

La evaluación de fármacos desde la perspectiva de una agencia de ETS

Jornadas de benchmarking en evaluación de fármacos
Barcelona, 25 de septiembre de 2008

Agència d'Avaluació de Tecnologia
i Recerca Mèdiques (AATRM)
www.aatrm.net

Núria Paladio
Área de evaluación de tecnologías sanitarias

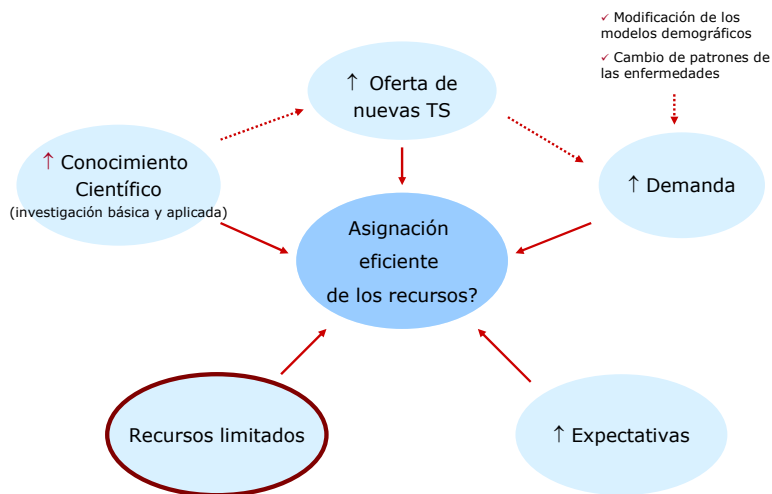
 Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques


World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment

Guión

- Evaluación de TS: concepto
- Metodología de trabajo
- Evaluación de fármacos
 - Retos y posibles soluciones

Una realidad...



Evaluación de tecnologías médicas

Proceso de análisis multidisciplinar, basado en el conocimiento científico, cuyo objetivo es determinar la eficacia, seguridad, efectividad y el coste-consecuencia de la adopción y la utilización de una TM en condiciones clínicas específicas y en contextos sanitarios concretos

VISIÓN GLOBAL

Mundo de la investigación



Toma de decisiones

Xavier Font - Structurae



Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

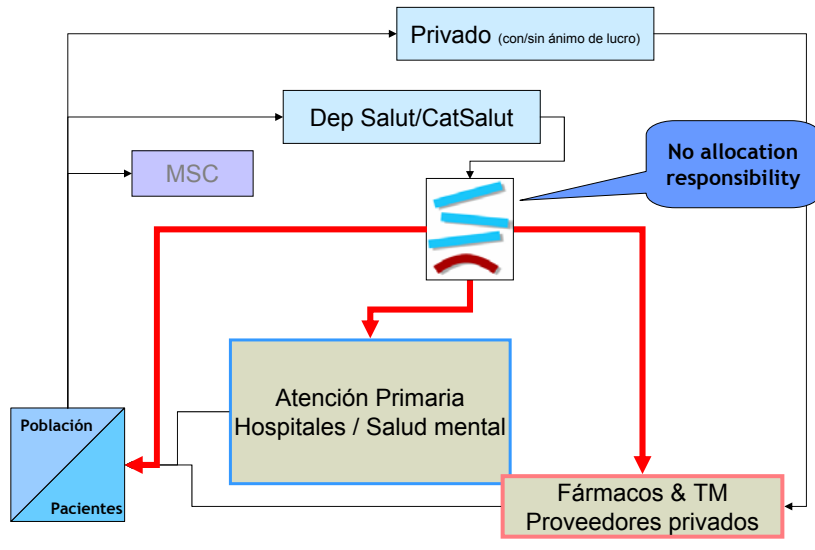
Battista RN. London, BMJ Publishing Group, 1996

Evaluación de TS en España

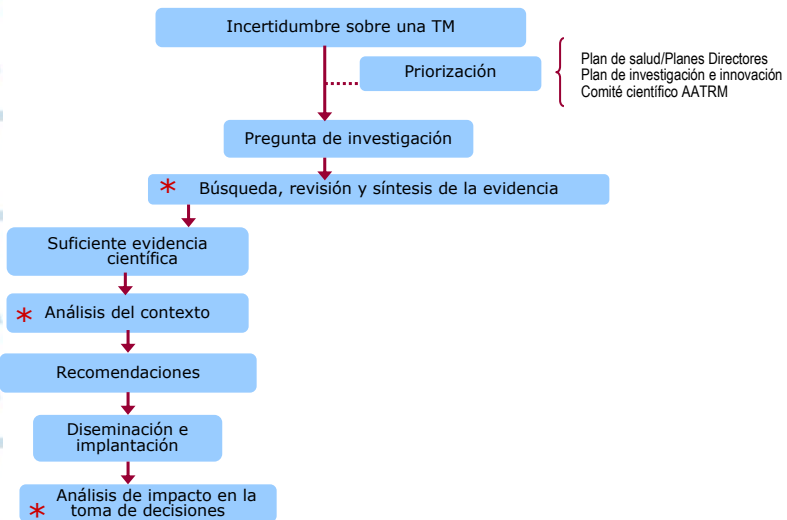


Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

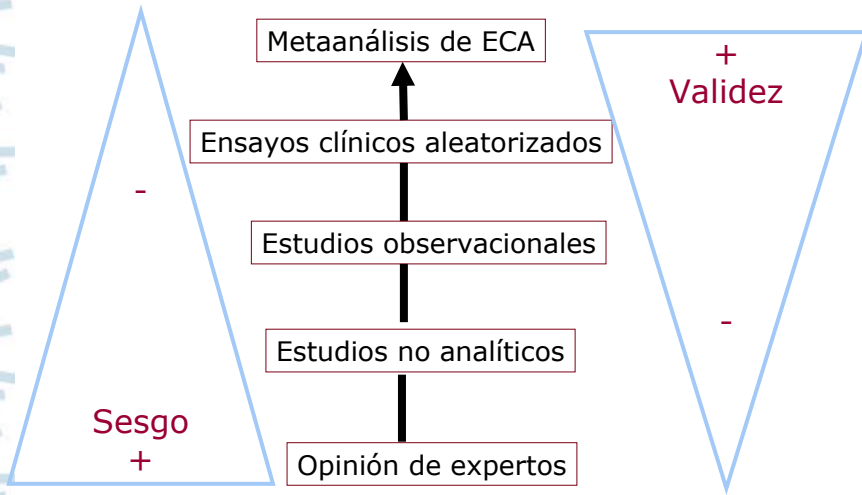
Sistema Sanitario de Cataluña



Cómo se trabaja?



Jerarquía del diseño de estudios



Cómo se trabaja?



Ejemplo de un proceso de evaluación

Sunitinib en CCR a/m	
Pregunta	¿Es eficaz y segura la administración de sunitinib como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm/a? ¿Cual es el coste-efectividad del sunitinib en pacientes con CCRm/a?
Método	RSEC (hasta marzo 2007) Fuente de datos: Bases de datos bibliográficas(9), FDA, EMEA, otras agencias de evaluación, laboratorio farmacéutico Criterios selección: EC, evaluaciones económicas completas Valoración calidad con escala de Jadad Clasificación evidencia según la escala del SIGN
Resultados	<u>Eficacia:</u> 1 ECA F3: Comparador: IFN- α SLP 11 m vs 5 m a favor sunitinib (HR: 0,42 p<0,001) TRO:27,5% vs 5,3% a favor sunitinib (p<0,001) 2 ECNC F2: TRO: 34% (EC pivotal); 40% (EC soporte) <u>Coste-efectividad:</u> Coste/AVAC: 34.835 € (información laboratorio) RCEI por mes de SLP: 7.002€ (cálculo propio)
Conclusiones y/o recomendaciones	<ul style="list-style-type: none">Se considera que la evidencia disponible en relación a la eficacia del sunitinib en el grupo de pacientes analizado es insuficiente.A falta de éstos se recomienda:<ul style="list-style-type: none">Administrar el fármaco sólo a pacientes que cumplen los mismos criterios de inclusión del EC F3Diseñar e implementar un protocolo de seguimiento de pacientes tratadosAnalizar los resultados de los análisis finales cuando estén disponibles.

AVAC: año de vida ajustado por calidad; EC: ensayo clínico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECNC: ensayo clínico no comparativo; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; RSEC: revisión sistemática de la evidencia científica; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva

Retos de la evaluación de fármacos

1. Constante aprobación de nuevos fármacos e indicaciones
2. Rigor metodológico reñido con factor tiempo
3. Información disponible para la evaluación
 - Cantidad
 - Calidad

Ejemplo

DOI:10.1111/j.1365-2125.2006.02579.x British Journal of Clinical Pharmacology

Orphan drug development is progressing too slowly

Roberta Joppi,^{1,2} Vittorio Bertele¹ & Silvio Garattini¹
¹Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milan and ²Pharmaceutical Department, Local Health Unit, Verona, Italy

Correspondence
Professor Silvio Garattini, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Via Eritrea 62, 20157 Milano, Italy.
Tel: + 39 02 3901 4312
Fax: + 39 02 354 6277
E-mail: garattini@marionegri.it

Keywords
development, orphan drugs, rare diseases

Received
27 May 2005

Aims
To assess the methodological quality of OMP dossiers and to discuss possible reasons for the small number of products licensed.

Methods
Information about orphan drug designation and approval was obtained from the website of the European Commission-Enterprise and Industry DG and from the European Public Assessment Reports.

Results
Out of 255 OMP designations, only 18 were approved (7.1%). Their dossiers often showed methodological limitations: ~~substandard~~ inappropriate clinical design, lack of active comparator where available and use of surrogate end-points.

Conclusions
The paucity of European incentives for manufacturers and the poor documentation underpinning the applications may have limited the number of new OMP. The over 5000 rare diseases awaiting therapy are an important public health issue.

Joppi et al. Br J Clin Pharmacol 61:3; 355-360

Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Resultados/Conclusiones:

- 55% aprobados bajo "circunstancias excepcionales"
- Falta de estudios controlados
- Falta de estudios con comparador activo
- Falta de estudios de F3 con muestras suficientes de pacientes
- Exposición insuficiente a los tratamientos
- Uso de variables intermedias con relación muy debil con la obtención de beneficio clínico

Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Otro ejemplo

British Journal of Cancer (2005) 93, 504-509
© 2005 Cancer Research UK. All rights reserved 0007-0923/05 \$30.00
www.bjccancer.com

Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures

G Apolone^{1,2}, R Joppi^{1,2}, V Bertere¹ and S Garattini¹
¹Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy; ²Dipartimento Farmaceutico, Università Santoma Localè di Verona, Verona, Italy

Despite important progress in understanding the molecular factors underlying the development of cancer and the improvement in response rates with new drugs, long-term survival is still disappointing for most common solid tumours. This might be because very little of the modest gain for patients is the result of the new compounds discovered and marketed recently. An assessment of the regulatory agencies' performance may suggest improvements. The present analysis summarizes and evaluates the type of studies and end points used by the EMEA to approve new anticancer drugs, and discusses the application of current regulations. This report is based on the information available on the EMEA web site. We identified current regulatory requirements for anticancer drugs promulgated by the agency and retrieved them in the relevant directory; information about empirical evidence supporting the approval of drugs for solid cancers through the centralised procedure were retrieved from the European Public Assessment Report (EPAR). We surveyed documents for drug applications and later extensions from January 1995, when EMEA was set up, to December 2004. We identified 14 anticancer drugs for 27 different indications (14 new applications and 13 extensions). Overall, 48 clinical studies were used as the basis for approval; randomised comparative (clinical) trial (RCT) and Response Rate were the study design and end points most frequently adopted (respectively, 25 out of 48 and 30 out of 48). In 13 cases, the EPAR explicitly reported differences between arms in terms of survival; the range was 0-3.7 months, and the mean and median differences were 1.5 and 1.2 months. The majority of studies (13 out of 27, 48%) involved the evaluation of complete and/or partial tumour responses, with regard to the end points supporting the 27 indications. Despite the recommendations of the current EMEA guidance documents, new anticancer agents are still often approved on the basis of small single arm trials that do not allow any assessment of an acceptable and extensively documented toxicity profile and of end points such as response rate, time to progression or progression-free survival which at best can be considered indicators of anticancer activity and are not justified surrogate markers for

Resultados: (1995-2004)
14 nuevos principios activos
27 indicaciones

Ensayos clínicos (48)	Medida de resultado (48)	Diferencias en supervivencia (13)
RCT (25)	Supervivencia (4)	Rango: 0-3,7m
SAT (19)	Tasa de respuesta (30)	Media: 1,5 m
NC-RCT (4)	TTP/PFS (14)	Mediana: 1,2 m



Algunas propuestas...

1) Constante aprobación de nuevos fármacos e indicaciones:

- Colaboración con otras entidades/grupos de investigación
- Adaptación/actualización de informes
- Docencia en ETS



Algunas propuestas... (II)

2) Rigor metodològic reñido con factor tiempo

- Nuevos modelos de evaluación

Algunas propuestas... (III)

- 3) Información disponible para la evaluación
- Hacer una clasificación del tipo de decisiones en el que se establezca:
 - 1) *trade-off* incertidumbre
 - 2) requisitos para la generalización de la evidencia
 - Acceso a toda la información necesaria
 - Registro de seguimiento de pacientes
 - Compromisos industria farmacéutica-decisores

Otras propuestas?

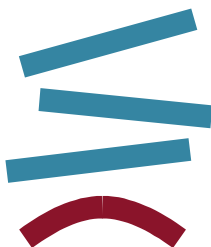




Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM)

<http://www.aatrm.net>

C/Roc Boronat, 81-95 (2a planta)
08005 Barcelona
Tel. 00-34-935 513 887
Fax: 00-34-935 517 510
npaladio@aatrm.catsalut.net





Gracias



Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques