



Real world evidence: luci ed ombre

Francesco Perrone

Istituto Nazionale Tumori di Napoli
Unità Sperimentazioni Cliniche



Disclosure of conflicts of interest (2019-2021)

- Advisory activities
 - Astellas, Astra Zeneca, Bayer, Clovis, Incyte, Ipsen, Janssen, Pierre Fabre, Roche, Sanofi
- Institutional financial interests, for financial support to research activities
 - Astra Zeneca, Bayer, BioClin, Incyte, Janssen, Merck, Pfizer, Roche, Sanofi, Tesaro



Vorrei...

- Condividere una riflessione ampia sulla ricerca...
 - Discutendo i limiti della ricerca regolatoria e indipendente...
 - Includere le ombre della Real world evidence
 - Proponendovi un modello «possibile» di come la ricerca indipendente possa provare a superare alcuni limiti
 - Includere le possibili luci della Real world evidence
- Limiti della mia presentazione
 - Ridurrò la RWE ai soli studi di coorte sulla efficacia dei farmaci
 - Perché è quello su cui so qualcosa e che credo che interessi a GIM



La media vs l'eccezionale...

- Argomenterò su fenomeni ed effetti «medi»
 - Perché il nostro mestiere e la vita dei pazienti sono soprattutto dettati dalla «media»
 - Ed è sulla «media» che credo sia opportuno riflettere in termini strategici, per alzarla
- Fortunatamente, esistono fenomeni ed effetti «eccezionali»
 - Ci auguriamo che continuino ad esistere ed anzi aumentino
 - Ma non è facile programmare che accadano e in termini strategici penso che il nostro compito sia garantirgli la chance di accadere



Tra RWE e RCT

- Secondo alcuni c'è una guerra di religione
- Con il passare del tempo, però, alcune guerre diventano solo stucchevoli polemiche che fanno perdere di vista il proprio posizionamento nel tempo e nello spazio
- La sperimentazione clinica serve a sapere come trattare al meglio i nostri pazienti in maniera affidabile
- Ci sono metodi e, soprattutto, contesti diversi, ognuno con i suoi limiti e punti di forza...



La ricerca a fini regolatori

Gli studi registrativi promossi dalle aziende farmaceutiche sono spesso insufficienti per definire il **valore** e il ***place in therapy*** dei farmaci



FDA ed EMA registrano un nuovo farmaco se ci sono dati convincenti sulla **sicurezza** e sulla **efficacia** (risk/benefit ratio)



I trial registrativi

Istantanee in cui si mette a fuoco il farmaco ma...

- La **popolazione elegibile** per il trial potrebbe differire da quella della futura pratica clinica (es. alpelisib in MBC, popolazioni speciali)



ORIGINAL ARTICLE

Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer

F. André, E. Ciruelos, G. Rubovszky, M. Campone, S. Loibl, H.S. Rugo, H. Iwata, P. Conte, I.A. Mayer, B. Kaufman, T. Yamashita, Y.-S. Lu, K. Inoue, M. Takahashi, Z. Pápai, A.-S. Longin, D. Mills, C. Wilke, S. Hirawat, and D. Juric, for the SOLAR-1 Study Group*

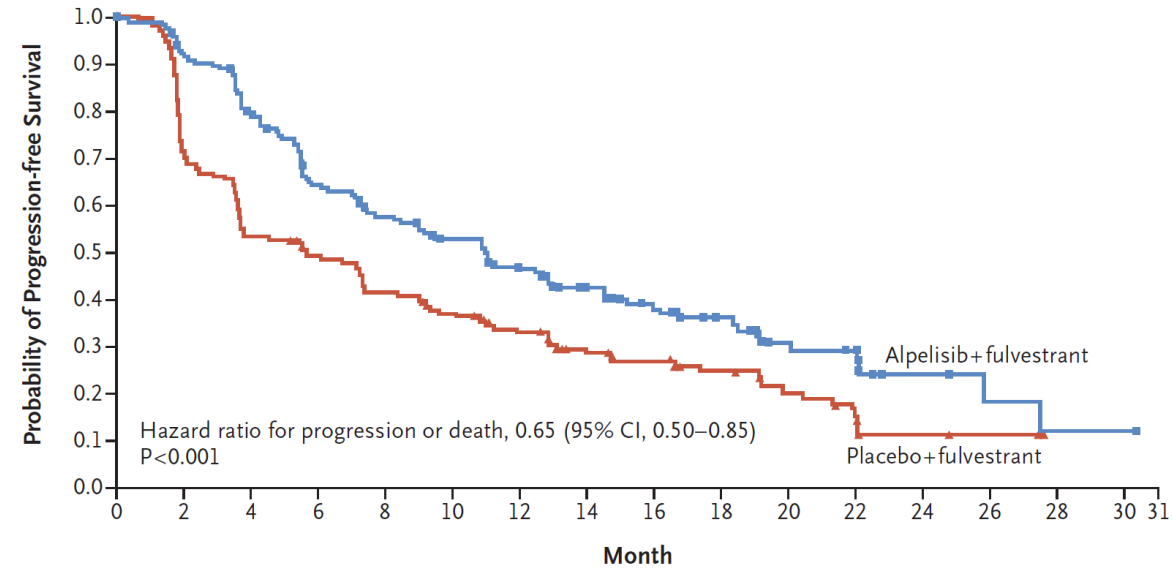


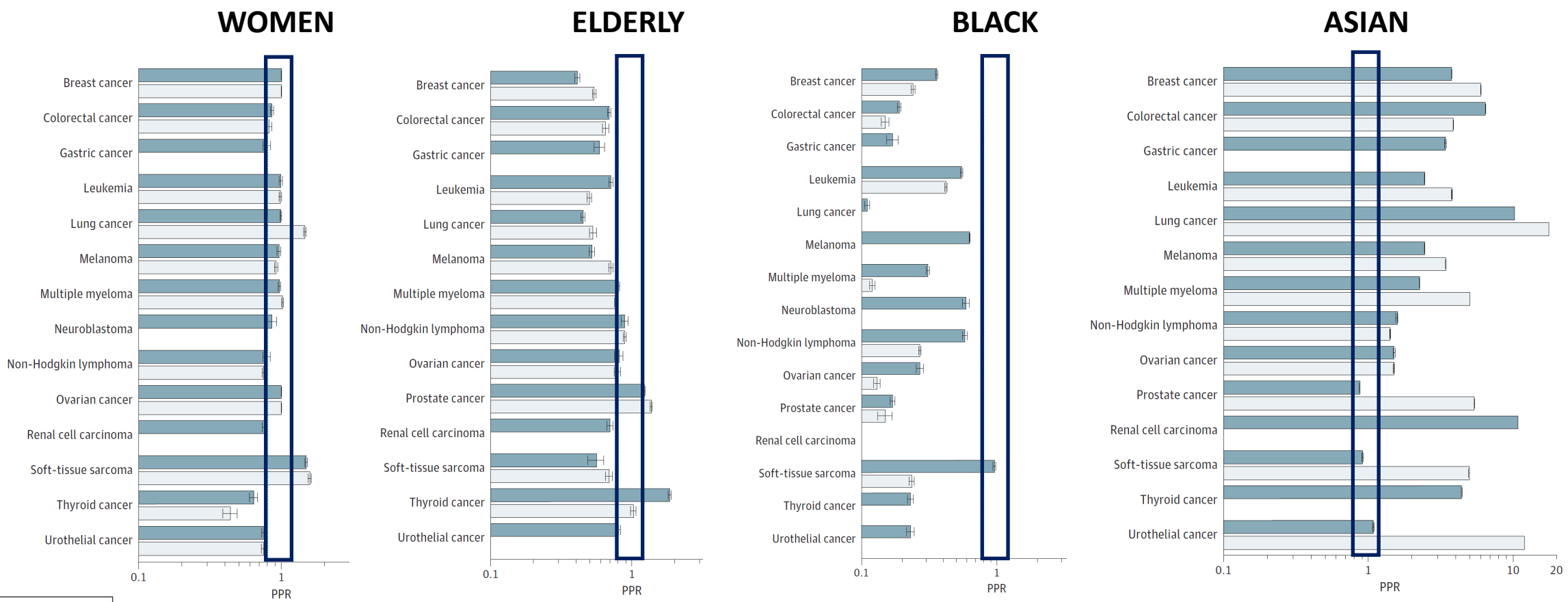
Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Cohort with <i>PIK3CA</i> -Mutated Cancer	
	Alpelisib– Fulvestrant Group (N = 169)	Placebo– Fulvestrant Group (N = 172)
Previous treatment — no. (%)§		
Any CDK4/6 inhibitor	9 (5.3)	11 (6.4)
Chemotherapy¶	101 (59.8)	107 (62.2)



Tanvee Varma, BA; Joshua D. Wallach, PhD, MS; Jennifer E. Miller, PhD; Dominic Schnabel; Joshua J. Skydel, MD, MHS; Audrey D. Zhang, MD; Michaela A. Dinan, PhD; Joseph S. Ross, MD, MHS; Cary P. Gross, MD

Reporting of Study Participant Demographic Characteristics and Demographic Representation in Premarketing and Postmarketing Studies of Novel Cancer Therapeutics



■ Premarket
■ Postmarket

The PPR is calculated by dividing the proportion of study patients in the subgroup by the proportion of US cancer patients who are in the subgroup



I trial registrativi

Istantanee in cui si mette a fuoco il farmaco ma...

- La popolazione elegibile per il trial potrebbe differire da quella della futura pratica clinica (es. alpelisib in MBC, popolazioni speciali)
- Mancano i confronti **testa a testa** (es. RCC, NSCLC ALK+, MBC-HER2+...)



First-line IO Combination Trials in mRCC

	CheckMate 214 (Ipi/Nivo) ¹ (n=550 vs n=546)	KEYNOTE-426 (Axi/Pembro) ² (n=432 vs n=429)	CheckMate 9ER (Cabo/Nivo) ³ (n=323 vs n=328)	CLEAR (Len/Pembro) ⁴ (N=355 vs n=357)
mOS, months HR (CI);	NR vs 38.4 0.69 (0.59–0.81);	NR vs 35.7 0.68 (0.55–0.85);	NR vs NR 0.60 (0.40–0.89);	NR vs NR 0.66 (0.49–0.88)
Landmark OS 12 mo	83% vs. 78%	90% vs. 79%	87% vs. 78% (est)	90% vs 79% (est.)
Landmark OS 24 mo	71% vs. 61%	74% vs. 66%	74% vs 60% (est)	79% vs. 70%
mPFS, months HR (CI)	12.2 vs 12.3 0.89 (0.76–1.05)	15.4 vs 11.1 0.71 (0.60–0.84)	16.6 vs 8.3 0.51 (0.41–0.64)	23.9 vs 9.2 0.39 (0.32–0.49)
ORR, %	39 vs 32	60 vs 40	56 vs 27	71 vs 36
CR, %	11 vs 3	9 vs 3	8 vs 5	16 vs 4
Med f/u, months	55	30.6	18.1	27
Prognostic risk, %				
Favorable	23	32	23	31
Intermediate	61	55	58	59
Poor	17	13	19	9
Prior nephrectomy	82%	83%	69%	74%
Subsequent systemic therapies for sunitinib arm, %	Overall (69%) IO (42%)	Overall (69%) IO (48%)	Overall (40%) IO (29%)	NR

1. Albiges et al. ESMO Open 2020
3. Choueiri et al. ESMO 2020

2. Powles et al. Lancet Oncology 2020
4. Motzer et al. ASCO GU 2021.



First-line IO Combination Trials in mRCC

	CheckMate 214 (Ipi/Nivo) ¹ (n=550 vs n=546)	KEYNOTE-426 (Axi/Pembro) ² (n=432 vs n=429)	CheckMate 9ER (Cabo/Nivo) ³ (n=323 vs n=328)	CLEAR (Len/Pembro) ⁴ (N=355 vs n=357)
mOS, months HR (CI);	NR vs 20.4	NR vs 25.7	NR vs NR	NR vs NR 6 (0.49-0.88)
Landmark OS 12 m Landmark OS 24 m				vs 79% (est.) 9% vs. 70%
mPFS, months HR (CI)				23.9 vs 9.2 9 (0.32-0.49)
ORR, %				71 vs 36
CR, %				16 vs 4
Med f/u, months				27
Prognostic risk, % Favorable Intermediate Poor				31 59 9
Prior nephrectomy				74%
Subsequent systemic therapies for sunitinib arm, %	Overall (69%) IO (42%)	Overall (69%) IO (48%)	Overall (40%) IO (29%)	NR

4 combinazioni a due farmaci.
Ognuna confrontata con sunitinib.

Quale rimborsare? Quale scegliere?

1. Albiges et al. ESMO Open 2020
3. Choueiri et al. ESMO 2020

2. Powles et al. Lancet Oncology 2020
4. Motzer et al. ASCO GU 2021.



I trial registrativi

Istantanee in cui si mette a fuoco il farmaco ma...

- La popolazione elegibile per il trial potrebbe differire da quella della futura pratica clinica (es. alpelisib in MBC, popolazioni speciali)
- Mancano i confronti testa a testa (es. RCC, NSCLC ALK+, MBC-HER2+...)
- Le **sequenze terapeutiche** non vengono mai prese in considerazione



I trial registrativi

Istantanee in cui si mette a fuoco il farmaco ma...

- La popolazione elegibile per il trial potrebbe differire da quella della futura pratica clinica (es. alpelisib in MBC, popolazioni speciali)
- Mancano i confronti testa a testa (es. RCC, NSCLC ALK+, MBC-HER2+...)
- Le **sequenze terapeutiche** non vengono mai prese in considerazione
- L'effetto dei trattamenti successivi - che nella pratica clinica esistono! - viene spesso rimosso mediante l'uso di **end-point surrogati**, molto spesso non validati, che tendono a sovrastimare l'efficacia (numerosi esempi)



Original Investigation | Oncology

Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer

A Systematic Review and Meta-analysis

Xavier Paoletti, PhD; Liz-Anne Lewsley, MD, PhD; Gennaro Daniele, MD, PhD; Adrian Cook, MSc; Nozomu Yanaihara, MD, PhD; Anna Tinker, MD; Gunnar Kristensen, MD, PhD; Petronella B. Ottevanger, MD, PhD; Gerasimos Aravantinos, MD, PhD; Austin Miller, MD, PhD; Ingrid A. Boere, MD, PhD; Robert Fruscio, MD, PhD; Anna K. L. Reyners, MD, PhD; Eric Pujade-Lauraine, MD, PhD; Andrea Harkin, BA; Sandro Pignata, MD, PhD; Tatsuo Kagimura, MD, PhD; Stephen Welch, MD, PhD; James Paul, BSc; Eleni Karamouza, MSc; Rosalind M. Glasspool, MD, PhD; for the Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Meta-analysis Committee

Table 2. Overall and Subgroup Analyses of the Surrogacy of Progression-Free Survival for Overall Survival

Analysis	No. of Trials	No. of Patients	Individual-Level Correlation, Kendall τ (95% CI) ^a	Trial-Level Correlation, R^2 (95% CI) ^b
Overall	17	11 029	0.724 (0.717-0.732)	0.24 (0-0.59)
Design				
Maintenance	5	3340	0.72 (0.71-0.74)	0.03 (0-0.35)
Nonmaintenance	12	7689	0.72 (0.72-0.73)	0.67 (0.36-0.97)
Carboplatin and taxanes as control	10	7321	0.73 (0.72-0.74)	0.15 (0-0.56)
Progression assessment				
CA125 level confirmed by CT scan	10	5319	0.70 (0.69-0.71)	0.27 (0-0.74)
GCIG criteria	5	4603	0.74 (0.73-0.75)	0.43 (0.02-1.00)





Contents lists available at ScienceDirect

EClinicalMedicine
2020 Apr 13;21:100332

journal homepage: <https://www.journals.elsevier.com/eclinicalmedicine>



Research Paper

Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA's table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs

Bishal Gyawali^{a,b,*}, Spencer P. Hey^{a,c}, Aaron S. Kesselheim^{a,c}

^a Program On Regulation, Therapeutics, And Law (PORTAL), Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, US

^b Department of Oncology, Department of Public Health Sciences and Division of Cancer Care and Epidemiology, Queen's University, Kingston, Canada

^c Harvard Center for Bioethics, Harvard Medical School, Boston, MA, US

Findings: Five surrogate endpoints were listed for breast cancer in the FDA website: pathological complete response rates (pCR), event-free survival (EFS), disease-free survival (DFS), objective response rates (ORR), and progression-free survival (PFS), of which pCR was listed as appropriate only for accelerated approval, while the rest were considered appropriate for accelerated or regular approval. No correlation study evaluated the correlation of treatment effects on EFS with that on OS. The results from correlation studies evaluating pCR, DFS, ORR, and PFS suggest that the treatment effects on none of these surrogate measures were strongly correlated with treatment effects on OS ($r < 0.85$ or $R^2 < 0.7$, except for DFS in HER2 positive early breast cancer ($R^2 = 0.75$))

Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry

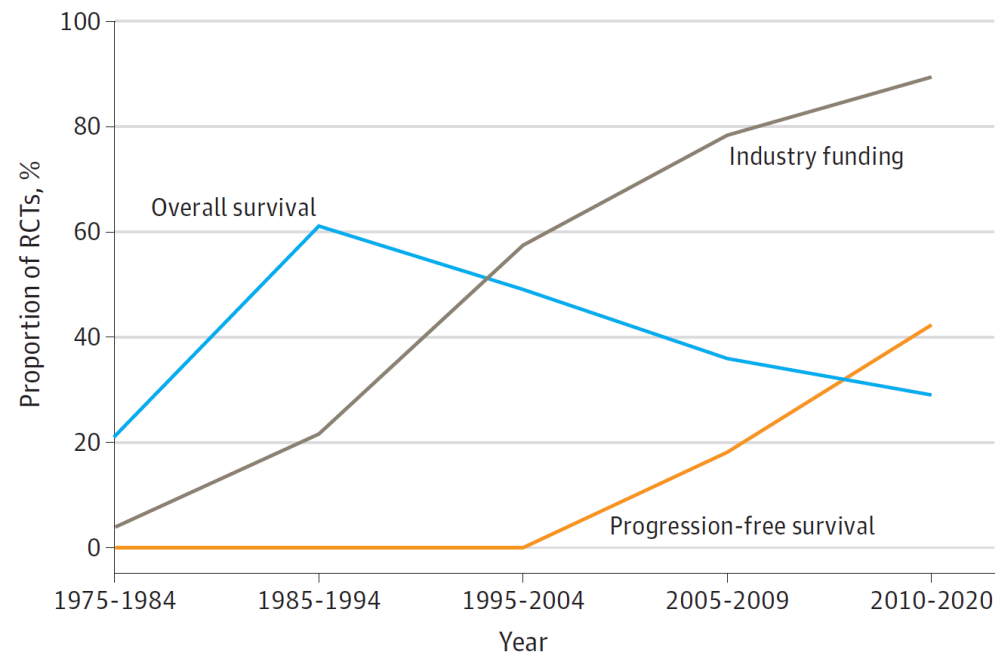
U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Oncology Center of Excellence
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)



Evolution of the Randomized Clinical Trial in the Era of Precision Oncology

Joseph C. Del Paggio, MD; John S. Berry; Wilma M. Hopman, MA; Elizabeth A. Eisenhauer, MD; Vinay Prasad, MD; Bishal Gyawali, MD, PhD; Christopher M. Booth, MD

Figure 2. Temporal Trends in Primary End Point and Industry Funding of Randomized Clinical Trials (RCTs) of Breast, Colorectal, and Non-Small Cell Lung Cancer Published in Major Journals Over 5 Decades, 1975-2020



I trial registrativi

Istantanee in cui si mette a fuoco il farmaco ma...

- La popolazione elegibile per il trial potrebbe differire da quella della futura pratica clinica (es. alpelisib in MBC, popolazioni speciali)
- Mancano i confronti testa a testa (es. RCC, NSCLC ALK+, MBC-HER2+...)
- Le sequenze terapeutiche non vengono mai prese in considerazione
- L'effetto dei trattamenti successivi - che nella pratica clinica esistono! - viene spesso rimosso mediante l'uso di end-point surrogati, quasi sempre non validati, che tendono a sovrastimare l'efficacia (numerosi esempi)

La generalizzabilità dei loro risultati nella pratica clinica può essere problematica e la stima del valore dei nuovi farmaci può essere distorta



La ricerca a fini regolatori

Gli studi registrativi promossi dalle aziende farmaceutiche sono spesso insufficienti per definire il **valore** e il ***place in therapy*** dei farmaci



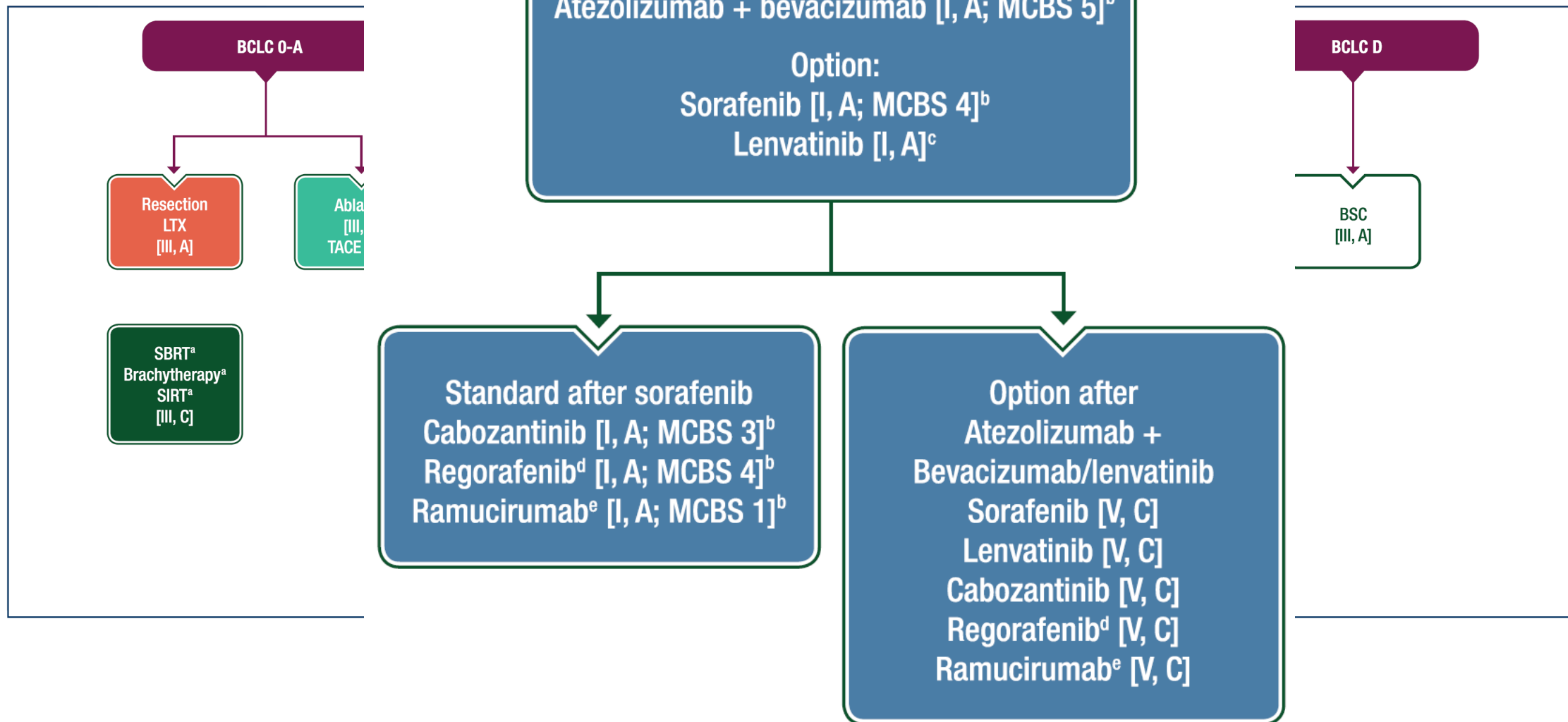
FDA ed EMA registrano un nuovo farmaco se ci sono dati convincenti sulla **sicurezza** e sulla **efficacia** (risk/benefit ratio)

La ***rimborsabilità*** diventa sempre più un momento critico (sia per il prezzo crescente dei farmaci che per le debolezze degli studi registrativi) e non è detto che vada a buon fine

Le ***linee guida*** emanate dalle società scientifiche includono algoritmi e raccomandazioni che spesso sono basati su evidenze deboli

Pemigatinib vie biliari
Neratinib extended HER2-adjuvant
Nivo-Ipi renal cell cancer
Pertuzumab neoadiuvante
Olaparib pancreas BRCA-mutato





La ricerca a fini regolatori

Gli studi registrativi promossi dalle aziende farmaceutiche sono spesso insufficienti per definire il **valore** e il **place in therapy** dei farmaci



FDA ed EMA registrano un nuovo farmaco se ci sono dati convincenti sulla **sicurezza** e sulla **efficacia** (risk/benefit ratio)

La **rimborsabilità** diventa sempre più un momento critico (sia per il prezzo crescente dei farmaci che per le debolezze degli studi registrativi) e non è detto che vada a buon fine

Le **linee guida** emanate dalle società scientifiche includono algoritmi e raccomandazioni che spesso sono basati su evidenze deboli

Forse abbiamo bisogno di una ricerca diversa...

La **ricerca indipendente** non affronta adeguatamente né tempestivamente (salvo casi eccezionali) i deficit di conoscenza che permangono o che si generano a valle della registrazione dei nuovi farmaci



I limiti della ricerca indipendente...

- **Se ne fa poca**

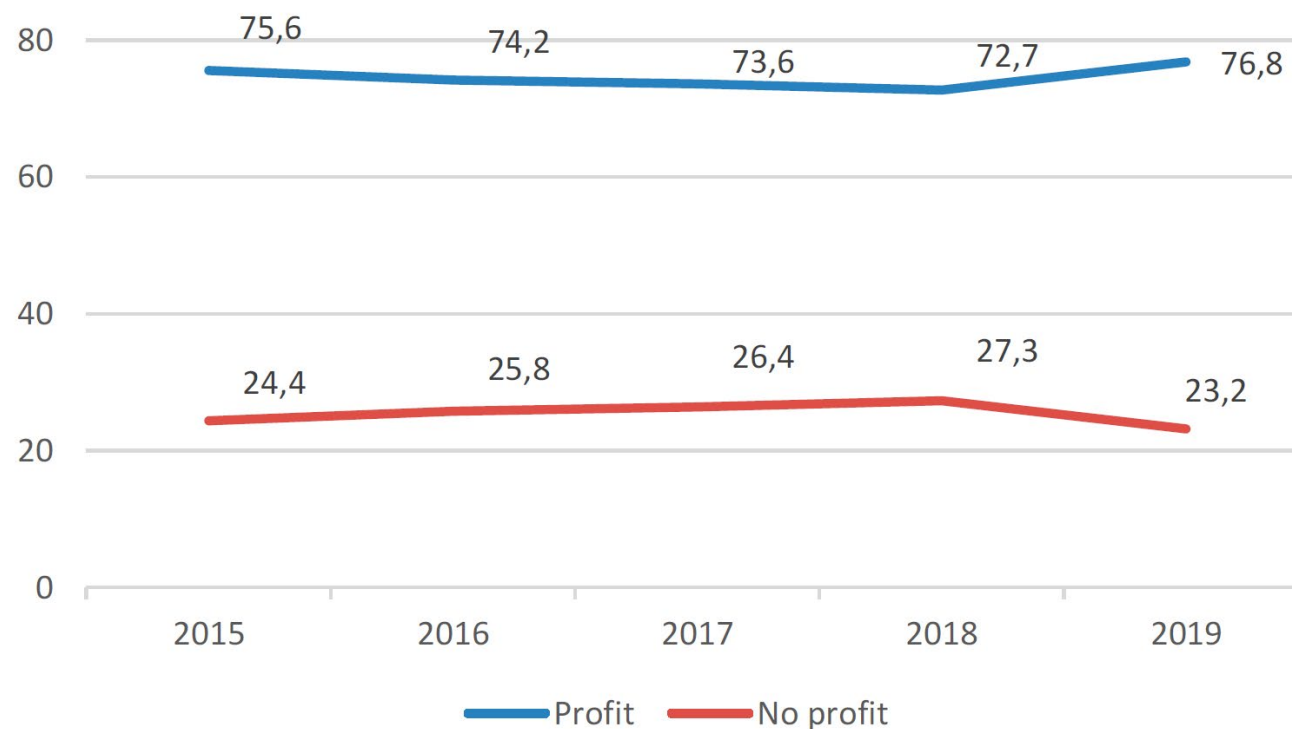


Sperimentazioni Cliniche - **PARTE 2**: SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA. ANNO 2019

Figura G

Sperimentazioni per anno e promotore profit / no profit (%)

SC autorizzate nel quinquennio: 3.234



I limiti della ricerca accademica...

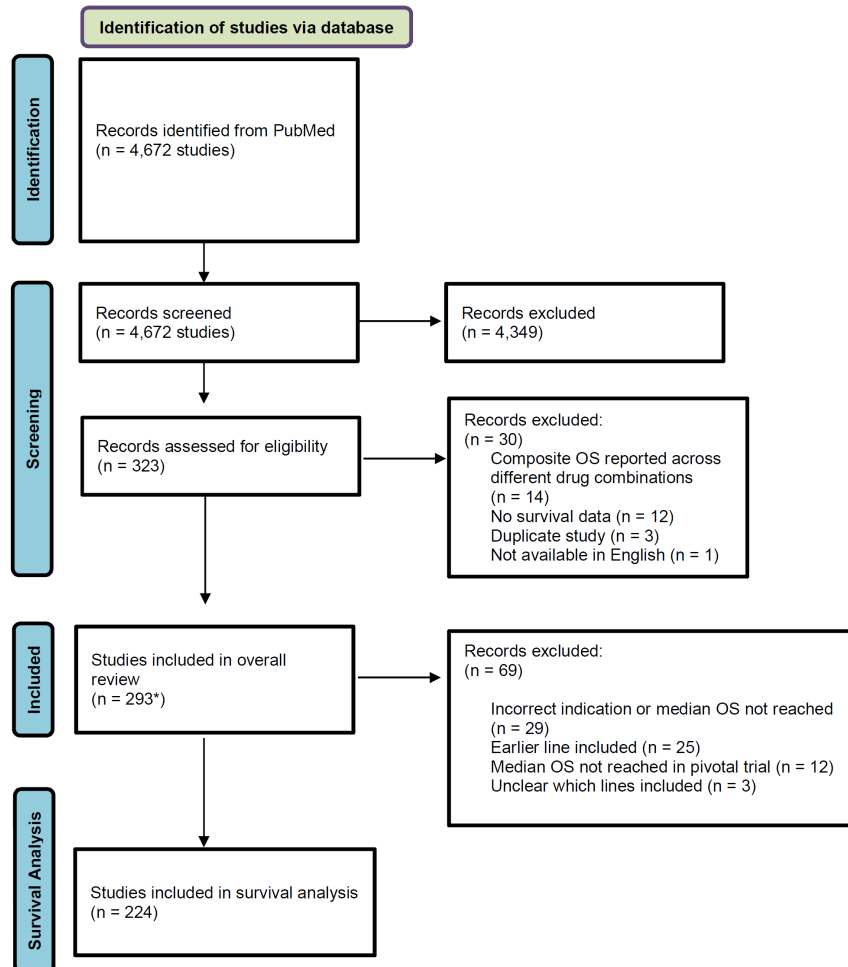
- **Se ne fa poca**
- Per lo più finisce con il produrre **altre istantanee** sull'effetto dei farmaci (spesso anche tardive...)
- Analogamente alla ricerca profit
 - spesso usa **endpoint surrogati** per abbreviare i tempi e ridurre la dimensione e i costi degli studi
 - raramente affronta lo studio delle **sequenze**
- Se ne fa tanta (troppa?) di tipo osservazionale, che nella mia opinione non necessariamente rappresenta la RWE...



Real-world outcomes associated with new cancer medicines approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency: A retrospective cohort study

Jemma M. Boyle ^{a,1}, Gemma Hegarty ^{b,1}, Christopher Frampton ^c, Elizabeth Harvey-Jones ^d, Joanna Dodkins ^d, Katharina Beyer ^e, Gincy George ^e, Richard Sullivan ^{d,f}, Christopher Booth ^{g,2}, Ajay Aggarwal ^{a,d,f,*,2}

Figure 1 – Flow diagram demonstrating selection of RWD studies included in the analysis.



	Observational RWD Studies		Observational RWD studies included in survival analyses	
	No.	%	No.	%
Country				
Italy	52	17.7	44	19.6
Japan	30	10.2	22	9.8
China	28	9.6	22	9.8
USA	26	8.9	16	7.1
France	22	7.5	18	8.0
Spain	15	5.1	12	5.4
Canada	14	4.8	9	4.0
South Korea	13	4.4	12	5.4
UK	8	2.7	6	2.7
Netherlands	8	2.7	8	3.6
Poland	7	2.4	5	2.2
Multi-country	14	4.8	9	4.0
Other individual country	56	19.1	41	18.3
Study Type				
Prospective	50	17.1	39	17.4
Retrospective	242	82.6	184	82.1
Unknown	1	0.3	1	0.4





Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejancer.com



Real-world outcomes associated with new cancer medicines approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency: A retrospective cohort study

Jemma M. Boyle ^{a,1}, Gemma Hegarty ^{b,1}, Christopher Frampton ^c, Elizabeth Harvey-Jones ^d, Joanna Dodkins ^d, Katharina Beyer ^e, Gincy George ^e, Richard Sullivan ^{d,f}, Christopher Booth ^{g,2}, Ajay Aggarwal ^{a,d,f,*,2}

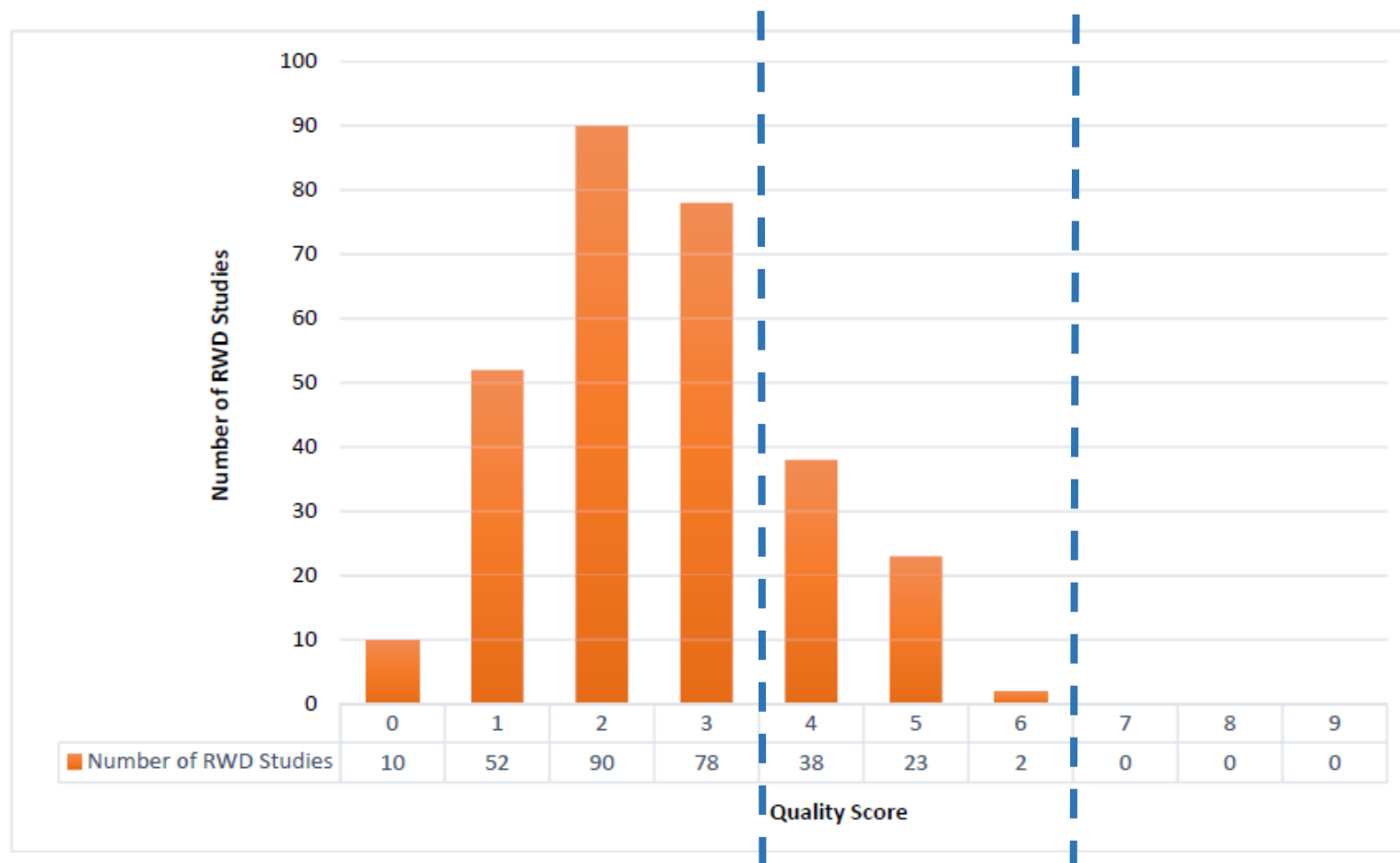


Fig. 1. Histogram of the distribution of total scores for RWD studies appraised using the Newcastle Ottawa Scale.





Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejancer.com

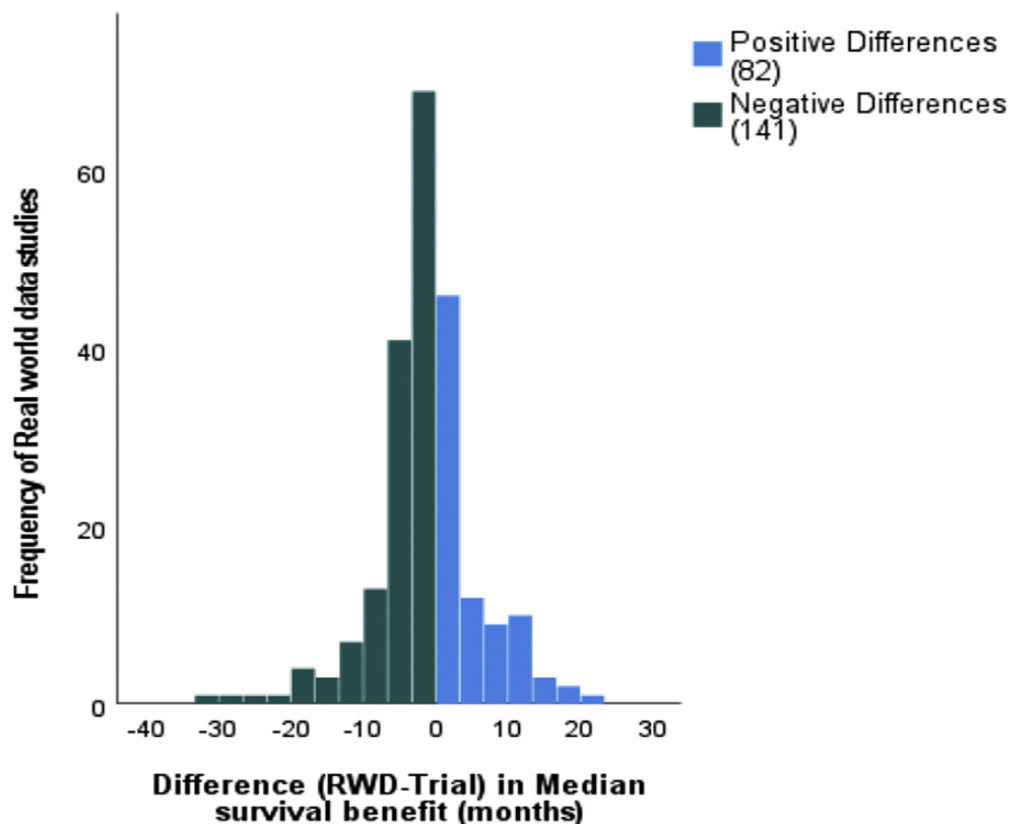


Real-world outcomes associated with new cancer medicines approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency: A retrospective cohort study



Jemma M. Boyle ^{a,1}, Gemma Hegarty ^{b,1}, Christopher Frampton ^c, Elizabeth Harvey-Jones ^d, Joanna Dodkins ^d, Katharina Beyer ^e, Gincy George ^e, Richard Sullivan ^{d,f}, Christopher Booth ^{g,2}, Ajay Aggarwal ^{a,d,f,*}

Fig. 2. Frequency chart reporting survival differences between RWD^a studies (n = 224 for 37 drug indications) and their corresponding pivotal trial for that drug indication. ^aReal-world data



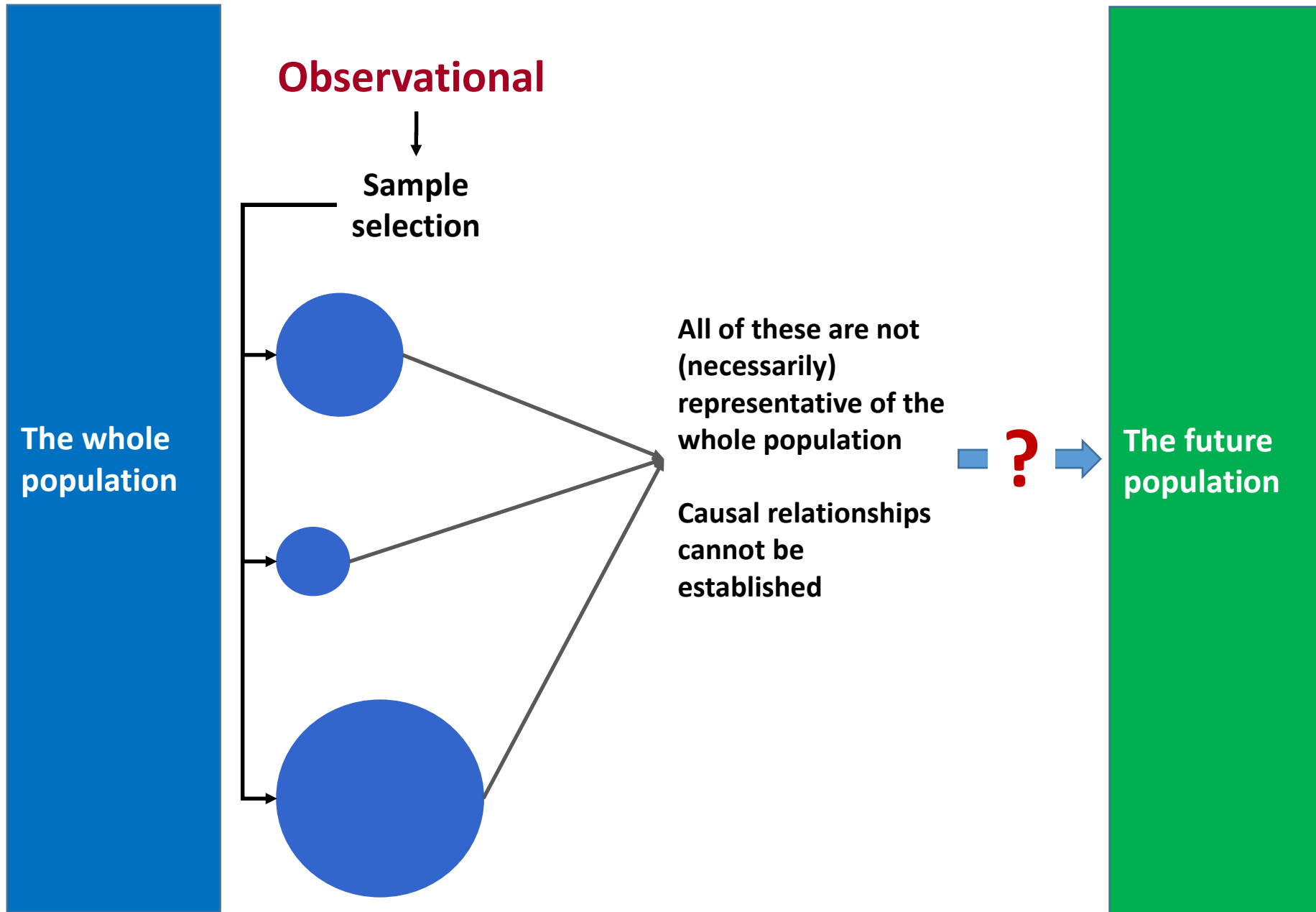
“Low-quality studies were more likely to report superior survival outcomes (23%) compared to higher quality studies (8%) (p = 0.02).”

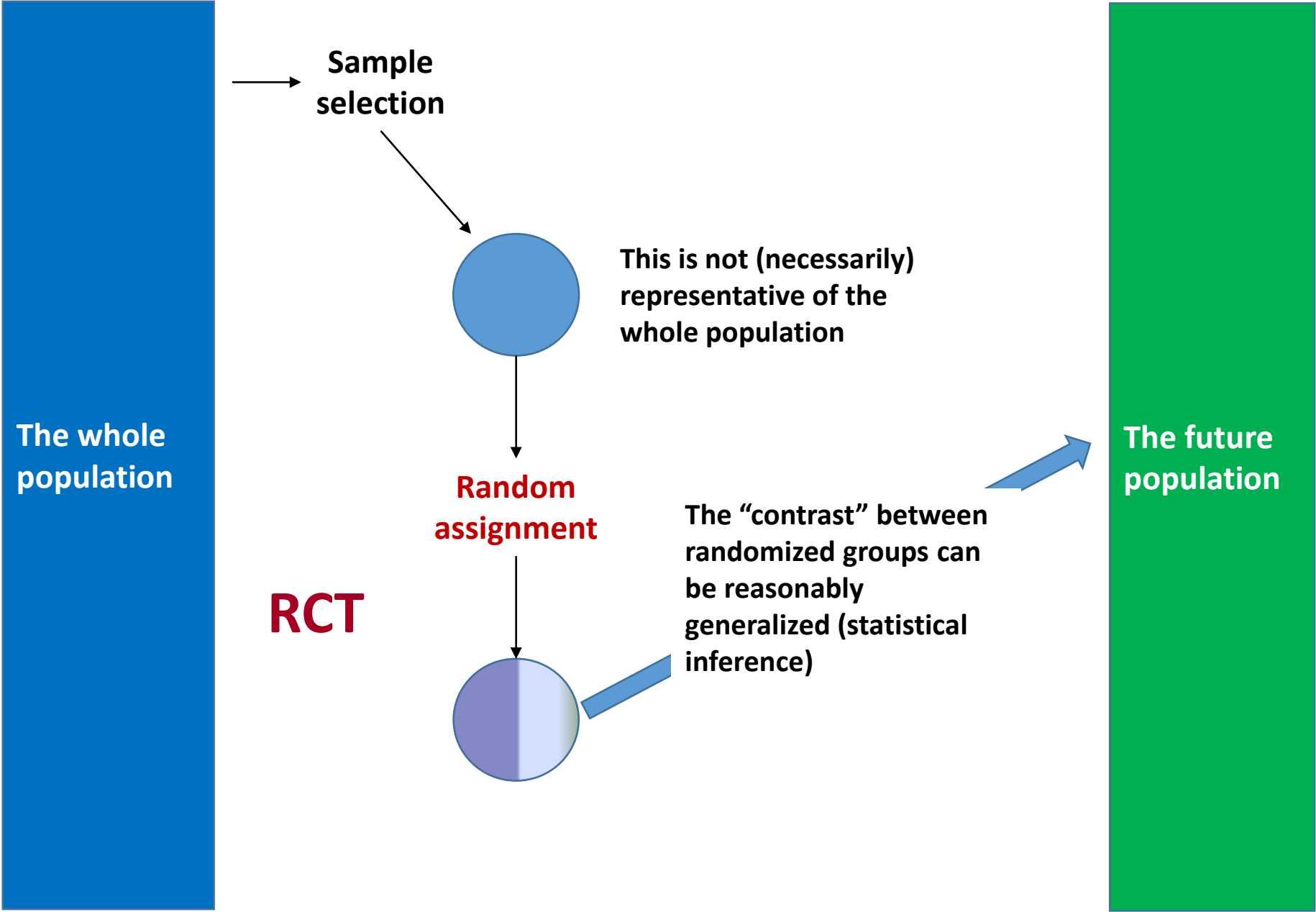


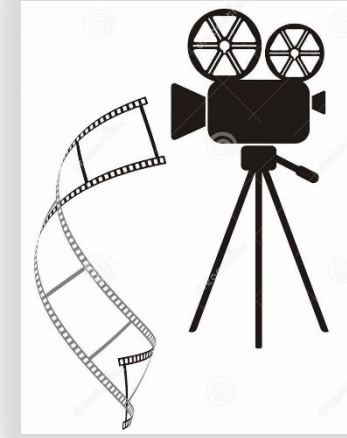
Il focus della Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale negli studi di coorte

- Selezione dei pazienti (4 items)
- Comparabilità dei risultati con l'evidenza esterna (1 item, che può valere 2 punti)
- Attendibilità della misurazione dell'outcome (3 items)









Patient-journey studies

Advanced HCC
Not eligible for LR treatment
Child-A

Physician/patient choice, pending reimbursement and guidelines update



Atezo-Beva

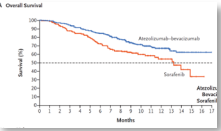
Sorafenib

Cabozantinib

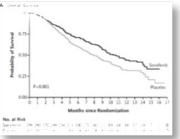
In Italia, con i blocchi attuali delle schede AIFA...

Snodi decisionali

HtoH
Imbrave150

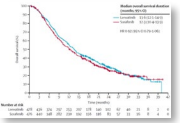


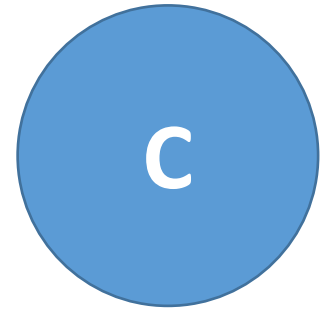
HtoH
REFLECT



Sorafenib
Placebo

Lenvatinik





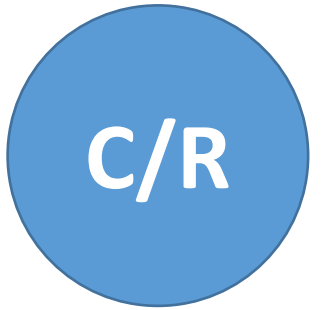
Snodi decisionali: choose

CHOOSE - opzioni

- Trattamento disponibile nella pratica clinica secondo linee guida
- Trattamento disponibile in programmi di expanded access (EAP) o uso compassionevole (CUP) o altro (es. legge 326, 648, ecc...)
- Partecipazione a un *trial*
- (Sola terapia di supporto)

Ma se fossimo in una condizione di incertezza
e non avessimo elementi per scegliere?





Snodi decisionali: choose/randomize

CHOOSE - opzioni

- Trattamento disponibile nella pratica clinica secondo linee guida
- Trattamento disponibile in programmi di expanded access (EAP) o uso compassionevole (CUP) o altro (es. legge 326, 648, ecc...)
- Partecipazione a un *trial*
- (Sola terapia di supporto)

RANDOMIZE - opzioni

- La randomizzazione sarà disponibile come opzione nei casi in cui si riconosca l'esistenza di una incertezza
- La randomizzazione potrebbe anche essere limitata ad un sottogruppo di pazienti selezionato per caratteristiche cliniche (es. pazienti anziani, pazienti con comorbidity) o molecolari



Operativamente, ad ogni snodo

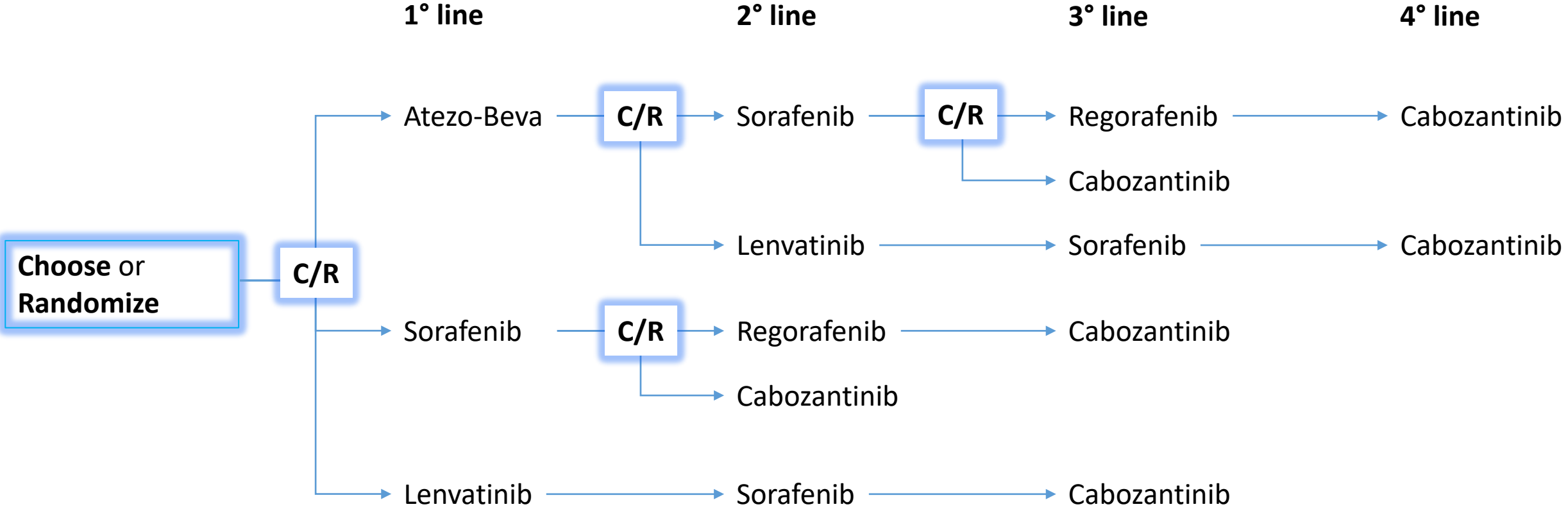
- Si esplicitano le **opzioni** teoricamente disponibili (nella pratica o sperimentali)
- Medico/paziente **scelgono** se ne sono convinti quella che considerano più indicata o preferita
- Altrimenti, se persiste incertezza, si assegna il trattamento mediante **randomizzazione**
 - Dopo avere ovviamente escluso le opzioni controindicate
- → Decision making theory



Advanced HCC
Not eligible for LR treatment
Child-A

PATIENT-JOURNEY STUDY - example

Physician/patient choose/randomize, reimbursed (?) treatment, based on current guidelines (?)



Volendo provocare (stile *tabula rasa*...)

C/R

C/R

C/R

C/R

C/R

1° line	2° line	3° line	4° line	5° line
Atezo/Beva	Atezo/Beva*	Atezo/Beva*	Atezo/Beva*	Atezo/Beva*
Sorafenib	Sorafenib*	Sorafenib*	Sorafenib*	Sorafenib*
Lenvatinib	Lenvatinib*	Lenvatinib*	Lenvatinib*	Lenvatinib*
	Regorafenib	Regorafenib*	Regorafenib*	Regorafenib*
	Cabozantinib	Cabozantinib*	Cabozantinib*	Cabozantinib*
	Supportive care	Supportive care	Supportive care	Supportive care
Other Clinical Trial	Other Clinical Trial	Other Clinical Trial	Other Clinical Trial	Other Clinical Trial
EAP/CUP	EAP/CUP	EAP/CUP	EAP/CUP	EAP/CUP

*= if not used before



Formalizzando, siamo nei *platform studies*...

- Un *PJS* rappresenta uno **studio prospettico di coorte**, al cui interno sono **innestati degli studi sperimentali (randomizzati o non randomizzati)**
- Basato su un **protocollo master adattativo**, che si aggiorna mediante emendamenti allorchè si modifica lo scenario degli snodi decisionali e non va in obsolescenza
- **L'analisi principale** dello studio riguarda la descrizione dei **percorsi terapeutici** e dei loro outcome clinici (sopravvivenza, QOL, tossicità)
- **Ogni studio sperimentale ha la propria pianificazione ed analisi** statistica oltre a contribuire ai percorsi della coorte
- I **percorsi diagnostici** associati (**clinici e molecolari**) possono essere a loro volta oggetto di analisi di efficacia e appropriatezza



Un *patient-journey study* consente di...

- Integrare studi **osservazionali prospettici e sperimentazioni randomizzate** contestualizzate nella pratica clinica (favorendo credibilità e generalizzabilità dei risultati di entrambe le modalità di ricerca)
- Produrre conoscenze sulle **sequenze** terapeutiche
- Ottimizzare il ***place in therapy*** dei farmaci
- Generare evidenze su **popolazioni** tipicamente **sottorappresentate**
- Favorire analisi di **farmacoeconomia** con dati reali e non solo modelli
- Favorire strategie di rimborsabilità dei farmaci condizionate alla produzione di conoscenza (***coverage with evidence development***)

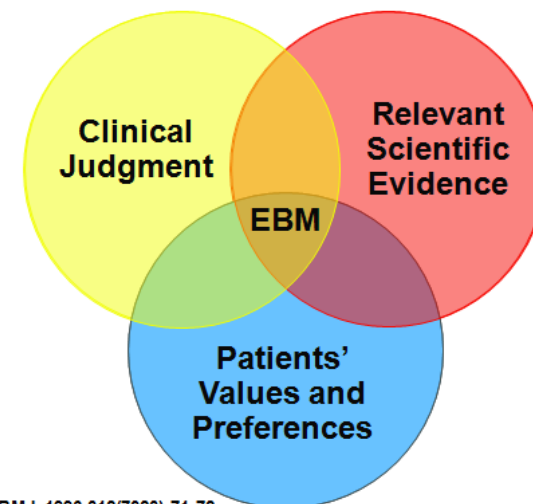
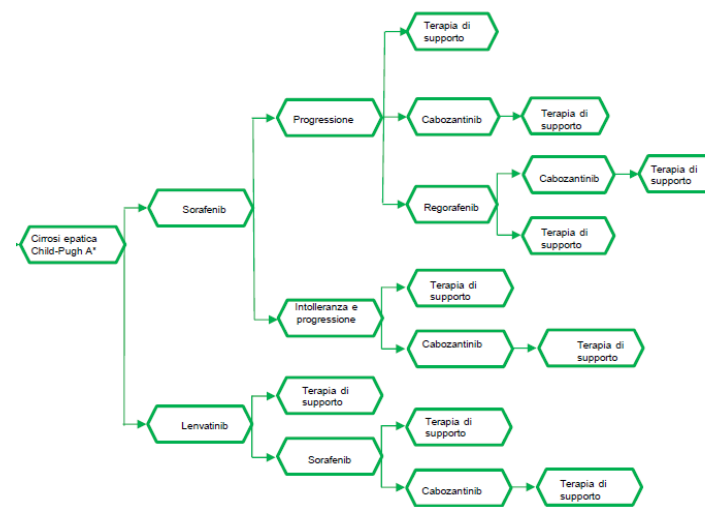


HCC è solo un esempio

Algoritmo sugli standard terapeutici con più di una opzione/linea di trattamento disponibile

Setting clinico chiaramente identificabile

Incertezze dovute a carenza o assenza di evidenza (weak evidence, lack of evidence...)



Sackett DL, et al. BMJ. 1996;312(7023):71-72.



Kidney Cancer Coverage from Every Angle

JNCCN 360 Kidney Cancer



- ▶ Video perspectives from experts
- ▶ Deep dives into clinical medicine
- ▶ Breaking oncology news
- ▶ Summaries of medical literature



Novel HER2-Targeted Therapies Pose Sequencing Challenges

By Chase Doyle

Posted: 3/15/2021 12:57:00 PM

Last Updated: 3/18/2021 2:54:40 PM

 Get Permission

With three new HER2-targeted therapies approved in the past 15 months alone, the treatment landscape for patients with metastatic breast cancer has become increasingly crowded. In the third-line setting and beyond, there are now at least eight HER2-targeted agents approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for metastatic disease, including three monoclonal antibodies, three tyrosine kinase inhibitors, and two antibody-drug conjugates.

During a presentation at the recent Miami Breast Cancer Conference, which was held virtually this year, Sara A. Hurvitz, MD, discussed the latest approvals in HER2-positive breast cancer, which have led to significant improvements in overall survival while raising questions about optimal sequencing.¹

“ This continues to be an incredibly exciting time for the treatment of HER2-positive breast cancer, given all these new agents, but we are challenged to understand how to best sequence these agents...

— Sara A. Hurvitz, MD



Che cosa serve per fare un PJS?

- Farmaci a carico del SSN
- Un po' di finanziamento
 - AIFA ha introdotto un nuovo modello con gli anticorpi monoclonali anti SarsCov2...



Home > Emergenza COVID-19 > AIFA promuove studio sull'efficacia degli anticorpi monoclonali per COVID-19

AIFA promuove studio sull'efficacia degli anticorpi monoclonali per COVID-19


[Emergenza COVID-19 >](#)

L'obiettivo è verificare se possono rappresentare una reale opzione terapeutica nella prevenzione della progressione della malattia nei pazienti in fase precoce.

Al fine di verificare se gli anticorpi monoclonali possono rappresentare una reale opzione terapeutica nella prevenzione della progressione del COVID-19 nei pazienti in fase precoce di malattia, l'Agenzia Italiana del Farmaco ritiene utile promuovere e supportare uno studio clinico randomizzato. Per garantire l'accesso al farmaco e un supporto economico all'effettuazione di uno studio randomizzato multiarm si chiede di ricevere un protocollo di studio randomizzato che dovrà considerare i seguenti aspetti:

La selezione del protocollo di studio sarà effettuata dall'AIFA con il supporto di esperti esterni. Lo studio selezionato sarà sottoposto a valutazione da parte della CTS-AIFA e del Comitato Etico dell'INMI "L. Spallanzani".

La deadline per la presentazione del protocollo è il giorno 1 febbraio 2021 alle ore 12.00, inviando la documentazione a:

 direzionegenerale@aifa.gov.it.

Ulteriori informazioni e dettagli relativi al protocollo di studio e alle modalità di invio saranno resi noti entro il giorno 20 gennaio 2021 sul sito dell'Agenzia.

Pubblicato il: 15 gennaio 2021

Che cosa serve per fare un PJS?

- Farmaci a carico del SSN
- Un po' di finanziamento
 - AIFA ha introdotto un nuovo modello con gli anticorpi monoclonali anti SarsCov2...
- Un po' di tecnologia informatica
- Supporto istituzionale
- Tanta convinzione e tanto entusiasmo



Conclusioni – io credo che...

- Una solida ricerca clinica indipendente sia necessaria per razionalizzare l'ondata di innovazione farmacologica che fortunatamente sta interessando l'oncologia
- In particolare credo sia necessario allargare la visione dalla efficacia dei singoli farmaci in specifici segmenti terapeutici (*le istantanee*) all'efficacia dei percorsi terapeutici (*il film*), ottimizzando l'uso dei farmaci che via via vengono resi disponibili
- Un modello di *patient-journey study* potrebbe giovare della integrazione di trial randomizzati e studi prospettici osservazionali, e potrebbe includere obiettivi diagnostici, prognostici, e di tipo traslazionale
- In questo modo la ricerca indipendente potrà produrre benefici per i pazienti migliorando la pratica clinica e allo stesso tempo potrà fungere da supporto per le decisioni sulla rimborsabilità degli enti regolatori



FINE

Grazie dell'attenzione

