



XVII Convegno

I CENTRI PER I DISTURBI COGNITIVI E LE DEMENZE E LA GESTIONE INTEGRATA DELLA DEMENZA

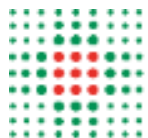
18 – 19 novembre 2024

Processo regolatorio dell'approvazione dei nuovi farmaci nella demenza

Francesco Nonino

UO Epidemiologia e Statistica

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

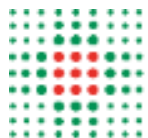


**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna

Istituto delle Scienze Neurologiche
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Disclosure

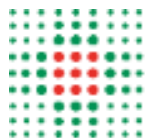
- Dirigente medico dipendente SSN
- Core Member SAG-N EMA
- Nessun conflitto di interesse economico
- Presento il mio punto di vista personale, senza rappresentare SAG-N o EMA





CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use

- Organo **decisionale** di procedura centralizzata per l'immissione in commercio (AIC) dei farmaci nella UE
- Per farmaci già autorizzati: modifica/estensione della autorizzazione
- Formato da rappresentanti proposti degli Stati Membri (un titolare e un sostituto con incarico triennale)
- Si riunisce mensilmente
- Fornisce supporto scientifico ai proponenti, produce linee guida sui processi regolatori, collabora con agenzie di altri Paesi per armonizzare i processi regolatori
- Adotta un regolamento sulle dichiarazioni di interesse e gestione dei Col



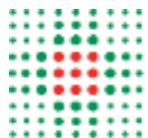
CHMP

Committee for Medicinal Products for Human Use

- Esame dei dossier dei proponenti verificando:
 - Requisiti di qualità, efficacia, sicurezza
 - Rapporto beneficio/rischio favorevole

Aspetti **non** valutati:

- Costo
- Costo-efficacia
- Place-in-therapy (comparative effectiveness)

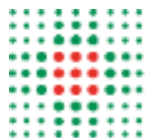


EMA Scientific Advisory Group (SAG)

- Convocati su richiesta e a discrezione del CHMP
- Forniscono al CHMP pareri indipendenti, non vincolanti
- Rispondono a domande specifiche del CHMP su punti/opinioni controverse in ambito clinico non facilmente risolvibili
- Composizione multidisciplinare
- Core members (mandato triennale) + esperti invitati + rappresentanti dei pazienti
- Regolamento sulle dichiarazioni di interesse e gestione dei conflitti

EMA Scientific Advisory Group – Neurology (SAG-N)

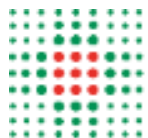
- 6 core members (Serge Bakchine, Carlo Colosimo, Luca Massacesi, Francesco Nonino, Edo Richard, Patrick Weydt)



Aducanumab

7/7/2021 FDA approva Aduhelm® (Biogen) con procedura accelerata

- FDA Expert Advisory Committee aveva votato parere negativo 10-0 con una astensione
- Tre esperti dello FDA Expert Advisory Committee si dimettono dopo l'approvazione
- Una indagine successiva del Congresso rivela che:
 - FDA ha accettato la riduzione dell'amiloide come evidenza di beneficio clinico
 - Biogen aveva programmato una campagna di marketing mirata a contenere le proteste per l'elevato costo, con un budget quasi triplo rispetto ai costi di produzione del farmaco
 - Vi è stata una collaborazione tra FDA e Biogen che "ha superato la norma"
- Costo iniziale annuo USD 56.000



Aducanumab

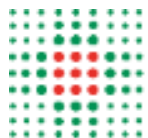
17/12/2021 CHMP EMA esprime parere negativo motivandolo così:

- Aduhelm® reduces amyloid beta in the brain, but the link between this effect and clinical improvement not been established
- Results from the main studies conflicting, did not show overall effectiveness in early stage AD
- Not sufficiently safe (ARIA)
- Unfavourable benefit risk balance

Fine 2021 Biogen riduce il costo del 50%

18/2/2022 Biogen chiede un riesame a EMA

20/4/2022 Biogen ritira la application EMA



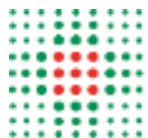
Aducanumab / Lecanemab

Aprile 2022 Medicare annuncia che Aduhelm® sarà rimborsato solo a pazienti inclusi in un trial clinico; altre compagnie assicurative seguono l'esempio di Medicare

6/1/2023 EISAI ottiene da FDA l'approvazione accelerata di **lecanemab** (Leqembi®), molecola sviluppata da Biogen ed EISAI

6/7/2023 FDA concede l'approvazione completa di lecanemab (Leqembi®)

Gennaio 2024 Biogen annuncia che la produzione di aducanumab verrà interrotta a Novembre 2024 "to reprioritize its resources in Alzheimer's disease."



Lecanemab

26/7/2024 CHMP annuncia parere **negativo** all'AIC di Leqembi[®] motivandolo con: bilancio beneficio/rischio sfavorevole a causa degli ARIA, soprattutto nella sottopopolazione di pazienti con ApoE ε4 carriers omozigoti, a fronte di un effetto favorevole di dubbia rilevanza clinica rispetto al placebo (CDR-SB -0.45 punti (95%CI: -0.67, -0.23))

22/8/2024 L'agenzia regolatoria Inglese (MHRA) approva l'AIC di Leqembi[®]

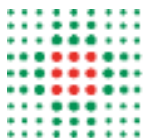
NICE si pronuncia contro il rimborso a carico del NHS dopo una analisi costi/benefici («Benefits of lecanemab are too small to justify the cost to the NHS»)

14/11/2024 CHMP annuncia che a seguito di una procedura di riesame, viene approvata la AIC per Leqembi[®], con le indicazioni: trattamento di pazienti adulti con diagnosi clinica di MCI o AD lieve, ApoE ε4 non-carriers o eterozigoti, con patologia amiloide confermata

- <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-july-2024>
- <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11220/documents/draft-guidance>
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>

Lecanemab

- Il parere **favorevole** è stato formulato:
 - **Senza disponibilità di nuovi dati** sui quali rivedere il bilancio beneficio/rischio
 - Rianalizzando gli **stessi dati post-hoc** su una **sottopopolazione** diversa da quella per cui lo studio era stato progettato e potenziato (tali analisi sono generalmente ad alto rischio di risultati spuri e non replicabili)
 - basando l'AIC su questi risultati anziché sulla **popolazione target dello studio**



GUIDELINE

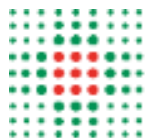
The Italian guideline on diagnosis and treatment of dementia and mild cognitive impairment

ELISA FABRIZI^{1,‡}, ANTONIO ANCIDONI^{1,‡}, NICOLETTA LOCURATOLO¹, PAOLA PISCOPO², FRANCESCO DELLA GATTA³, SIMONE SALEMME^{4,5}, SARA MARIA PANI⁶, DOMITILLA MARCONI⁷, LUCA VIGNATELLI⁸, LUCIANO SAGLIOCCA⁹, PAOLO CAFFARRA^{10,11}, PIERO SECRETO^{11,12}, ANTONIO GUAITA^{11,13}, ANDREA STRACCIARI^{11,14}, NICOLA VANACORE^{1,11}, ELEONORA LACORTE¹, The Guideline Working Group[§]

- Lecanemab and donanemab: **statistically significant but modest effects** on cognitive symptoms, while significantly increasing the risk of ARIA.
- **ARIA** usually asymptomatic, but moderate to severe and some cases life threatening.
- Need for more research on **long-term safety and efficacy, generalizability** of results and **clinical relevance** of effects.
- Substantial **financial burden** on the healthcare system
- Only a small number of CCDDs in Italy are currently equipped to administer them (**inequalities in access**).

Come migliorare i percorsi regolatori (alcuni spunti)

- **Integrazione** armonizzata con processi di **HTA** sia a livello internazionale che nazionale (EU HTA Regulation dal 12/1/2025; Joint Scientific Consultations, Joint Consultation Advice scope for medicines, EMA guidance for EMA–HTA parallel scientific advice procedures)
- Inclusione di considerazioni **economiche** (modellizzazione di scenari?)
- Definizione più stringente dei **percorsi regolatori** (ad es. conciliare tempestività con rigore: approvazioni accelerate con rispetto di criteri minimi di validità metodologica degli studi; fattibilità concreta di studi confirmatori dopo approvazione condizionata)
- Maggiore **strutturazione del metodo** di appraisal dei dossier
- Maggiore **chiarezza e condivisione** su **aspetti metodologici-chiave** (ad es. contestualizzazione clinica delle stime con significatività statistica)



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

