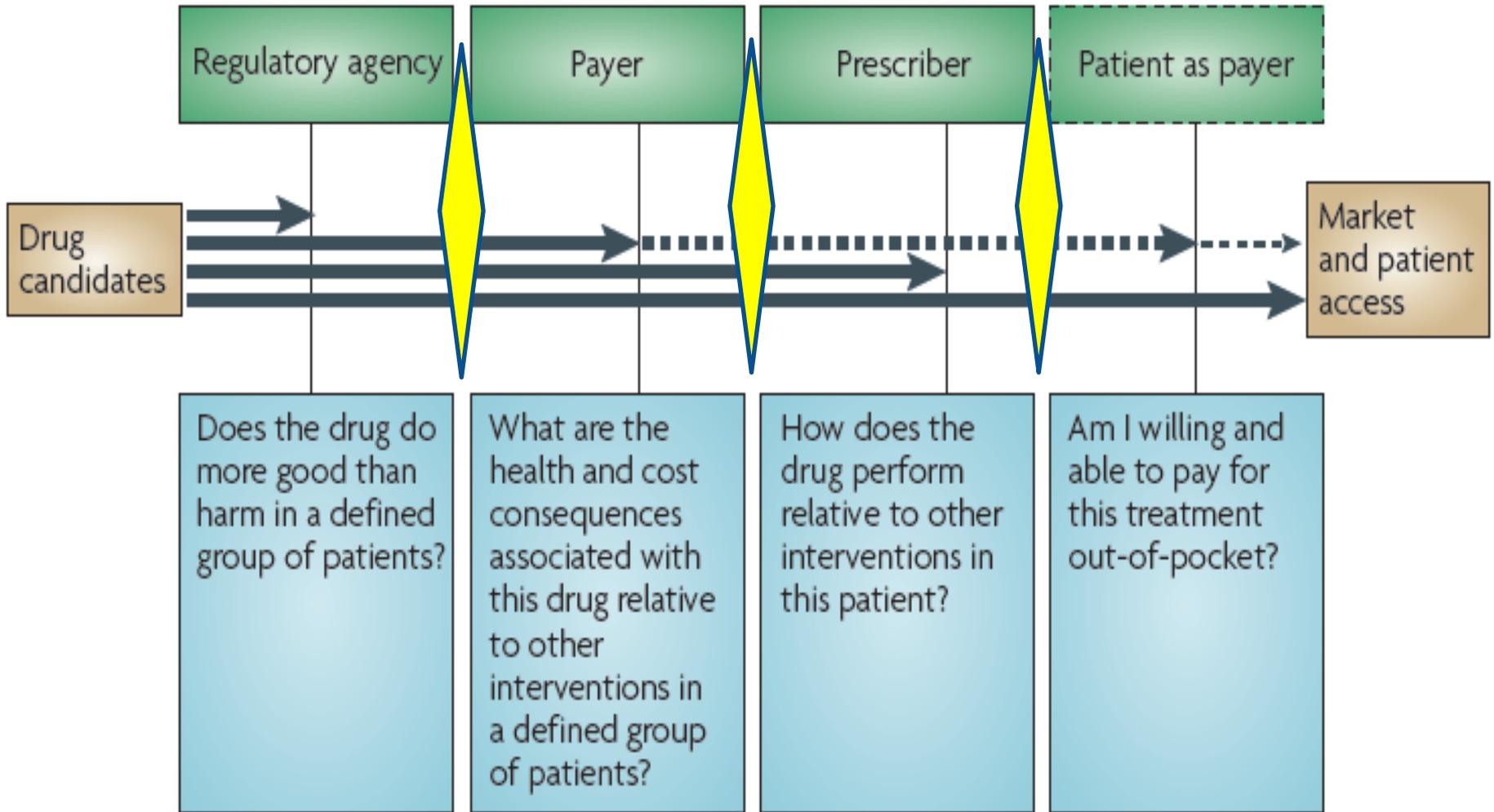
ACE-inibitori e Sartani: efficacia antipertensiva, tosse

Coerenza tra valutazioni registrative e post registrative

Nature Drug Discovery 2010,9:277-91



Efficacia relativa



EUnetHTA



ASL Pavia

1 Lead



1 Co-lead



17 Associated Partners



12 Collaborative Partners



HTA Core Model

Health problem and current use of technology
Description and technical characteristics of the technology
Safety
Effectiveness
Cost and economic considerations
Ethical analysis
Organisational analysis
Social aspects
Legal aspects

WP5

Full Model

Health problem and current use of technology
Description and technical characteristics of the technology
Safety
Effectiveness
Cost and economic considerations
Ethical analysis
Organisational analysis
Social aspects
Legal aspects

Rapid Model

Health problem and current use of technology
Description and technical characteristics of the technology
Safety
Effectiveness
Cost and economic considerations
Ethical analysis
Organisational analysis
Social aspects
Legal aspects

Box 1. WP5 guidelines on methodological issues

Endpoints used for REA of pharmaceuticals:

- Clinical endpoints ([link to recommendations](#), [link to full text guideline](#))
- Composite endpoints ([link to recommendations](#), [link to full text guideline](#))
- Surrogate endpoints ([link to recommendations](#), [link to full text guideline](#))
- Safety ([link to recommendations](#), [link to full text guideline](#))
- Health-related quality of life and utility measures ([link to recommendations](#), [link to full text guideline](#))

Comparators and comparisons

- Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s) ([link to recommendations](#), [link to full text guideline](#))
- Direct and indirect comparison ([link to recommendations](#), [link to full text guideline](#))

Levels of evidence

- Internal validity of randomised controlled trials ([link to recommendations](#), [link to full text guideline](#))
- Applicability of evidence in the context of a relative effectiveness assessment ([link to recommendations](#), [link to full text guideline](#))

Regolamentazione

Posizione della UE

Proposal for a
**DIRECTIVE OF THE EUROPEAN PARLIAMENT
AND OF THE COUNCIL**
relating to the transparency of measures
regulating the prices of medicinal products for
human use and their inclusion in the scope of
public health insurance systems



U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

May 2012

Unsafe and Ineffective Devices Approved in the EU that were Not Approved in the US

- I PleuraSeal to Seal Lung Incisions**
- II Trilucent Breast Implants**
- III AAA Stent Grafts to Repair Aneurysms**
- IV Elbow Implant**
- V Cardiac Constraint Device Technologies for Treatment of Heart Failure**
- VI Injected Dermal Fillers for Cosmetic Use**
- VII Pendra for Monitoring Blood Glucose Levels in Diabetes**
- VIII PFO Occluders to Prevent Stroke**
- IX CoSTAR Drug-Eluting Stent to Open Arteries**
- X Biofield Device to Detect Breast Cancer**
- XI RoboDoc for Hip Surgery**
- XII Zephyr for Emphysema**

Box 1. Regulation of High-Risk Devices in the US and EU

	US	EU
Standard for approval	Safety Effectiveness: proof of actual benefit to patients	Safety Technical performance, not benefit to patients
Evidence required	Valid clinical trials—generally randomized and controlled	Limited data, which may be laboratory testing, literature reviews or small clinical trials
Approval granted by	Central regulatory authority: FDA	Notified bodies: private, for-profit organizations chosen and hired by the manufacturer. Approval by any notified body authorizes marketing throughout EU
Transparency of approval decisions	Approvals and their evidentiary basis disclosed to public	Neither approvals nor evidentiary basis disclosed to public
Post-approval reporting requirements and transparency	Side effects and recalls must be reported to FDA and are publicly disclosed on its website	Reported side effects and recalls are not publicly disclosed.



Regione
Lombardia

ASL Pavia



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

European Heart Journal (2011) 32, 1673–1686
doi:10.1093/eurheartj/ehr171

ESC REPORT

Clinical evaluation of cardiovascular devices: principles, problems, and proposals for European regulatory reform

Report of a policy conference of the European Society of Cardiology[†]

**Alan G. Fraser^{*}, Jean-Claude Daubert, Frans Van de Werf, N.A. Mark Estes III,
Sidney C. Smith Jr, Mitchell W. Krucoff, Panos E. Vardas, and Michel Komajda,
on behalf of the participants[‡]**

Heart valves

Animal models dissimilar from human, insufficiently predictive
Inadequate bench testing of mechanical properties
Incomplete assessment of fluid mechanical properties
Approval of changes as iterative that proved to be substantial

Percutaneous coronary interventions

Clinical application of concept that was not proved
Use of unblinded studies with significant placebo effect
Over-reliance on composite end-points
Overuse of equivalence for CE marking without new pivotal trials
Devices not taken off market when negative long-term outcome trials reported

Diagnostic imaging

- No standard industry-wide phantoms for some imaging modalities
- No reporting of diagnostic accuracy and reproducibility by manufacturers
- No requirements for manufacturers to present normal values

Cardiovascular implantable electronic devices

- Need for long-term registries conducted independently from industry
- Incomplete capture of clinical events by registries with voluntary reporting
- Need for rapid and open access to reports of device failures

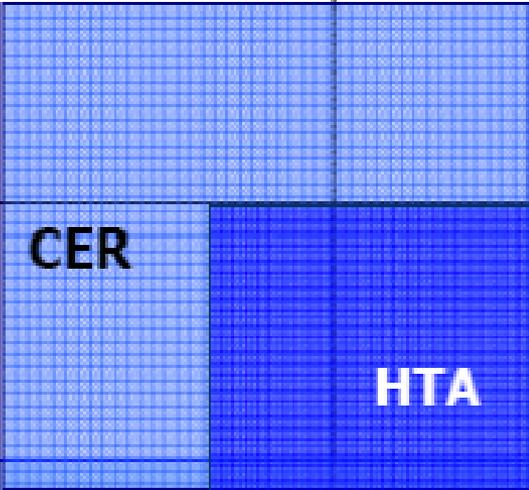
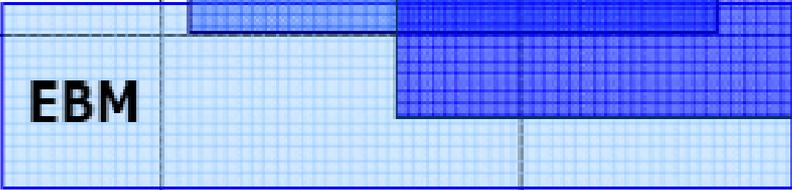
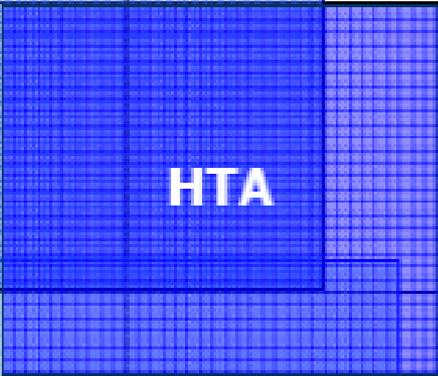
Closure of patent foramen ovale

- Early CE marking leading to rapid adoption before proven clinical benefit
- Failure by physicians to enrol patients in trials

Efficacia relativa dei medicinali

Perché è importante
Cosa è
Cosa non è
Cosa occorre per conoscerla

Figure 2. Current confusion of Views of EBM, CER and HTA.

	Can it work (Efficacy)	Does it work (Effectiveness)	Is it worth it? (Value)
Evidence generation			
Evidence synthesis			
Decision making			

Abbreviations: CER=comparative effectiveness research; EBM=evidence based medicine; HTA=health technology assessment

Source: Luce BR, Drummond M, Jönsson B, Neumann PJ, Schwartz JS, Siebert U, Sullivan SD. EBM, HTA, and CER: clearing the confusion. *Milbank Q.* 2010 Jun;88(2):256-76.

Regolamentazione

Innovazione secondo AIFA

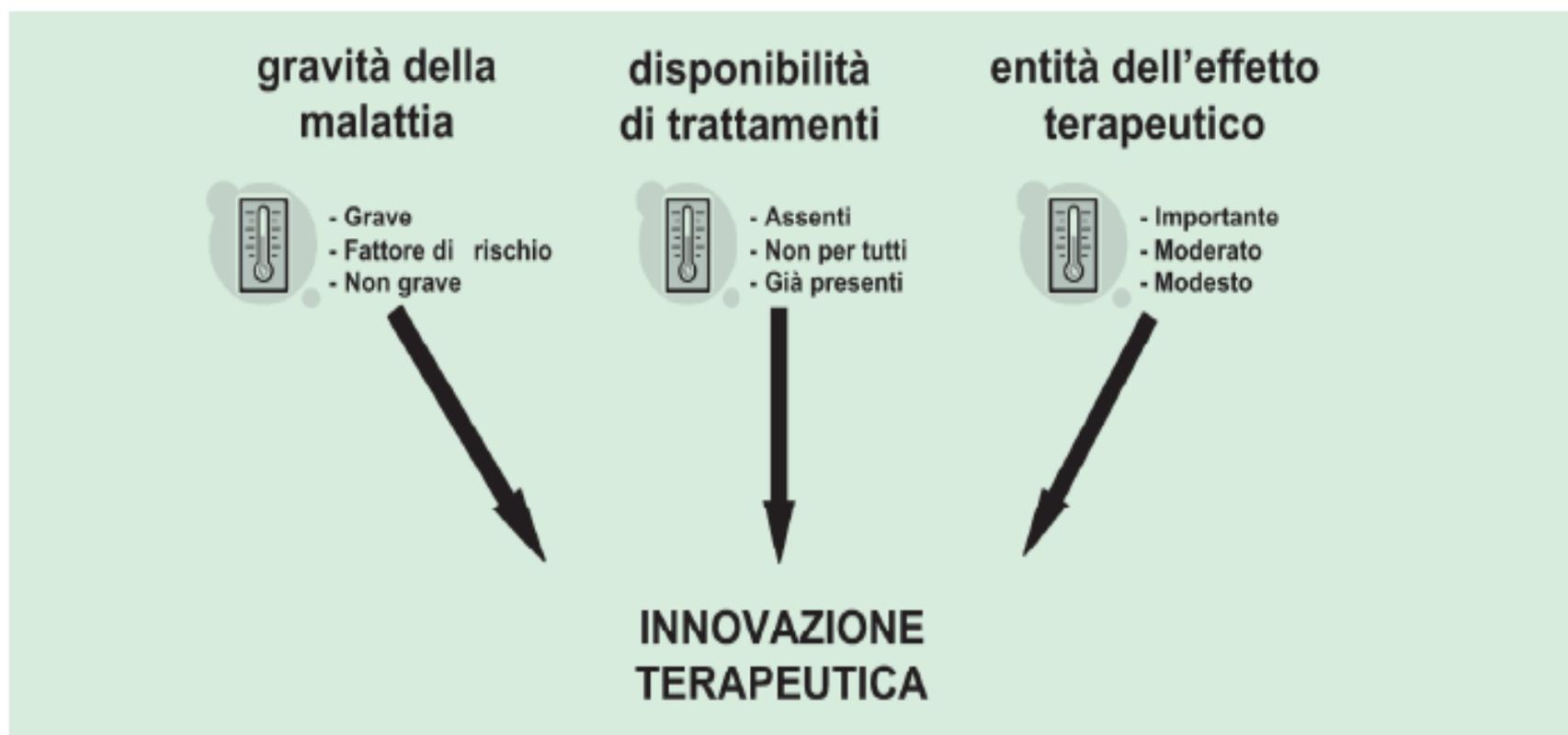


Figura 1: Elementi da considerare per stabilire il grado di innovazione terapeutica

COSTO-OPPORTUNITÀ e PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Quali sono le più efficaci strategie di prevenzione?

Quali miglioramenti sarebbero possibili, e a quale costo?

The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease

American Diabetes Association, American Heart Association (Diabetes Care, Circulation)

Analisi su 48 studi clinici controllati

Kahn R, Robertson, RM, Smith R, Eddy D: The Impact of Prevention on Reducing the Burden of Cardiovascular Disease. Circulation. 2008; 118: 576-585

Un anno di vita in buona salute può essere ottenuto con una delle seguenti 3 strategie, applicate per 30 anni:

n°1 (aspirina), al costo di **3.000 dollari** USA (USD)

n°9 (trattamento farmacologico del prediabete),

al costo di **18.000 dollari**

n°2 (trattamento farmacologico del basso rischio CV),

al costo di **272.000 dollari**

AIFA
Nota 13

Kale MS, Bishop TF, Federman AD, Keyhani S,: "[Top 5](#)" Lists Top \$5 Billion (Research Letters). Arch Intern Med. 2011;171(20):1858-1859. doi:10.1001/archinternmed.2011.501

Hayward RA, Krumholz HM: [Three Reasons to Abandon Low-Density Lipoprotein Targets](#) An Open Letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health (Editor's Perspective). Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2012; 5: 2-5 doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964676

AIFA Nota 13

Secondo l'unico nuovo riferimento scientifico (linea guida e non studio clinico o metanalisi su dati di pazienti singoli) riportato nelle versioni 2012 e 2013 della Nota 13, per quanto riguarda circa un terzo della popolazione italiana, tra sani ma a rischio e malati, almeno per coloro con livelli non alti di colesterolo LDL, la robustezza delle raccomandazioni scientifiche sarebbe **“conflittuale e/o con divergenza di opinioni”** con qualche evidenza **“a favore”** del trattamento farmacologico in quanto sarebbe un **“consenso di opinioni tra esperti e/o risultanze di studi clinici piccoli, retrospettivi o di registri osservazionali”**.

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011 Jul;32(14):1769-818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158. Epub 2011 Jun 28. Disponibile all'indirizzo: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/32/14/1769.long>

Declarations of Interest of the experts involved in the elaboration of the document. Disponibile all'indirizzo: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/ESC-EAS-Dyslipidaemias-DOI.pdf>

AIFA Nota 13

A questa linea guida hanno lavorato, con diverso titolo, 73 persone diverse: 18 autori e 35 revisori nel gruppo di lavoro tecnico, e 20 componenti del comitato Linee Guida della società europea di cardiologia (EAC).

Di costoro, **solo 7 persone hanno dichiarato di non avere relazioni con l'industria** (produttori di statine o altri farmaci o diagnostici in area cardiovascolare): **1 solo autore e 6 dei revisori**.

Il dettaglio degli interessi dichiarati dalle altre 67 persone è il seguente:

- **17 autori su 18** (95% degli autori): 15 pagamenti diretti, 13 pagamenti alla istituzione o fondi di ricerca.
- **29 revisori su 35** (82% dei revisori): 20 pagamenti diretti, 2 royalties su brevetti, 16 pagamenti alla propria istituzione o fondi di ricerca.
- **20 componenti del comitato linee guida su 20** (100% del comitato di indirizzo e controllo): 17 pagamenti diretti, 14 pagamenti alla istituzione o fondi di ricerca.

AIFA Nota 13

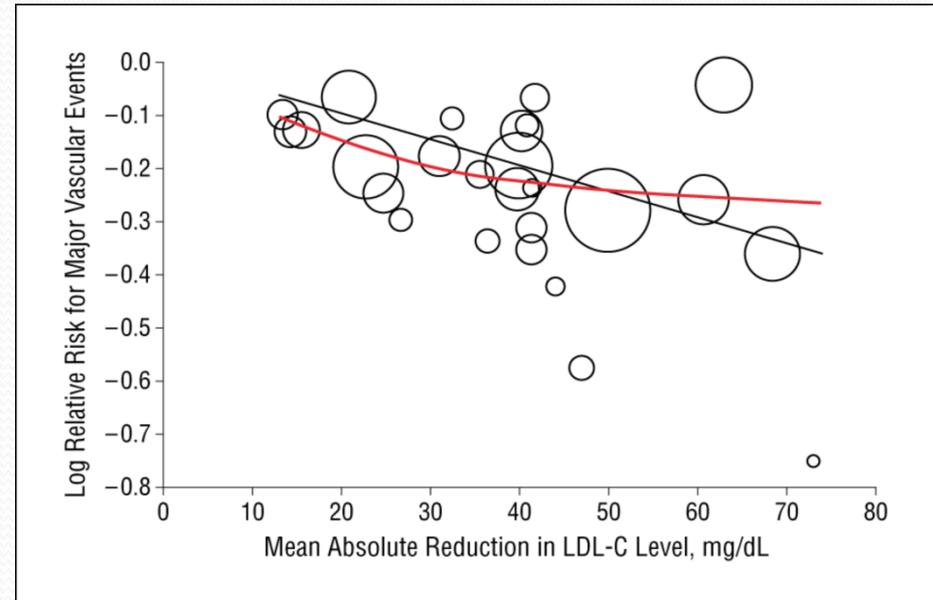
In pratica **il 90% delle persone coinvolte nella stesura di queste linee guida europee ha ricevuto fondi personali o istituzionali o di ricerca da numerose industrie.**

Probabilmente altre potrebbero essere le documentazioni di riferimento meritevoli di considerazione nelle indicazioni di utilizzo con rimborso a carico del SSN per questa classe di farmaci.

La nuova versione della Nota 13 favorisce l'allargamento dei rimborsi in Italia per l'utilizzo di statine da parte di gruppi di soggetti sani ma a rischio in assenza di robuste documentazioni scientifiche a supporto, mentre non contribuisce a consolidare l'uso di statine da parte di altri gruppi di pazienti, malati o ad altissimo rischio, per i quali questi farmaci costituiscono una importante opzione fortemente supportata da documentazione scientifica.

FINO A QUALE LIVELLO E' DAVVERO IMPORTANTE ABBASSARE IL COLESTEROLO CON STATINE?

Se i dati degli studi clinici vengono esaminati senza dare per scontata una relazione lineare causa-effetto, si osserva che la riduzione di C-LDL fino a circa 40 mg rispetto al valore di base consente di prevenire eventi cardiovascolari, mentre oltre i 40 mg non si riscontra beneficio.



Takagi H, Umemoto T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Limit to benefits of large reductions in low-density lipoprotein cholesterol levels: use of fractional polynomials to assess the effect of low-density lipoprotein cholesterol level reduction in metaregression of large statin randomized trials. *JAMA Intern Med.* 2013 Jun 10;173(11):1028-9.

Valutazioni di costo/opportunità

4 interventi ciascuno dal costo di 20mila euro/paziente

INDICAZIONE	INTERVENTO	BENEFICIO GARANTITO / PERSO
Rigurgito mitralico	Mitraclip	? (non-inferiorità)
Stenosi valvolare aortica	Sapien, Corevalve	Non inferiore alla chirurgia; sopravvivenza di 1-2 anni > 75 anni
Melanoma metastatico	Ipilimumab	Beneficio immediato circa 3 mesi (mediana) o 4 mesi (media) di sopravvivenza nel 2014
Pazienti <i>naive</i> epatite C genotipo 1 selezionati IL28	Triplice	Beneficio nel lontano futuro circa 50 mesi, cioè dopo il 2025

I tre benefici persi sono il costo/opportunità del rimanente beneficio che è stato scelto di garantire
Voi quale dei quattro benefici scegliereste di garantire?

Efficacia relativa dei medicinali

Perché è importante
Cosa è
Cosa non è

Cosa occorre per conoscerla

Ricerca: studi clinici, studi osservazionali

Richard Smith

già direttore editoriale BMJ, ora a Medscape

L'85% della ricerca clinica è uno spreco
perché il quesito non ha importanza,
il disegno dello studio è inadeguato,
nulla è pubblicato,
oppure l'articolo è distorto

Dalla ricerca alla pratica

PATIENT EXPERIENCE WITH DRUGS OVER TIME



Learning about benefits and risks is a continuous process, creating a tremendous challenge with respect to updating benefit–risk assessments as postmarketing data accumulate. SOURCE: From the presentation of discussion leaders Marc Berger, M.D., and Paul Seligman, M.D., MPH.

Medicina nella globalizzazione

Sistema e cultura

Dalla Medicalizzazione alla Biomedicalizzazione	Esempi
SSN	Biopolitiche	<i>"Partecipazione", privatizzazione</i>
Sanità pubblica	Biosalutistiche	<i>Rischio, sorveglianza</i>
Ospedali	Biotechnopratiche	<i>«omiche», biosicurezza</i>
Centri di ricerca	Biosaperi	<i>CRO, biobanche</i>
Paziente	Biotechnoidentità	<i>Malattie rare, "miglioramento"</i>

Sistema e cultura

Bio-geno-informatica: una modernità appagante?

- Fine delle eque opportunità per tutti
- Fine del naturalismo, dell'umanismo, della visione teo-antropocentrica e razionale dell'umano
- Ritorno alla magia
- Comparsa di un elitarismo genetico
- Diffusione della bioinformatica nel mercatismo globale

Regional Law 7856/2008: a new process at work

Priority Committee:

24 members

- *University and Community Hospitals*
- *General Practitioners*
- *Health Authorities*
- *Professional Associations*
- *Research Dpts*

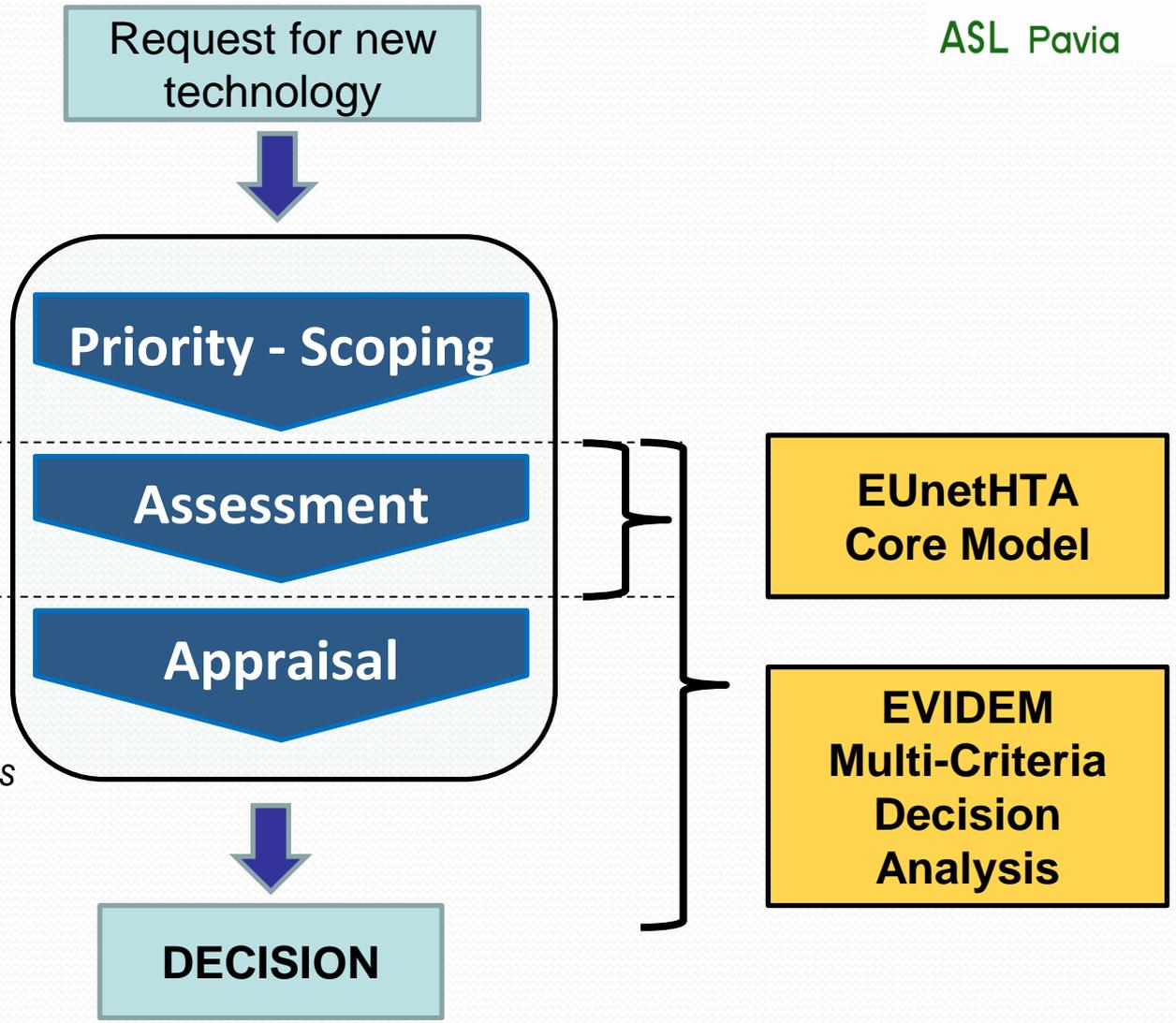
150 (counting) Domain Experts

from Hospitals, GP, Research Dpts

Appraisal Committee:

40 members

- *University and Community Hospitals*
- *General Practitioners*
- *Health Authorities*
- *Professional Associations*
- *Research Dpts*



Efficacia relativa dei medicinali

Perché è importante

Cosa è

Cosa non è

Cosa occorre per conoscerla

Cosa possiamo fare noi?

Cosa possiamo fare noi?

Informarci

[Video Youtube: dal minuto 20 per 3 minuti](#)



Regione
Lombardia

ASL Pavia

+ AllTrials

All Trials Registered | All Results Reported

AbbVie representative says info on adverse effects of drugs should be considered commercially confidential

6th September 2013

Inizio 20,48

On the one hand, some companies such as GSK and Roche are putting a lot of work into making a change to culture and practice that would see transparency become the global norm in drug trials. On the other hand, there are other companies suing the European Medicines Agency to prevent release of clinical trial information. One of those companies, AbbVie, has just argued that information about adverse effects of drugs "is confidential commercial information because if released other companies could use it to help them get products approved." Watch Neal Parker of AbbVie say this at a meeting hosted by EFPIA, the European pharmaceutical industry body, in Brussels:

Cosa possiamo fare noi?

Agire

**Gli studi clinici sono un bene comune
Non prima di tutto una fonte di profitto**



ASL Pavia

Sottoscrivere la petizione su change.org:

Richard Gonzalez di AbbVie, e Daniel Welch di InterMune: revoke la vostra azione legale che impedisce l'accesso ai dati degli studi clinici presso EMA

[European Medicines Agency releases for public consultation its draft policy on the publication and access to clinical-trial data](#)

[Blog di Tom Jefferson](#)

[Posizione dello European Patients Forum sulla bozza di regolamentazione EMA per la pubblicazione e l'accesso ai dati degli studi clinici](#)

Cosa possiamo fare noi?

Agire

**Gli embrioni umani non sono cavie,
né una fonte di profitto**



Regione
Lombardia

ASL Pavia

Iniziativa dei Cittadini Europei “Uno di Noi”

Un nuovo strumento di democrazia partecipativa: un invito alla Commissione Europea a proporre una legislazione in materia di cui l'UE ha competenza a legiferare.

Un'iniziativa dei cittadini deve essere sostenuta da almeno un milione di europei, provenienti da almeno 7 dei 27 Stati membri.

L'obiettivo di “Uno di Noi” è far progredire notevolmente, in Europa, la protezione della vita umana sin dal concepimento.

Sulla base della definizione di embrione umano come l'inizio dello sviluppo dell'essere umano, come affermato in una recente sentenza della Corte di giustizia, “Uno di Noi” chiede alla UE di porre fine al finanziamento di attività che presuppongono la distruzione di embrioni umani, nei settori della ricerca, dello sviluppo e della salute pubblica. Ciò avverrà attraverso un cambiamento del regolamento finanziario che determina la spesa del bilancio dell'UE.