



Convegno  
 "LA REAL WORLD EVIDENCE IN ITALIA -  
 Lo stato dell'arte in Italia nel 2016"  
 Bologna, 9 Giugno 2016



## Studi PAES (Post-Authorisation Efficacy Studies)

Gualberto Gussoni, MD, PhD

*Direttore Scientifico – FADOI / Componente Comitato SIF – Sezione Farmacologia Clinica*

LA REAL WORLD EVIDENCE IN ITALIA: lo stato dell'arte in Italia nel 2016

BOLOGNA 9 GIUGNO 2016

## Disclosure

Employment	No conflict of interest to disclose
Research support	No conflict of interest to disclose
Scientific advisory board	No conflict of interest to disclose
Consultancy	No conflict of interest to disclose
Speakers bureau	Sanofi - Astellas
Major stockholder	No conflict of interest to disclose
Patents	No conflict of interest to disclose
Honoraria	No conflict of interest to disclose
Travel support	No conflict of interest to disclose
Other	No conflict of interest to disclose

LA REAL WORLD EVIDENCE IN ITALIA: lo stato dell'arte in Italia nel 2016

BOLOGNA 9 GIUGNO 2016

## Studi PAES – Definizione generale

Gli studi PAES (Post-Authorisation Efficacy Studies) sono condotti **dopo che un medicinale ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio e nell'ambito dell'indicazione terapeutica autorizzata**, allo scopo di **raccogliere una serie di dati relativi ai suoi benefici (in aree di incertezza scientifica) che possono essere indagati dopo l'avvenuta commercializzazione**, e in “everyday medical practice”

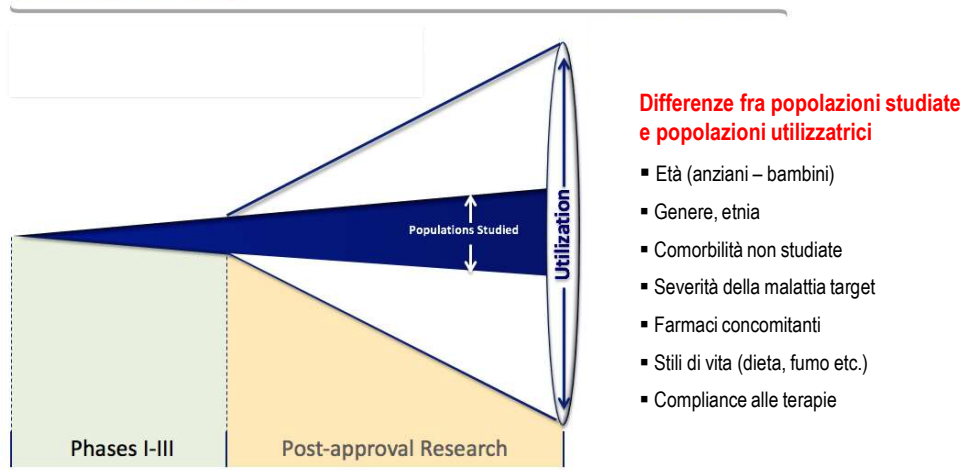


## Studi PAES – A cosa servono

La conoscenza generata dagli studi PAES serve quindi a **integrare le informazioni** relative ai benefici del medicinale **acquisite durante il processo autorizzativo**



## The cone of evidence development



## La selezione dei pazienti nei RCTs

Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study

### Esclusi pazienti con

- Chemioterapia adiuvante o neo-adiuvante
- Evento tromboembolico nei tre mesi precedenti
- **Trattamento antitrombotico in corso**
- Sanguinamento clinicamente significativo nei mesi precedenti
- Rischio di sanguinamento (es. PLT < 50.000)
- Ipertensione severa e non controllata
- Lesioni secondarie cerebrali
- **Insufficienza renale – epatica**
- .....

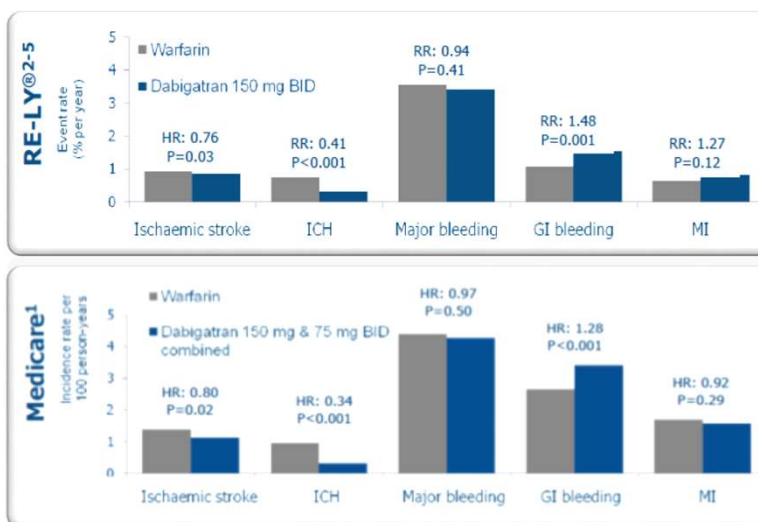
G. Agnelli, G. Gussoni, L. Cavanna et al.  
*Lancet Oncol* 2009



## Qualche domanda per “everyday medical practice”

- ❖ Cosa fare per le categorie di pazienti escluse dai RCTs pre-registrativi ?
- ❖ Sicurezza nella popolazione generale dei pazienti ?
- ❖ Efficacy vs effectiveness ?

## RCT vs post-MKTG surveillance – Un esempio



RCT pre-registrativo

Post-marketing surveillance

*DJ. Graham et al. Circulation 2015*

## Studi PAES – A cosa servono

La conoscenza generata dagli studi PAES serve quindi a integrare le informazioni relative ai benefici del medicinale **acquisite durante il processo autorizzativo**

I risultati ottenuti da un PAES, oltre che aumentare le conoscenze scientifiche, possono comportare **variazioni, sospensioni o revoche di una AIC**



## Studi PAES – Not a new concept

.... da tempo presente in caso di ...

- ❖ AIC condizionata
- ❖ AIC in circostanze speciali
- ❖ AIC per terapie avanzate
- ❖ Uso pediatrico dei farmaci
- ❖ Procedura di “referral”



## Studi PAES – Il principale riferimento normativo

COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) No 357/2014

of 3 February 2014

supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council and Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council as regards situations in which post-authorisation efficacy studies may be required

e dando seguito alla Direttiva 2010/84/EC - Regolamento EU No. 1235/2010 che ha sottolineato l'importanza di implementare un Risk Management Plan attraverso studi di post-marketing surveillance (PASS e PAES)



## Studi PAES – Who, when

**PAES possono essere**



**Richiesti**

dalla Autorità Regolatoria  
(EMA)



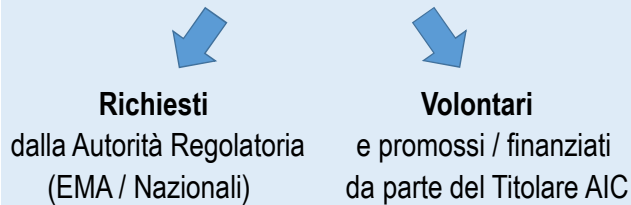
**Volontari**

e promossi / finanziati  
da parte del Titolare AIC



## Studi PAES – Who, when

### PAES possono essere



### PAES possono essere previsti



## Studi PAES – How



06 November 2015  
 EMA/PDCO/CAT/CMDh/PRAC/CHMP/261500/2015  
 Paediatric Committee (PDCO)  
 Committee for Advanced Therapies (CAT)  
 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)  
 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)  
 Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh)

Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies  
 Draft

### Per un PAES

- deve esistere una “well-reasoned uncertainty”
- no studi “replica” dei pre-AIC o confermativi
- le informazioni di safety sono importanti

La scelta del **disegno dello studio** si deve basare sulla *research question* (“*uncertainty*”) da affrontare

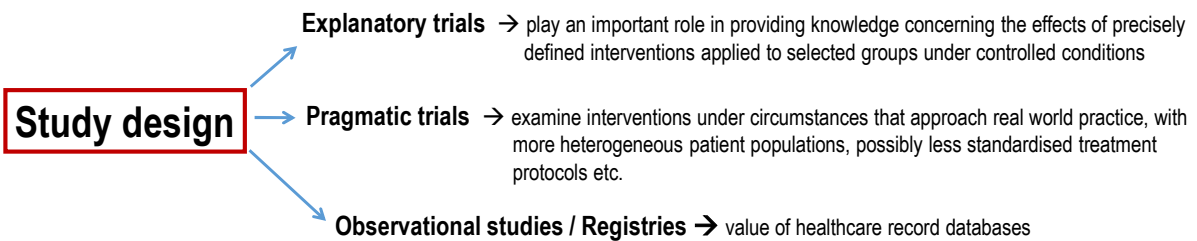
### Lo studio deve auspicabilmente essere

- fattibile
- eticamente accettabile
- adatto a generare risultati affidabili e interpretabili
- garantire standard ottimali di qualità
- realizzabile in tempi ragionevoli

## Studi PAES – How

“...Studies involving **randomization** may be the preferred design in the PAES setting .....  
Nevertheless, in certain situations the conduct of **non-randomised studies**, where measures are included to minimise limitations / biases, could be justifiable in the PAES setting ...”

EMA – Scientific Guidance on PAES – Draft, November 2015



## Studi PAES – Why

- ❖ Se negli studi registrativi sono stati utilizzati **surrogate end-points** (es. biomarkers o shrinkage tumore)
- ❖ Per conoscere l'efficacia **in combinazione con altri farmaci** (es. trattamenti anti-HIV)
- ❖ Per determinare **l'efficacia a lungo termine** di un farmaco  
(es. terapie innovative che possono influenzare il decorso di malattia e i dati su durata dell'effetto possono modificare la valutazione cumulativa del rischio / beneficio)
- ❖ Per valutazioni nella **pratica clinica corrente**  
(es. compliance o stili di vita possono influenzare gli esiti clinici / es. vaccini)
- ❖ Per l'opportunità di approfondire le conoscenze sull'efficacia **in sottopopolazioni di pazienti**  
(es. sulla base di criteri demografici o etnici o clinici)



# L'esempio dei DOACs nella terapia del TEV

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

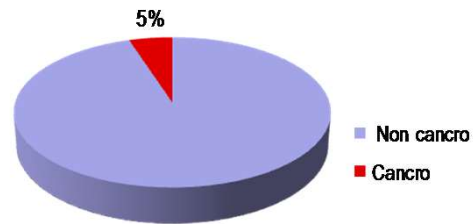
### Indicazioni terapeutiche

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti

### Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

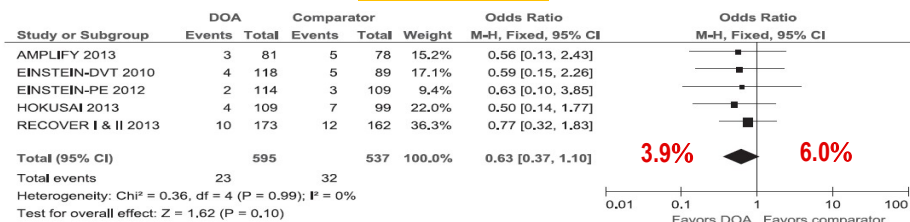
L'efficacia e la sicurezza nel trattamento della TVP, nel trattamento della EP e nella prevenzione delle recidive di TVP e EP **nei pazienti con cancro attivo non sono state stabilite**

## Pazienti con cancro negli studi registrativi dei DOACs nel TEV

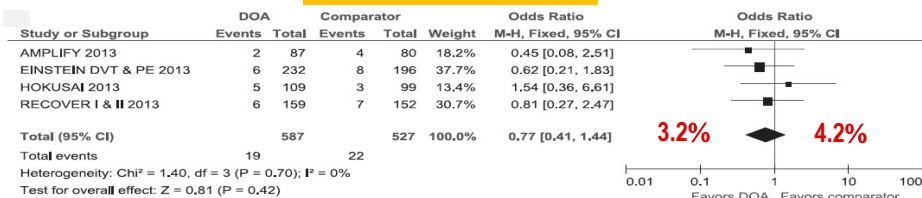


# DOACs nei pz con cancro vs comparator (AVK)

## Recidiva di TEV

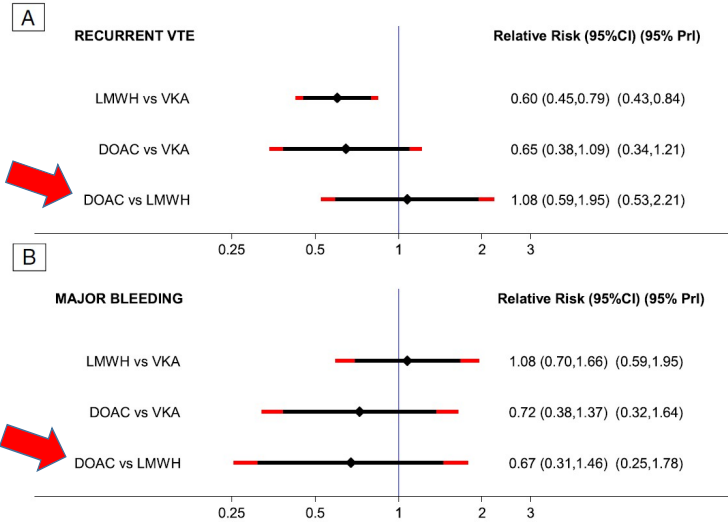


## Sanguinamento maggiore



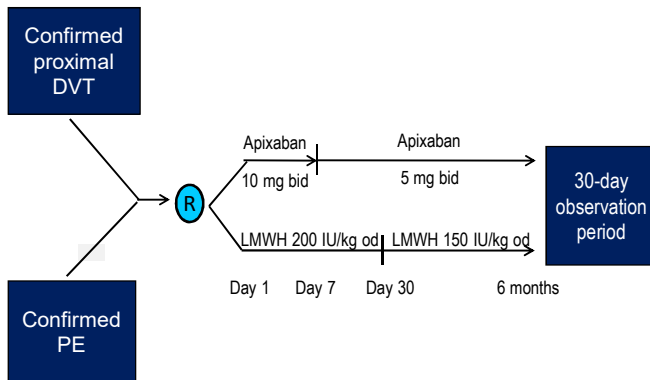
MC. Vedovati et al.  
Chest 2015

# DOACs nei pz con cancro – Network meta-analysis



F. Posch et al.  
Thromb Res 2015

# The Investigator-Initiated CARAVAGGIO Study



**Promotori e coordinamento**  
Fondazione FADOI & Università di Perugia

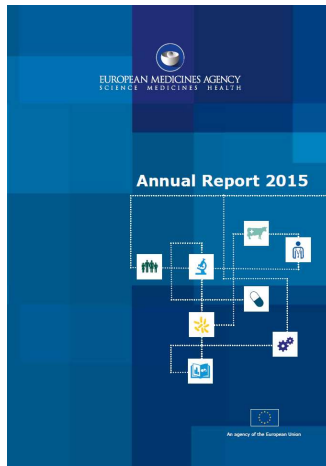
**In collaborazione con**  
Centro Farmacovigilanza Reg. Campania

**N. Pazienti da arruolare** → 1168

**Setting**  
120 Centri in 9 Paesi Europei + Israele + USA

**Grant di ricerca e farmaco**  
BMS & Pfizer

## Studi PAES – How many



Nel 2015 il CHMP ha imposto **23 studi PAES** alle Companies

### QUALCHE ESEMPIO DI PAES RICHIESTO DA EMA

A global, prospective cohort study to evaluate the real-world use of eltrombopag in adult patients with chronic Hepatitis C Virus infection who are unable to initiate or maintain optimal interferon-based therapy due to thrombocytopenia

Relative effectiveness of dronedarone vs. other treatments of atrial fibrillation

A cross-sectional study of patients with immune thrombocytopenic purpura and caregivers to estimate the proportion who administer romiplostim correctly after receipt of home administration training materials

Survey to measure the effectiveness of the Mycamine Prescriber Checklist in the EU

Post-licensure observational effectiveness study of meningococcal B vaccine 4CMenB (Bexsero®)

## Studi PAES – Prospettive

- ❖ "Epistemologia"
- ❖ **Evoluzione scientifica** (*Precision Medicine / RWE Research / "Big Data"*)
- ❖ **Regolatorio**
  - Condizioni per il rilascio AIC (HTA, valore terapeutico aggiunto etc.)
  - Fast-tracks
  - "Orphan" designations / "Compassionate use"
  - Adaptive Licensing



Convegno  
"LA REAL WORLD EVIDENCE IN ITALIA -  
Lo stato dell'arte in Italia nel 2016"  
Bologna, 9 Giugno 2016



**GRAZIE**  
per la Vostra attenzione

Gualberto

[gualberto.gussoni@gmail.com](mailto:gualberto.gussoni@gmail.com)

