

Managed Entry Agreements (MEA): the experience of Italy

Claudio Jommi, MSc

**Professor of Health Care Management
Department of Pharmaceutical Sciences
Università del Piemonte Orientale
Novara, Italy**

(Former Professor of Practice of Health Policy at SDA
Bocconi School of Management and President of the
Italian Health Economics Association)



Agenda

- ❖ **Overview of drug Pricing and Reimbursement system in Italy**
- ❖ Drug registries
- ❖ Managed Entry Agreements
- ❖ Lessons learnt from the Italian case
- ❖ Back-up slides

Key aspects (1)

- Assessment / Appraisal / P&R negotiation (and MEA) managed by the same agency (AIFA)
- P&R simultaneously negotiated
- Multi-criteria approach for P&R, including disease severity, unmet medical need and added therapeutic value
- Economic domains: drug budget impact as the main driver, but growing attention to cost-effectiveness (no official threshold over ICER)
- P&R renegotiation
 - When the P&R contract expires (usually 2-years)
 - If market conditions change (e.g. new drugs launched for the same or similar indication / patents for competitors expire (since 2019))

Key aspects (2)

- MEAs (both outcome-based and financial-based) often used in the past (relying on drugs registry if patient-level MEAs are used), but (hidden) discounts are now preferred
- IBP (same public price but different discounts and/or MEA across indications) often used in the past, but now blended model is prevailing
- Fragmented market: Regions are accountable for health care spending and deficits and may use cost-containment measures, including
 - Copayments
 - Additional discounts (regions cannot intervene on list prices)
 - Direct distribution of medicines by hospitals
 - Actions on prescribing behavior (e.g. prescription targets)

Agenda

- ❖ Overview of drug Pricing and Reimbursement system in Italy
- ❖ **Drug registries**
- ❖ Managed Entry Agreements
- ❖ Lessons learnt from the Italian case
- ❖ Back-up slides

Drug registries

(<https://www.aifa.gov.it/en/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio>)



- Introduced in 2012
- 308 indications (74% oncology), 3.5 million patients with registries in 2024
- Appropriateness (eligibility and request forms), Effectiveness (follow-up form), Discontinuation (end of treatment form)
- Full database managed by AIFA
- Platform funded by the industry
- Data entry managed by clinicians (430 departments per indication on average)

Eligibility form (Yescarta - Follicular Lymphoma)

E	Campo obbligatorio al fine dell'eligibilità	Yescarta (axicabtagene cicleucl)_FL_r/r	
O	Campo obbligatorio		
<p>Paziente è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (FL) (r dopo tr o più linee di terapia sistemica).</p>			
1- Scheda Registrazione paziente (RP)			
F	ITA	ITA	
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)			
<p>La sicurezza e l'efficacia di Yescarta nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età > 65 anni. L'uso di Yescarta non è raccomandato nelle donne in gravidanza o in età fertile che non usino misure contraccettive. I pazienti con patologie attive del sistema nervoso centrale (SNC) o con funzione renale, epatica, polmonare o cardiaca inadeguata, sono maggiormente esposti alle conseguenze delle reazioni avverse. I pazienti trattati con Yescarta non devono donare sangue, organi, tessuti o cellule per il trapianto.</p>			
E	Diagnosi di Linfoma Follicolare (FL) istologicamente confermata?	Si No	Alloca
D	Grado:	1 2 3a 3b	
E	Stato di malattia	FL refrattario FL in remissione Altro	Alloca
D	Data della prima diagnosi	gg/mm/aaaa /	
D	Stadio (Lugano mod. Ann Arbor criteria)	I II III IV	
D	IPI/RS	Basso Intermedio Alto	
F	Performance Status (ECOG)	0 1 2 3 4	Alloca
F	Numero di linee di terapia sistemica già somministrate (che comprendono anticorpi monoclonali anti-CD20 ed agenti alchilanti)	1 2 3 ≥4	Alloca
O	Paziente con sintomi di progressione/febbice nell'arco di 24 mesi dopo la prima linea di trattamento (POD24)?	Si No	
O	Paziente precedentemente sottoposto a trapianto di cellule staminali autologhe?	Si No	
O	Precedente trapianto di cellule staminali alogene?	Si No	
<p>In caso di risposta "Si" alla domanda precedente, rispondere / segnare questi:</p>			
F	Il paziente presenta SVD acuto o cronica attiva?	Si No	Alloca
F	Il paziente ha ricevuto la terapia immunosoppressiva da almeno 3 settimane?	Si No	Alloca
F	Intervallo dal trapianto di sterno > 12 mesi?	Si No	Alloca
O	Precedente terapia anti-CD19	Si No	
F	Esposizione di CD19 dopo precedente trattamento con anti-CD19	Si No	Di aprire solo se risposta "Si" alla domanda precedente

<p>a domande successive il spazio solo se risposta "Si" alla domanda "Precedente terapia anti-CD19?"</p>			
E	Specificare la precedente terapia anti-CD19	CAR T Out of Specification CAR T Altro	Alloca
O	Se risposta "Altro" alla domanda precedente, specificare		Di aprire solo se risposta "Altro" alla domanda "Specificare la precedente terapia anti-CD19?"
E	Paziente con infezione attiva HBV/HCV o HIV positivo?	Si No Non valutato	Alloca
E	Storia o sospetto coinvolgimento del SNC da parte della malattia; storia o presenza di disordine del SNC, come epilessia, malattia cerebrovascolare, demenza, malattia cerebellare, edema cerebrale, sindrome da fuoriuscita di liquido cerebrospinale, presenza di disturbi autoimmuni con coinvolgimento del SNC.	Si No	Alloca
E	Paziente con storia di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapie sistemiche immunosoppressive o disease modifying nei due anni precedenti?	Si No	Alloca
E	Paziente con adeguata funzione renale (laboratori della creatinina > 60 ml/min)?	Si No	Alloca
E	Paziente con adeguata funzione epatica (AST e ALT < 2.5 volte il limite superiore normale per età e bilirubina < 1.3 mg/dl o < 3 nei pazienti affetti da sindrome di Gilbert)?	Si No	Alloca
E	Paziente con frazione di eiezione < 50%, versamento pericardico, anemia clinicamente significativa, storia di infarto del miocardio, angiolipatica o stent, angina instabile o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi?	Si No	Alloca
E	Paziente con adeguata funzione polmonare (saturazione di O ₂ > 92% in aria ambiente, assenza di versamento pleurico)?	Si No	Alloca
E	Paziente con adeguata riserva midollare (conta assoluta di neutrofili ≥ 1.000/mm ³ , conta assoluta di linfociti ≥ 100/mm ³ , piastrine ≥ 75.000/mm ³)	Si No	Alloca
E	Paziente con storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi?	Si No	Alloca
E	Il clinico ha preso visione di quanto riportato in RCP ai paragrafi 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 (Psicologia e modo di somministrazione, Controindicazioni, Avvertenze speciali e Precauzioni d'uso, Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione, Fertilità gravidanza e allattamento)?	Si No	Alloca

Follow-up and discontinuation forms (Yescarta - Follicular Lymphoma)



5- Scheda Rivalutazione (RIV)		Testi/Note
RIV obbligatoria al tempo 0 (Infusione), e E (+180 giorni), 12 (+360 giorni) e 18 mesi (+540 giorni) dall'infusione. In caso di successo, compilare la scheda di fine trattamento.		
0	Data di valutazione	J./J./...
	Il paziente ha ricevuto l'infusione (ad esclusione di prodotti out of specification)?	Si No
0	Completare il formato con il testo: "In caso di infusione di prodotto CAR T Out of Specification, è necessario rispondere "NO" al quesito "Il paziente ha ricevuto l'infusione?", in quanto il prodotto medicinale Out Of Specification non deve essere sottoposto a monitoraggio mediante follow-up."	
0	Data dell'infusione	J./J./...
0	Dose totale infusa (numero di cellule T CAR-positive vitali)	...
	Condizioni cliniche del paziente	
	Decesso del paziente	
0	Causa di mancata infusione	Prodotto non adeguato ai fini della somministrazione (inclusi prodotti out of specification) Altra (specificare):
	Reazioni avverse gravi non ricche (in particolare reazioni polmonari, reazioni cardiache o ipertensive) da precedenti chemioterapie.	
	Infusione attiva non controllata	
	Significativo peggioramento clinico del burden di malattia dopo chemioterapia intensificativa.	
	Nessuna	
	Altra (specificare):	
0	È stato necessario somministrare terapia "bridge" prima dell'infusione di Yescarta?	Si No
	Remissione completa (CR)	
	Remissione parziale (PR)	
	Malattia stabile	
	Progressione	
	Ritorno dopo CR	
	Non valutato	
0	Indicare la causa della mancata valutazione dello stato della malattia	Paziente perso al follow-up Altra (specificare):
0	Paziente sottoposto ad altri trattamenti anti-tumore post-infusione per progressione di malattia/burden di risposta?	Si No
0	Di sono state reazioni avverse al medicinale?	Si No
	Sindrome da rilascio di citochine (CRS)	
	Eventi neurologici	
	Infezioni	
	Citopenia prolungata	
	Neuropatia labirintica	
	Insorgenza di trombocitopenia	
	Sindrome da lipi tumorale (Tumor lysis syndrome, TLS)	
	Nessuna	
0	È stato necessario somministrare tocilizumab o altre misure alternative adeguate per il trattamento della CRS?	Si No
	Si avere se risposta "Sindrome da rilascio di citochine" alla domanda precedente	
0	Il paziente è stato sotto cura di valutazione?	Si No
0	Indicare il causa dell'abbandono	Causa correlata alla malattia Tossicità al medicinale Altra
	Completare se risposta "no" alle domande precedenti	

E- Scheda Fine Trattamento (FT)		Testi/Note
pazienti trattati con Yescarta devono essere monitorati per tutta la vita per rilevare l'eventuale presenza di tumori secondari.		
Esempio previsto un'unica somministrazione, il fine trattamento è da intendersi come la fine del follow-up del paziente. Le date di fine trattamento corrispondono alle date di ultima valutazione. È possibile compilare sempre la scheda di fine trattamento in caso di mancata infusione. In caso di paziente infuso, la scheda può essere compilata prima del 12 mesi solo in caso di decesso o perdita al follow-up.		
0	Data di valutazione	J./J./...
	Paziente perso al follow-up	
	Fine follow-up del follow-up	
	Decisione clinica	
0	Causa di fine trattamento	Paziente non più eleggibile al trattamento Mancata infusione per altre cause Prodotto non adeguato ai fini della somministrazione (inclusi prodotti out of specification) Chiusura Monitoraggio Decesso
0	Se Deciso, indicare il motivo	Causa correlata alla malattia Tossicità al medicinale Altra
0	Se Deciso, indicare la data	J./J./...
	Si	Questo quesito compilare solo se risposta "Prodotto non adeguato ai fini della somministrazione (inclusi prodotti out of specification)" alla domanda "Causa di fine trattamento."
0	Il prodotto era un CAR T Out of Specification?	Si No
	Questo quesito compilare solo se risposta "Si" alla domanda precedente "Il prodotto era un CAR T Out of Specification"	
0	In caso di prodotto CAR T Out of Specification, questo è stato comunque somministrato (in accordo a quanto previsto nella CLS Qualitative on Stem Monitoring Practice specific to Axicant Therapeutic Products par. 11.3)?	Si No
	Questo quesito compilare solo se risposta "Si" alla domanda precedente "Il prodotto era un CAR T Out of Specification"	
	Il paziente ha ricevuto l'infusione (ad esclusione di prodotti out of specification)?	Si
0	Completare il formato con il testo: "In caso di infusione di prodotto CAR T Out of Specification, è necessario rispondere "NO" al quesito "Il paziente ha ricevuto l'infusione?", in quanto il prodotto medicinale Out Of Specification non deve essere sottoposto a monitoraggio mediante follow-up."	
0	Data dell'infusione	J./J./...
0	Dose totale infusa (numero di cellule T CAR-positive vitali)	...
	Condizioni cliniche del paziente	
	Decesso del paziente	
0	Causa di mancata infusione	Prodotto non adeguato ai fini della somministrazione (inclusi prodotti out of specification) Altra (specificare):
	Reazioni avverse gravi non ricche (in particolare reazioni polmonari, reazioni cardiache o ipertensive) da precedenti chemioterapie.	
	Infusione attiva non controllata	
	Significativo peggioramento di non del burden di malattia dopo chemioterapia intensificativa.	
	Nessuna	
	Altra (specificare):	
0	È stato necessario somministrare tocilizumab o altre misure alternative adeguate per il trattamento della CRS?	Si No
	Si avere se risposta "Sindrome da rilascio di citochine" alla domanda precedente	
0	Il paziente è stato sotto cura di valutazione?	Si No
0	Indicare il causa dell'abbandono	Causa correlata alla malattia Tossicità al medicinale Altra
	Completare se risposta "no" alle domande precedenti	

Rimborso completa (CR)		Testi/Note
0	Stato della malattia (vedi Cheson et al., JCO 2014)	Remissione completa (CR) Remissione parziale (PR) Malattia stabile Progressione Ritorno dopo CR Non valutato
0	Indicare la causa della mancata valutazione dello stato della malattia	Paziente perso al follow-up Altra (specificare):
0	Paziente sottoposto ad altri trattamenti anti-tumore post-infusione per progressione di malattia/burden di risposta?	Si (Indicare) No
0	Di sono state reazioni avverse al medicinale?	Si No
	Sindrome da rilascio di citochine (CRS)	
	Eventi neurologici	
	Infezioni	
	Citopenia prolungata	
	Neuropatia labirintica	
	Insorgenza di trombocitopenia	
	Sindrome da lipi tumorale (Tumor lysis syndrome, TLS)	
	Nessuna	
0	È stata verificata una o più delle seguenti complicanze post-infusione?	Si No
	Si avere se risposta "Sindrome da rilascio di citochine" alla domanda precedente	
0	È stato somministrato tocilizumab o sono state utilizzate misure alternative adeguate per il trattamento della CRS?	Si No
	Si avere se risposta "Sindrome da rilascio di citochine" alla domanda precedente	

Drug registries and regulation

- Appropriateness (eligibility criteria)
- Indication-based policies (e.g. innovativeness, IBP)
- Patient-level MEAs
- Real world data (evidence?)
 - Dimension of the target population
 - Treatment duration / cost
 - Effectiveness
 - Safety in real life

Agenda

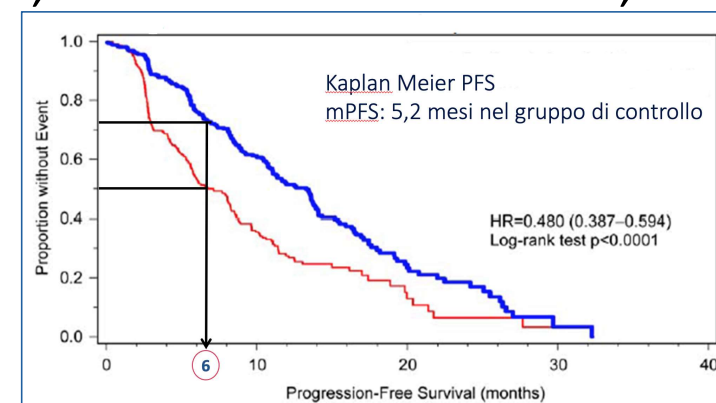
- ❖ Overview of drug Pricing and Reimbursement system in Italy
- ❖ Drug registries
- ❖ **Managed Entry Agreements**
- ❖ Lessons learnt from the Italian case
- ❖ Back-up slides

Taxonomy of MEAs

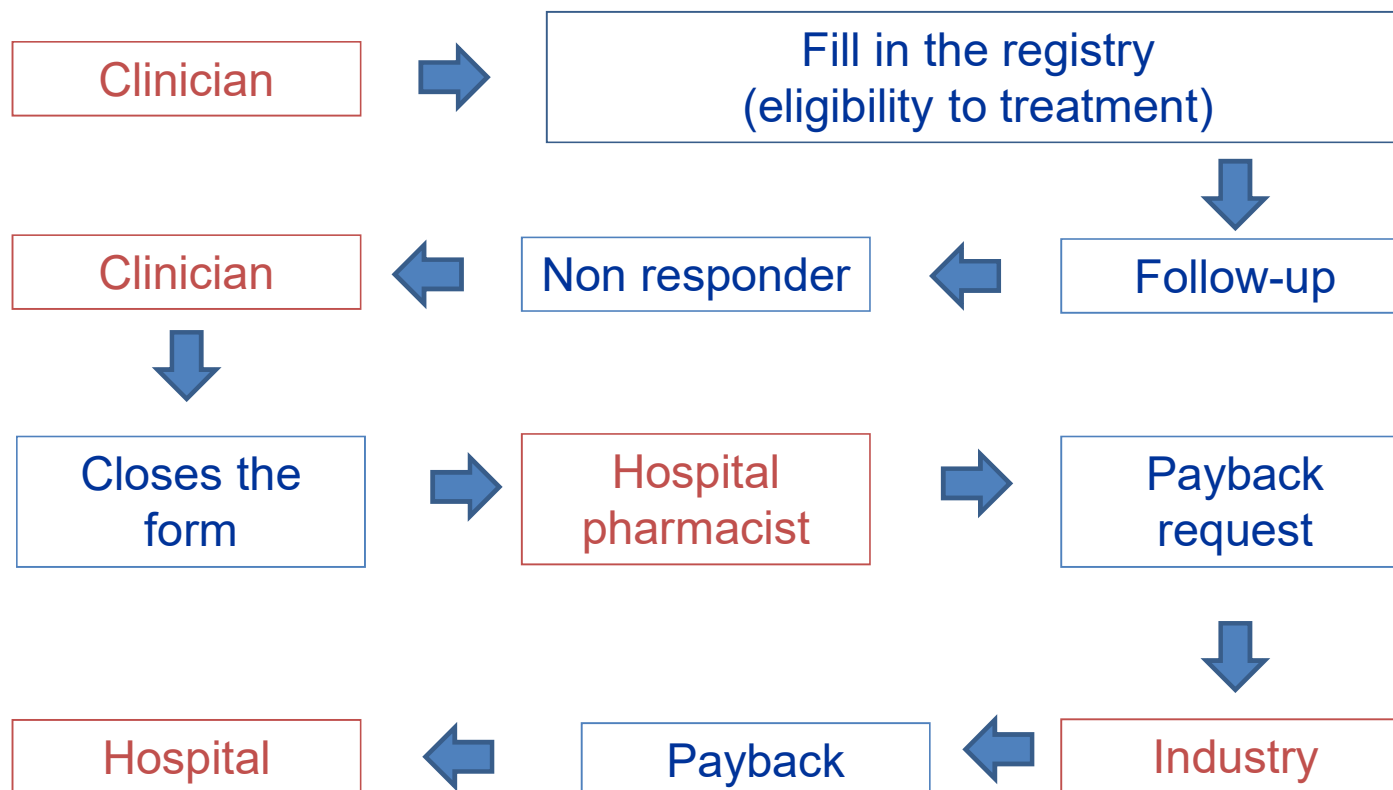
	POPULATION LEVEL	PATIENT LEVEL
FINANCIAL-BASED	<p>Sales capping Price/volume agreement</p>	<p>Cost cap per patient Manufacturer funded treatment initiation</p>
OUTCOME-BASED	<p>Coverage with evidence development (CED)</p>	<p>Performance-linked reimbursement (PLR)</p>

Outcome-based MEAs in Italy

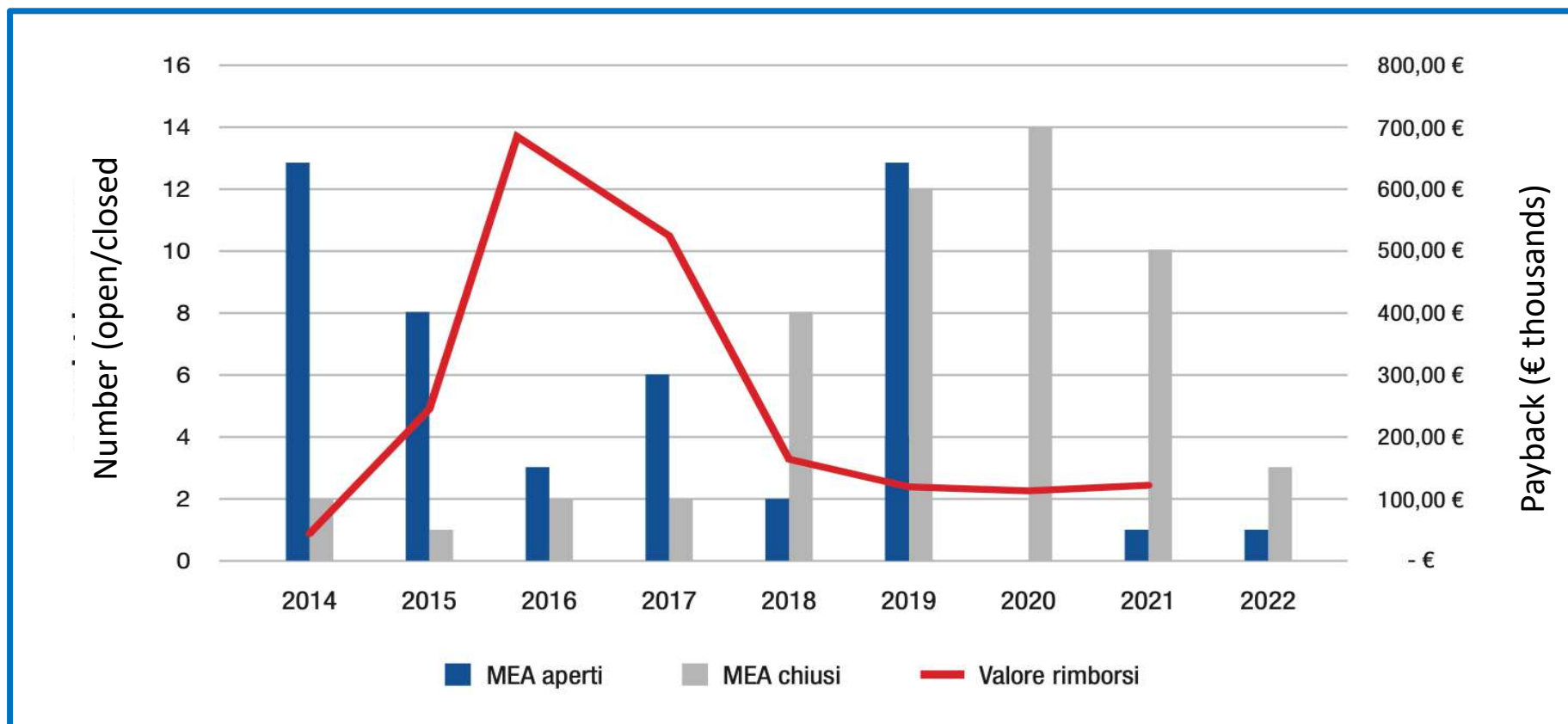
- Applied only to cancer treatments (with the exception of Zolgensma for SMA)
- Only PLR (no CED) supported by drug registries
 - “Payment by result”: industry give back money if treatment fails (most of them overcome)
 - “Payment at result”: industry is paid if the treatment is effective (more recent), applied only to CAR-T and Zolgensma, together with payment installments, that have been blocked because of accounting issues (converted into hidden discounts)
- Key success factors: uncontroversial endpoint to check, short-term re-evaluation, small number of patients
- Endpoint and re-evaluation time are crucial



PLR in Oncology: how do they work



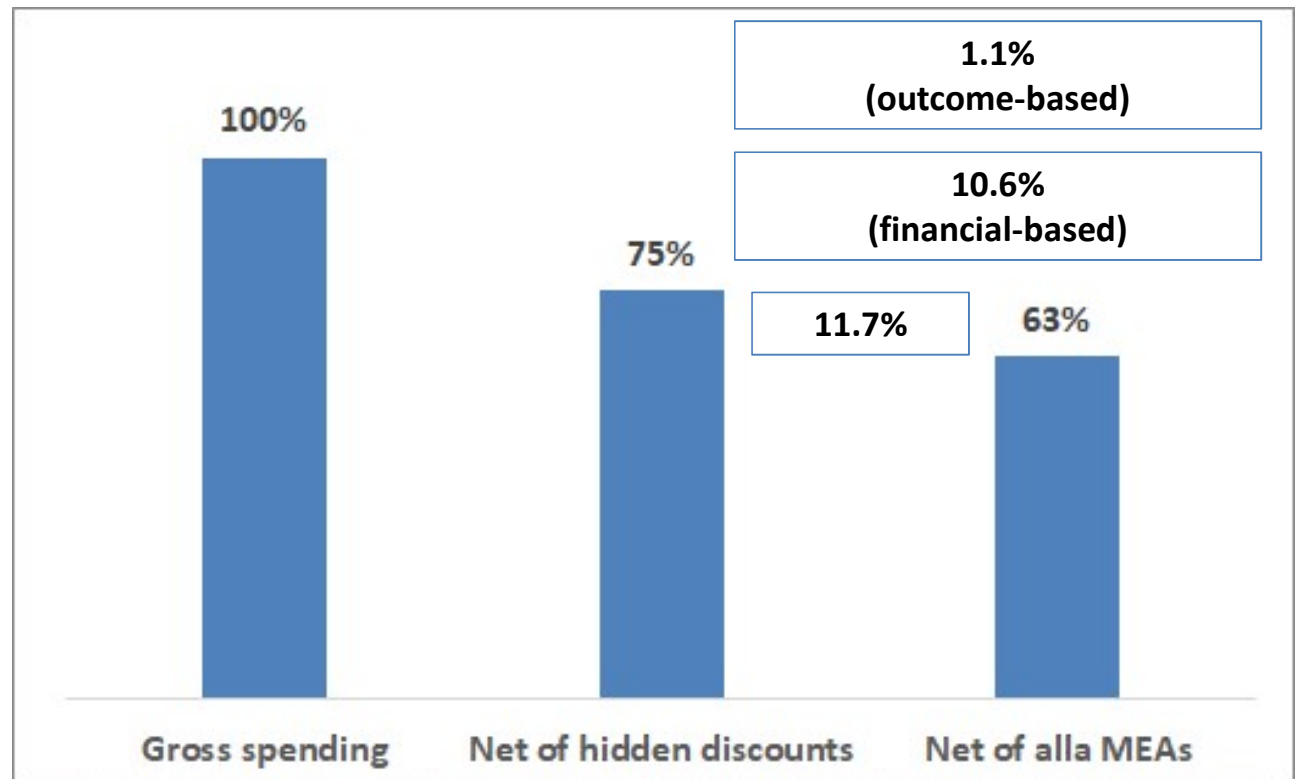
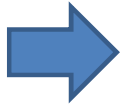
The 'crisis' of outcome-based MEAs in Italy



Source (courtesy of Nello Martini): Russo P. Registri di monitoraggio AIFA e RWE: il binomio di una scelta che ha guardato al futuro. In: Fondazione Roche (ed) I dati Il futuro della sanità Strumenti per una reale innovazione. Edra, 2022.

Why this crisis? (1)

- Limited savings on drug expenditure (2013-2022)



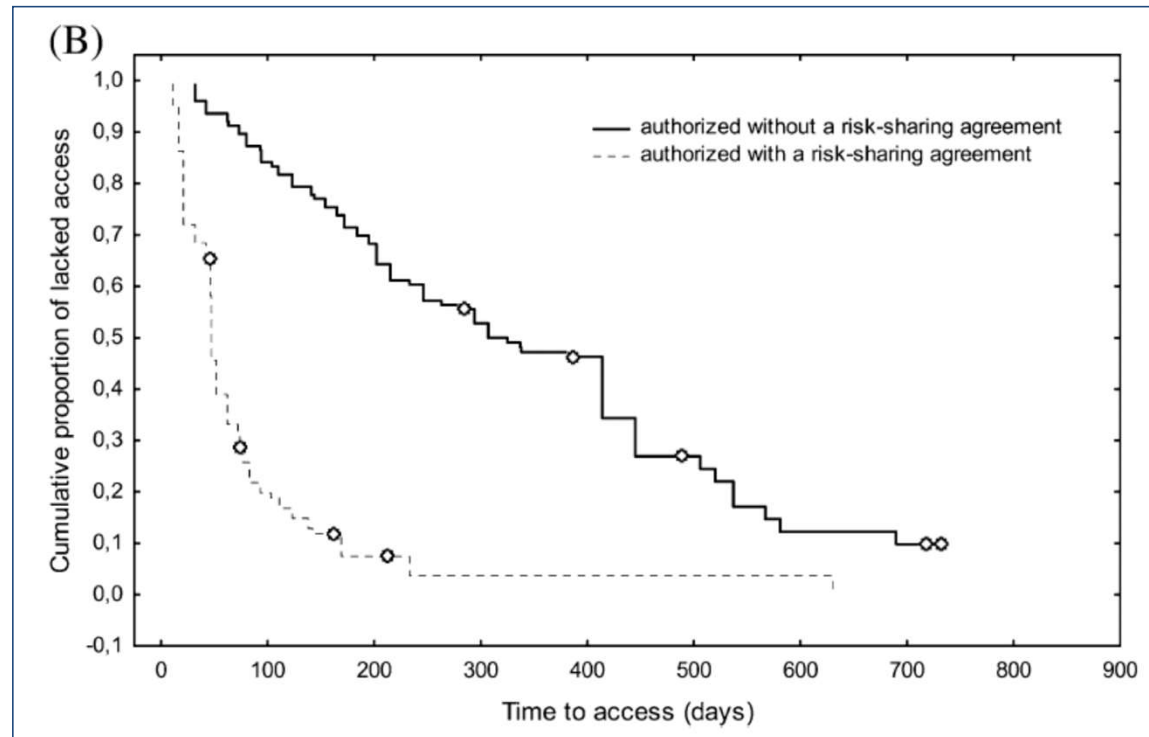
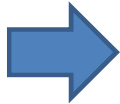
Source: Osservatorio Farmaci (Cergas Bocconi)
https://cergas.unibocconi.eu/observatories/osfar_

Why this crisis? (2)

- Administrative burden for clinicians and hospital pharmacists (no estimate)
- Too many MEAs and systematically used to overcome negotiation *impasse*, instead of managing uncertainty
- Diffused perception that compliance of clinicians and hospital pharmacists is different across regions
- Data not returned to health care organizations / professionals
- Re-negotiation rarely relied on data collected
- CED never implemented when patient-level outcome-based MEAs is difficult to implement (large population, long-term evaluation of effectiveness, more endpoints to detect outcome, including HR-QoL)
- Diffused perception that companies incorporate into price requests the expected impact of MEAs (higher list prices - +5.6% on average - where MEAs are applied in Europe*)

Why this crisis? (3)

- Some evidence disregarded (e.g. positive impact on regional access)



Source: Russo et al, Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers. *Annals of Oncology*, 21; p. 2081-2087

Agenda

- ❖ Overview of drug Pricing and Reimbursement system in Italy
- ❖ Drug registries
- ❖ Managed Entry Agreements
- ❖ **Lessons learnt from the Italian case**
- ❖ Back-up slides

Key messages


- MEAs should be selectively used to manage uncertainty and not expansively used to contain costs and overcome negotiation impasse
- Identification of the best MEAs / Endpoints / Time to re-evaluation / (Protocol for CED) with clinicians (scientific societies)
- CED beyond PLR
- Contract completeness
- Platform / IT user-friendly and inter-operable
- Return information to health care organisations and data-entry managers
- Terminate registries / MEAs when real world data can support finale price setting

Thank you

claudio.jommi@uniupo.it



Agenda

- ❖ Overview of drug Pricing and Reimbursement system in Italy
 - ❖ Drug registries
 - ❖ Managed Entry Agreements
 - ❖ Lessons learnt from the Italian case
 - ❖ **Back-up slides**
-
- 

Pharmaceutical expenditure in Italy (2022)

Expenditure items	Million €	Per-capita (€)	%
Retail	17576	298	56%
- Government expenditure	7657	130	24%
- Private expenditure for reimbursable drugs	1908	32	6%
- Copayments	1501	25	5%
- Non-reimbursable Rx	3523	60	11%
- OTC	2987	51	9%
Hospital	14089	239	44%
- Inpatient	10333	175	33%
- Direct distribution + "Distribution on behalf"*	4875	83	15%
Total expenditure	31665	537	100%
- Government expenditure	21746	369	69%
- Private expenditure	9919	168	31%

* Medicines procured by health care organisations and distributed by community pharmacies (fees decided by Regions)



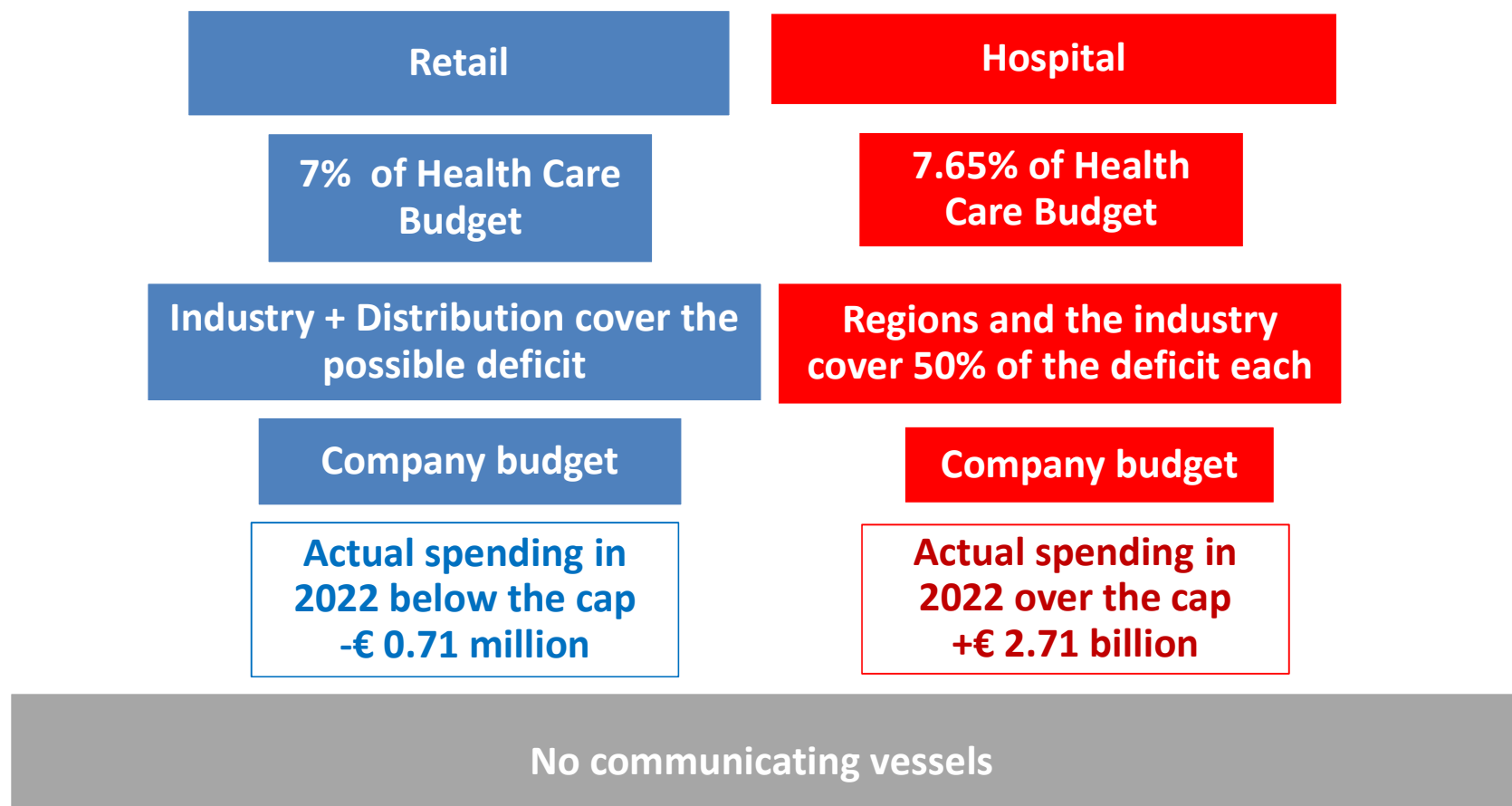
Government expenditure: pharmaceuticals over total health care (2001-2022)



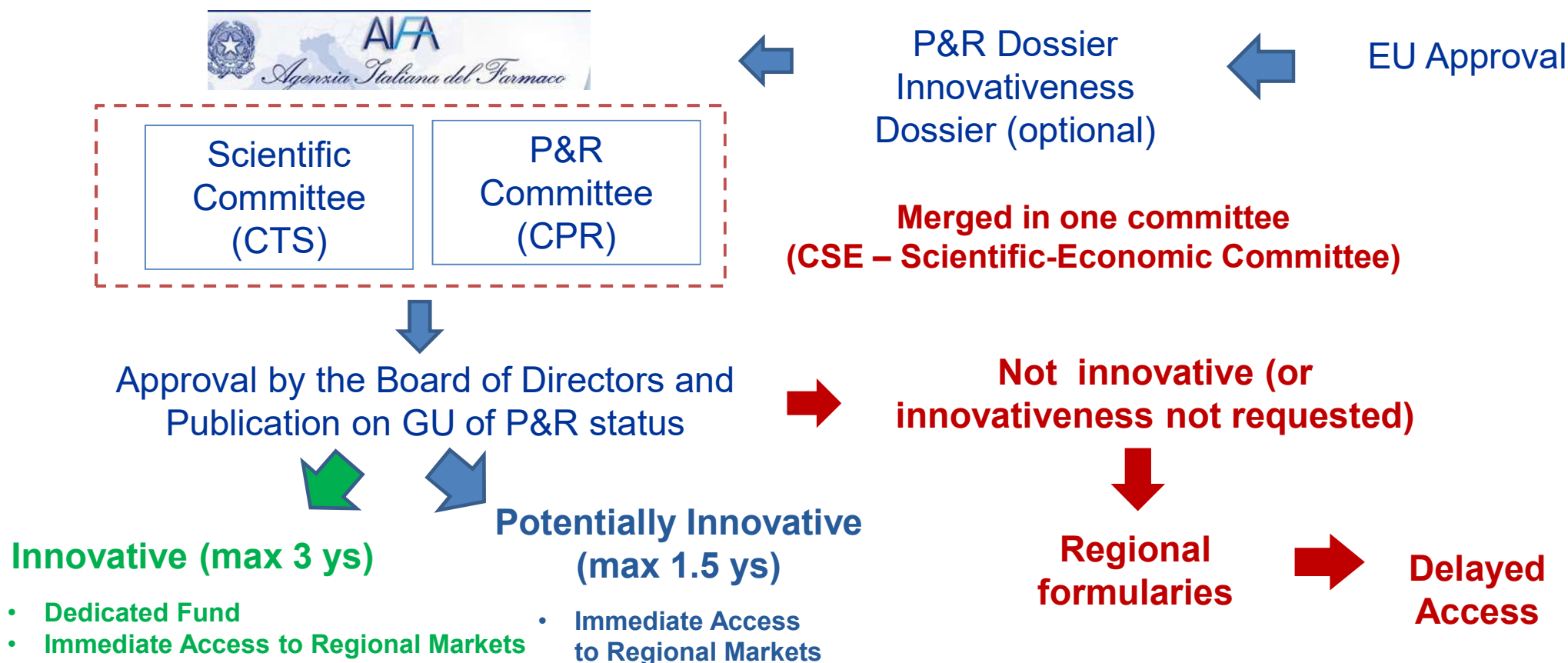
Source: OSFAR, 2023



Spending caps on drugs



P&R negotiation* (and innovativeness appraisal)



* P&R should be negotiated for any new medicines, indication and formulation
 P&R: Pricing and Reimbursement; GU: Gazzetta Ufficiale



Innovativeness appraisals



YESCARTA, DLBCL PMBCL v. 2.0 CT5 gennaio 2019

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)

Indicazione: YESCARTA è indicato trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica

BISOGNO TERAPEUTICO	
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

Commento:
Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per il trattamento del DLBCL/PMBCL in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica (p.e. paxitrone o combinazioni chemioterapiche non-cross resistenti) non hanno un impatto clinicamente rilevante sulla sopravvivenza (vedi Crump M et al, Blood 2017). In caso di disponibilità di un donatore, una frazione di questi pazienti potrà accedere ad un trapianto di cellule staminali allogeniche (il cui reale place in therapy nel salvataggio dei pazienti con DLBCL è ancora in corso di definizione) ma, data l'elevata tossicità, i risultati globali non possono essere comunque considerati soddisfacenti (vedi Fenske TS et al, Biol Blood Marrow Transplant. 2016).

Il bisogno terapeutico nella indicazione approvata è quindi importante.

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO	
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto

SCARSO	ASSENTE
<p>alle alternative terapeutiche disponibili.</p> <p>Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.</p>	<p>Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.</p>

Commento:
Le evidenze a supporto dell'utilizzo di Yescarta per il trattamento dei pazienti affetti da DLBCL/PMBCL recidivato/refrattario (r/r) dopo 2 o più linee di terapia provengono da un singolo studio pivotale di fase I/II (studio ZUMA-1) che ha arruolato in totale 7 pazienti in fase I e 101 pazienti in fase II (77 con DLBCL, 16 con linfoma follicolare trasformato [TFL] e 8 con PMBCL). L'attuale valutazione di efficacia si limita ai 101 pazienti infusi dello studio di fase II che ha arruolato in totale 111 pazienti.
Dopo un follow-up mediano di 27.1 mesi per i 101 pazienti in fase 2, data cut-off date 11/08/2018 (Locke FL et al, Lancet Oncology 2018), l'ORR per valutazione centralizzata nei pazienti infusi è risultata pari al 74% (83% per investigator, 76% ITT), con un tasso di CR del 54% (58% per investigator, 53% ITR).
Se si considerano i risultati disponibili in letteratura in un simile setting di malattia (SCHOLAR-1 pooled data ORR: 26% (95%CI 17, 39) e CR: 10% (95%CI 5, 20), CORAL ORR 40.3% e CR 18% in pazienti rispettivamente per il 50% e il 46% in seconda o successiva linea di terapia [Crump M et al, Blood 2017], studio osservazionale MDACC ORR: 20%, CR: 7%, studio PIX301 ORR 30%, CR 20% in pazienti rispettivamente per il 90% e il 100% in seconda o successiva linea di terapia [Crump M et al, Blood 2017, Pettengel R et al, Clin Drug Investig. 2018]), i tassi di ORR e di CR osservati nello studio pivotale appaiono di rilevanza clinica.
Gli endpoint time-to-event mostrano come nei pazienti trattati con Yescarta l'OS mediana non sia ancora stata raggiunta (95%CI 12.8 mesi - NR), così come la DoR mediana (IC al 95% 10.9 - NR; DoR mediana per investigator 11.1 mesi, 95%CI 4.2 - NE) mentre la PFS mediana è pari a 5.9 mesi (IC al 95%: 3.3 - 15). In termini assoluti, la PFS mediana osservata nello studio Zuma-1 non appare dissimile da quella riportata nello studio PIX301 con paxitrone in un simile setting di malattia (PFS mediana 5.3 mesi).
La rilevanza clinica dei risultati osservati nello studio ZUMA-1 rispetto ai possibili comparatori è però riscontrabile nell'evidenza di un plateau nelle curve di PFS dopo circa 6-12 mesi dall'infusione, con il 72% (95%CI 56, 83) dei pazienti, in CR dopo 3 mesi dall'infusione, liberi da progressione a 24 mesi e una OS stimata a 24 mesi pari a 50.5% (vs. ~20% con le opzioni terapeutiche attualmente disponibili (vedi Crump M et al, Blood 2017).
Questo dato è suggestivo della possibilità di un reale controllo a lungo termine di malattia, attualmente raggiungibile, in questo setting terapeutico, solamente in seguito a HSCT allogenico e in una ridotta frazione di pazienti. Dal punto di vista della sicurezza, il profilo di tossicità a breve termine dei CARTs anti-CD19 è noto e comune a tutti i prodotti attualmente in sviluppo (i.e. sindrome da rilascio di citochine [grado ≥ 11%], infezioni [grado ≥ 28%], neurotossicità [grado ≥ 32%]) e, per quanto non indifferente, è giustificabile in rapporto ai possibili benefici attesi.
Il valore terapeutico aggiunto è considerato importante.

QUALITA' DELLE PROVE	
(Vedi tabella allegata GRADE)	
ALTA	
MODERATA	X
BASSA	
MOLTO BASSA	

Deanda, Yescarta per il trattamento di adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) o linfoma a cellule B primitivo mediastinico (PMBCL) refrattario/recidivato dopo due o più linee di terapia sistemica
Bibiogiofa, Locke FL et al, Lancet Oncology 2018

N° degli studi	Design dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Liberati considerazioni	Yescarta	Riesame controllo	Riesame (95% CI)	Assoluta (95% CI)	Certezza		Importanza	
											95% CI	95% CI		
CR (95% CI) per pazienti infusi, n=101, follow up: mediana 27.1 mesi, valore con %														
1	Locke FL et al, Lancet Oncology 2018	non impreciso*	non impreciso*	non impreciso*	non impreciso*	nessuno	CR 54%					@B@C	BASSA	IMPORTANTE
CR (95% CI) per pazienti infusi, n=101, follow up: mediana 27.1 mesi, valore con %														
1	Locke FL et al, Lancet Oncology 2018	non impreciso*	non impreciso*	non impreciso*	non impreciso*	forte associazione*	CR 54%					@B@C	MODERATA	IMPORTANTE
PFS (95% CI) per pazienti infusi, n=101, follow up: mediana 27.1 mesi, valore con %														
1	Locke FL et al, Lancet Oncology 2018	non impreciso*	non impreciso*	non impreciso*	non impreciso*	nessuno	PFS mediana 5.9 mesi (95%CI 3.3 - 15) PFS 50% osservata a 12 mesi (72% ITT, 95% CI 56-83) in pazienti con CR dopo 3 mesi (72% ITT, 95% CI 56-83) in pazienti con PM dopo 3 mesi (72% ITT, 95% CI 56-83) in pazienti con DL dopo 3 mesi					@B@C	BASSA	IMPORTANTE
OS (95% CI) per pazienti infusi, n=101, follow up: mediana 27.1 mesi, valore con %														
1	Locke FL et al, Lancet Oncology 2018	non impreciso*	non impreciso*	non impreciso*	non impreciso*	forte associazione*	OS mediana NR (95%CI 10.9 mesi, NE), OS stimata a 24 mesi 50.5%					@B@C	MODERATA	CRITICO

CI: Confidenza intervallo

Explicazioni:
a. L'analisi primaria dell'endpoint principale è stata condotta sulla popolazione di pazienti infusi. La differenza tra i pazienti analizzati e quelli infusi è modesta (11 pazienti analizzati, studio di sensibilità primario ITT sono disponibili).
b. L'età è inferiore (vedi p.e. Crump M et al, Blood 2017 e Pettengel R et al, Clin Drug Investig. 2018) suggeriscono come in un simile setting terapeutico una CR non massima del 20% possa essere considerata verosimile con i trattamenti attualmente in uso, 54% con Yescarta (95% CI).
c. La curva di PFS mostra un iniziale plateau dopo 6-12 mesi dall'infusione, suggerendo della possibilità di controllo di lungo termine di malattia.
d. CI stimata a 24 mesi pari a 50.5% (vs. ~20% con le opzioni terapeutiche attualmente disponibili) (vedi Crump M et al, Blood 2017), RR=2

Commento:
Lo studio ZUMA-1 è un trial non controllato. Le analisi principali di efficacia sono effettuate sulla popolazione di pazienti infusi, e non su quella dei pazienti arruolati, e pertanto non sono conformi al principio di ITT, ma le analisi nella popolazione ITT (cui fa riferimento questo report) sono state parzialmente riportate (vedi Supplementary appendix, Locke FL et al, Lancet Oncology 2018). Si attribuisce un punto di upgrade per la forte associazione intervento-esito ed elevata entità dell'effetto osservata in termini di OS a 24 mesi (50.5% con Yescarta vs. circa 20% in letteratura [vedi Crump M et al, Blood 2017]; RR>2) e di CR rate (54% con Yescarta vs. max 20%: RR=2 [vedi p.e. Crump M et al, Blood 2017 e Pettengel R et al, Clin Drug Investig. 2018]).

La qualità delle prove è considerata **moderata**.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'
Data la rarità del DLBCL/PMBCL, si ritiene che a Yescarta possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione in considerazione del 1) bisogno terapeutico **importante** 2) valore terapeutico **aggiunto importante** 3) qualità delle prove **moderata**. L'innovatività verrà rivalutata dopo un anno. Giudizio espresso a maggioranza, con il parere divergente di due componenti che non ritengono possibile riconoscere l'innovatività piena sulla base delle prove disponibili.



Publications on drivers and internal consistency

Open access **Original research**

BMJ Open Key drivers of innovativeness appraisal for medicines: the Italian experience after the adoption of the new ranking system

Carlotta Galeone^{1,2}, Paolo Bruzzi,³ Claudio Jommi⁴

ABSTRACT
Objective In 2017, the Italian Medicines Agency (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA) introduced a standardised process to appraise innovativeness of medicines. Innovative medicines are provided expedited market access and dedicated funds. Innovativeness criteria are unmet therapeutic need, added therapeutic value and quality of the evidence (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation method). We investigated the role played by these three criteria on the final decision aimed to understand how the new Italian innovativeness appraisal framework was implemented.
Design A desk research published AIFA appraisal reports on innovativeness and data analyses were conducted. No patients were directly involved in this study.
Setting and participants We scrutinised all 77 appraisal reports available on AIFA's website (2017–2020).
Primary and secondary outcome measures The impact of the three domains on final decision was investigated through a series of univariate analyses.
Results Among 77 appraisal reports on innovativeness available, 49 (64%) and 28 (36%) were for oncology and non-oncology medicines, respectively. The appraisals were equally distributed among 'fully innovative' (36%), 'conditionally innovative' (33%) and 'not innovative' (34%). Added therapeutic value was the most important driver on innovativeness decision, followed by quality of the evidence. Drugs for rare diseases and with paediatric/mixed indications were appraised 'innovative' by a larger proportion, but no statistical significance was found.
Conclusions Despite some limitations, including the moderate number of appraisals, this paper provides an insight into the determinants of innovativeness appraisals for medicines in Italy and the accuracy of the appraisal process. This has important implications in terms of transparency and accountability in the prioritisation process applied to innovative medicines.

INTRODUCTION
 Market access for pharmaceuticals in Italy is managed by the Italian Medicines Agency (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA). AIFA, different from most other European countries' medicines agencies, has both regulatory competence and access competence.¹ The latter includes the negotiation

Strengths and limitations of this study

- This is an original, up-to-date analysis of the new National Drugs Agency appraisal framework for drug innovativeness in the Italian setting.
- The study was based on a limited number of appraisals, but we systematically considered all the available ones.
- The relatively small number of appraisals did not allow to analyse possible different patterns of association between the three innovativeness criteria and the type of innovativeness (ie, fully or conditionally innovative).

Check for updates

© Author(s) for their respective work(s) 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

Statistica Applicata - Center (B-ASC), Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, Lombardia, Italy
 Statistica & Outcome Research, Statsoft, Renate, Lombardia, Italy
 Department of Clinical Epidemiology, IRCCS Istituti San Martino, Genova, Liguria, Italy
 CSRIGAS (Center for Research on Health and Social Care Management), SDA Bocconi School of Management, Bocconi University, Milano, Lombardia, Italy

Correspondence to: Dr Carlotta Galeone; carlotta.galeone@unibo.it

BMJ Open first published as 10.1136/bmjopen-2020-041259 on 13 January 2021. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on February 4, 2021 at Universita Bocconi. Protected by copyright.

BMJ
 Galeone C, et al. *BMJ Open* 2021;11:e041259. doi:10.1136/bmjopen-2020-041259

frontiers in Medicine ORIGINAL RESEARCH
 published: 08 December 2021
 doi: 10.3389/fmed.2021.793640

The Assessment of the Innovativeness of a New Medicine in Italy

Filomena Fortinguerra^{1*}, Serena Perna¹, Roberto Marini, Alessandra Dall'Utri, Maurizio Trapanese, Francesco Trotta and Scientific & Technical Committee (Commissione Tecnico-Scientifica, CTS) of Italian Medicines Agency-AIFA¹

OPEN ACCESS

Edited by: Sandor Kissfalvi-Fonfals, Semmelweis University, Hungary

Reviewed by: Georg Jakovc, Flvdska Medical University, Bulgaria; Katsura Tsukamoto, Gifu Pharmaceutical University, Japan

*Correspondence: Filomena Fortinguerra, L.fortinguerra@aifa.gov.it

[†] These authors have contributed equally to this work and share first authorship

[‡] Scientific & Technical Committee (Commissione Tecnico-Scientifica, CTS) of Italian Medicines Agency-AIFA: Patrizia Popoli, Antonio Aditi, Armando Giannini, Anna Maria Marata, Mauro Iffredo, Carlo Calabrone, Giovambattista De Sarro, Ido Fortino, Paolo Schinhanzi, Nicola Maggini

Specialty section: This article was submitted to Regulatory Science, a section of the journal *Frontiers in Medicine*

Received: 17 October 2021
Accepted: 08 November 2021
Published: 08 December 2021

Citation: Fortinguerra F, Perna S, Marini R, Dall'Utri A, Trapanese M, Trotta F and Scientific & Technical Committee (Commissione Tecnico-Scientifica, CTS) of Italian Medicines Agency-AIFA (2021) The Assessment of the Innovativeness of a New Medicine in Italy. *Front. Med.* 8:793640. doi: 10.3389/fmed.2021.793640

Keywords: innovativeness, drug therapy, therapeutic need, added therapeutic value, grade

OBJECTIVES: Starting from April 2017, the Italian Medicine Agency (AIFA) has approved new criteria for defining any new medicinal product with an innovative indication. The purpose of the study is to analyze the activity of innovativeness evaluation according to the new approach, to estimate the weight of each criterion considered for innovativeness definition, and to evaluate how the new approach works in terms of consistency and reproducibility.

METHODS: A retrospective analysis was performed on the final reports evaluating the drug innovativeness assessment published on the AIFA's website between April 2017 and January 2021. Descriptive statistics, chi-square test, whether the conditions were respected, or Fisher's exact test was used to explore the association between characteristics of drugs and the innovativeness status and the association between the three criteria. Profiles of the decision process and their relationship with innovativeness response were described. In order to evaluate the weight of each criterion in predicting the innovativeness status, a Classification Tree (CT) algorithm was applied.

RESULTS: Overall, of the 109 published drugs reports, 37 (33.9%) were recognized as fully innovative, 29 (26.6%) were considered conditionally innovative, while for 43 (39.4%) reports innovativeness was not recognized. Considering the three criteria of the decision process, the added therapeutic value was the only criterion statistically associated with a drug's degree of innovation ($p < 0.001$). The therapeutic need and the quality of clinical evidence were statistically associated ($p = 0.008$) even if only a mild association was observed. The added therapeutic value was the most important variable in predicting the innovativeness status according to the classification tree (CT) model applied, achieving an accuracy of 89.4%. No difference was found between orphans and non-orphans drugs or oncological and non-oncological drugs.

CONCLUSIONS: The added therapeutic value is the most important criterion of the multidimensional approach for the innovativeness status definition of a new medical product. A mild association was found between the therapeutic need and the quality of evidence. Overall, similar decision profiles bring the same evaluation of innovativeness status, indicating a good consistency and reproducibility between decisions.

Frontiers in Medicine | www.frontiersin.org
 December 2021 | Volume 8 | Article 793640

Pharmacoeconomics - Open (2021) 7:373–381
 https://doi.org/10.1007/s41669-023-00393-3

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

The Evaluation of Drug Innovativeness in Italy: Key Determinants and Internal Consistency

Claudio Jommi^{1,2}, Carlotta Galeone^{3,4}

Accepted: 16 January 2023 / Published online: 10 February 2023
 © The Author(s) 2023

Abstract
Background Innovative medicines are provided with dedicated funds and immediate market access in Italy. Innovativeness evaluation considers unmet need, added therapeutic value, and quality of the evidence.
Objective We aimed to evaluate the internal consistency and drivers of the innovativeness appraisal process.
Methods Appraisal reports on innovativeness refer to 1997–2021. We used both a descriptive approach and probabilistic multivariate analysis, using logistic regression models to compute odds ratios and 95% confidence intervals. The dependent variable is innovativeness status (innovative vs. non-innovative; full innovativeness vs. conditional innovativeness). Explanatory variables, besides the three above-mentioned domains, are the year of evaluation, drug type, target disease and population, and the number and type of available studies.
Results Among the 141 medicines scrutinized, 31.9%, 29.8%, and 38.3% were evaluated as fully innovative, conditionally innovative, and non-innovative, respectively. Added therapeutic value and the quality of the evidence were associated with the odds of receiving innovative status, and full compared with conditional innovativeness; unmet need was not a predictive variable. Other factors played a minor role: medicines for both solid tumours and rare diseases are more likely to be judged innovative; conditional innovativeness is more probable for medicines for rare diseases.
Conclusions Innovativeness status is driven by the added therapeutic value and quality of evidence. The appraisal process is internally consistent and predictable. This provides industry with a clear indication of what is needed to ensure that access to their medicines is prioritized.

Key Points for Decision Makers

Criteria to appraise innovativeness (unmet need, added therapeutic value, and quality of the evidence) were introduced in Italy in 2017. Innovative status provides the relevant medicine/indication for some advantages, including a dedicated fund and immediate access to regional markets.

Our findings show that an innovativeness appraisal is driven by the added therapeutic value and quality of the evidence and that the appraisal process is highly transparent, internally consistent, and predictable.

A transparent and predictable appraisal process is very important for all stakeholders. In particular, it provides the industry with a clear message that an important added therapeutic value and high quality of evidence are needed to prioritize market access for their products.

© Claudio Jommi, Carlotta Galeone
 carlotta.galeone@statinfo.org

¹ Department of Pharmaceutical Sciences, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italy
² Cergas (Center for Research on Health and Social Care Management), SDA Bocconi, Bocconi University, Milan, Italy
³ Biostatistics & Outcome Research, Statsoft, Milan, Italy
⁴ Bioccca Applied Statistics Center (B-ASC), Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milan, Italy

△ AIFA

Last evidence on drivers and internal consistency

- Added therapeutic value and GRADE evaluation are the most important drivers
- Rare disease target and solid tumours are the only other two drivers

	Innovative vs. not innovative ^a [n = 141]	Fully innovative vs. conditionally innovative ^b [n = 87]
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Period of assessment		
2017–2018	1 (reference)	1 (reference)
2019	0.57 (0.22–1.46)	1.15 (0.34–4.14)
2020–2021	1.25 (0.51–3.08)	0.82 (0.29–2.32)
Rare disease		
No	1 (reference)	1 (reference)
Yes	5.41 (1.81–16.16)	0.22 (0.05–0.90)
Type of disease		
Solid tumour	3.54 (1.24–10.12)	0.64 (0.15–2.67)
Haematologic tumour	0.66 (0.19–2.32)	1.26 (0.28–5.62)
Non-oncologic disease	1 (reference)	1 (reference)
Target population		
Adults only	1 (reference)	1 (reference)
Paediatric or mixed	1.96 (0.59–6.44)	3.93 (0.97–15.91)
Total no. of studies in support		
1	1 (reference)	1 (reference)
> 1	1.23 (0.45–3.40)	0.70 (0.22–2.22)
Domains of innovativeness		
Unmet need ^c	1.71 (0.93–3.13)	1.06 (0.49–2.28)
Added therapeutic value ^c	205.3 (20.4–∞)	∞
GRADE evaluation ^c	3.00 (1.63–5.53)	2.85 (1.23–6.58)

Innovativeness criteria

Therapeutic need	Therapeutic added value	Quality of evidence (GRADE)
<ul style="list-style-type: none"> • Major • Important • Moderate • Minor • Absent 	<ul style="list-style-type: none"> • Major • Important • Moderate • Minor • Absent 	<ul style="list-style-type: none"> • High • Moderate • Low • Very low

Possibly innovative, Grey Area, Not innovative

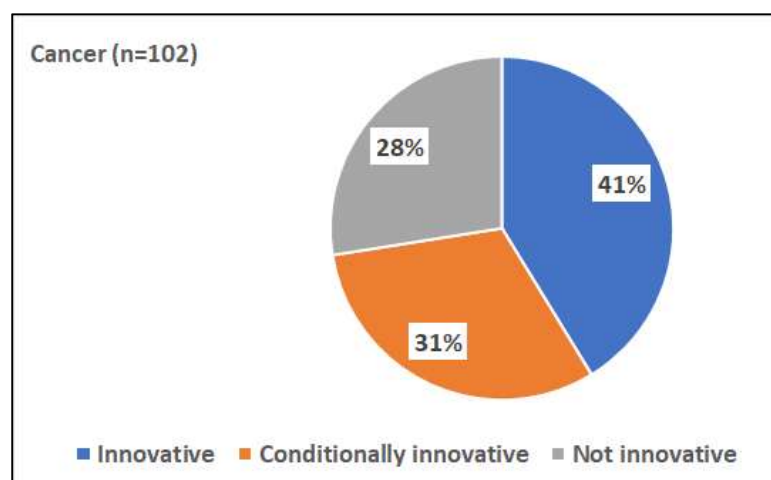
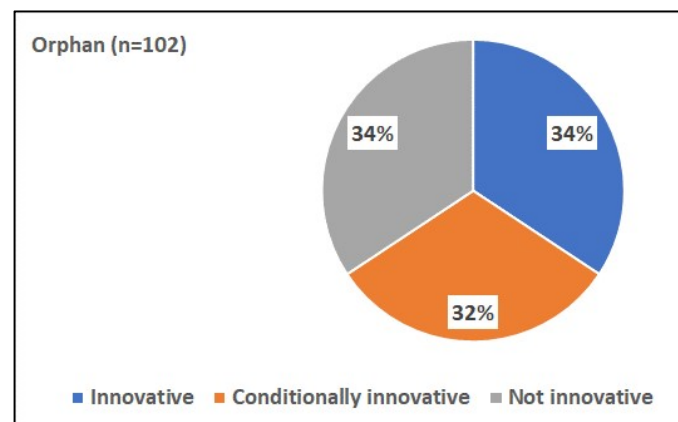
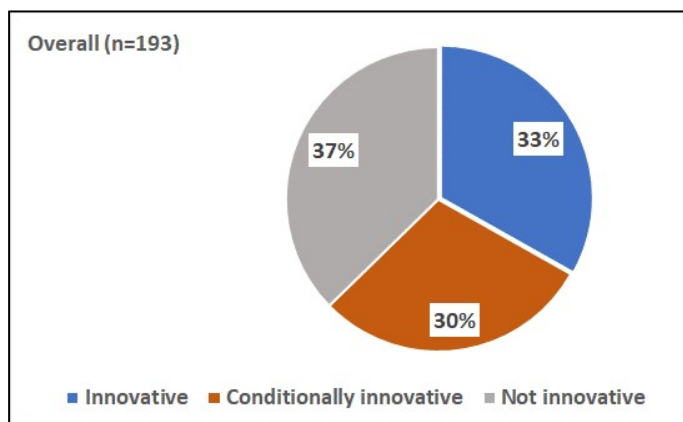
Final outcome (OS) as the gold standard (surrogates should be justified)

No recommendations on indirect comparison

Higher flexibility on Grade's criteria for drugs for orphan drugs and non-orphan but for rare diseases

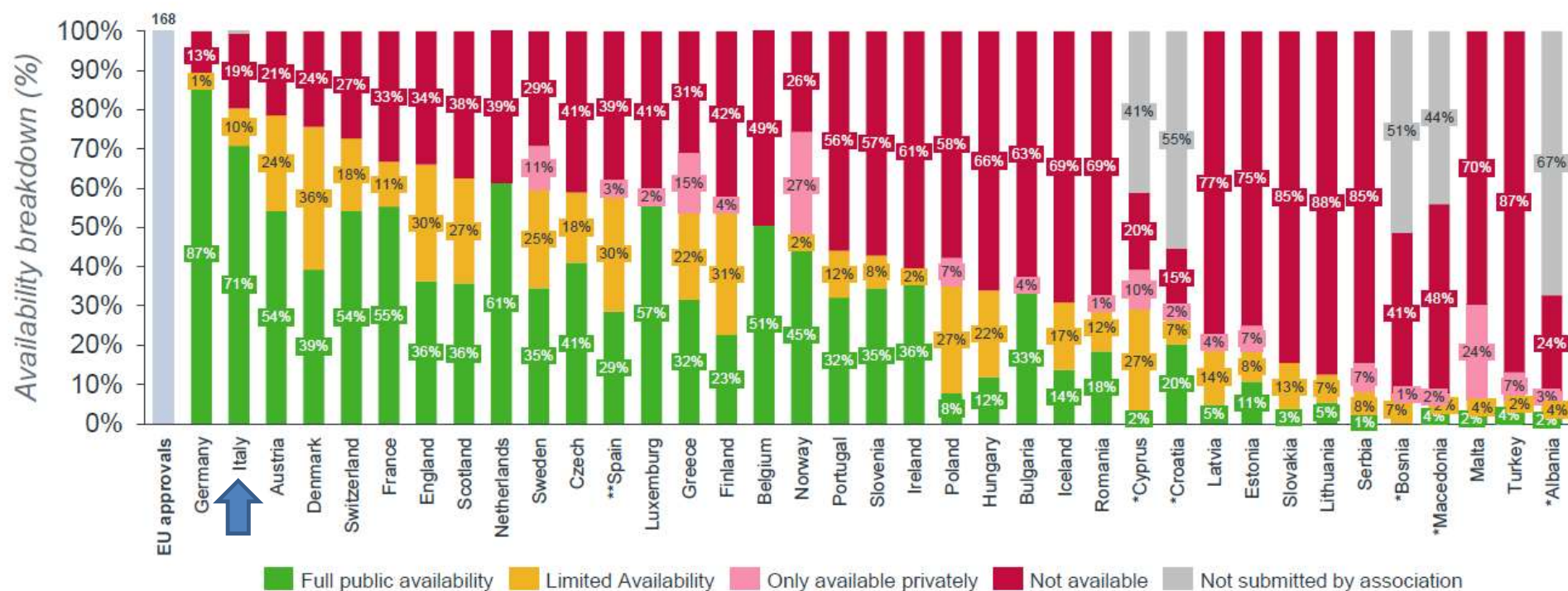


Published innovativeness appraisals (July 2023)



Reimbursement rate of new medicines (Medicines approved in 2018-2021)

The **breakdown of availability** is the composition of medicines available to patients in European countries as of 5th January 2023 (for most countries this is the point at which the product gains access to the reimbursement list¹). This includes all medicines' status to provide a complete picture of the availability of the cohort studied.



ICER for reimbursed drugs

	No. of therapeutic indications	Incremental costs (Euros)		Incremental effectiveness (QALYs)		ICER ² (Euros per QALY)
		Mean	(95% CI)	Mean	(95% CI)	
Overall	48	64,688	(35,684 to 93,691)	1.96	(1.34 to 2.58)	33,004
Orphan designation						
Yes	17	118,902	(49,951 to 187,854)	3.20	(1.70 to 4.71)	37,157
No	31	34,957	(13,381 to 56,533)	1.28	(0.87 to 1.69)	27,310
Innovativeness status						
Full or conditional	22	96,459	(41,115 to 151,803)	2.56	(1.39 to 3.74)	37,679
Not innovative	26	37,804	(12,167 to 63,442)	1.45	(0.86 to 2.04)	26,072
Potentially eligible patients						
< 1200 patients	28	86,639	(41,821 to 131,458)	2.29	(1.34 to 3.24)	37,834
≥ 1200 patients	20	33,956	(4388 to 63,524)	1.50	(0.77 to 2.23)	22,637
Outcome-based MEA						
Yes	4	255,721	(47,517 to 463,924)	5.91	(-0.07 to 11.89)	43,269
No	44	47,321	(23,757 to 70,886)	1.60	(1.13 to 2.08)	29,576



Pros of MEAs

The health care payer

- Risk of failure shared with the industry and costs reduced
- Indication-based reimbursement / price
- Real World Data

The industry

- Getting reimbursement of drugs
- Avoiding list prices below an acceptable price corridor
- Improving company's image in supporting sustainability (?)
- Strengthening relationships with payers (?)
- Improving access at local level



Cons of MEAs

The health care payer

- Transaction costs
- Actual savings not certain (better a discount)
- Relationships with healthcare professionals may get worsen
- Companies may incorporate the expected impact of MEA on their list prices

The industry

- Transaction costs
- Actual reimbursement rate non certain (and possibly much lower than nominal price)
- Rebound effects if health care professionals do not comply with procedures

