

Corso di Aggiornamento SIFO

**La sostenibilità futura del Servizio Sanitario:
possibili strategie e sinergie**

Firenze, 31 marzo 2017

**Le innovazioni e *la sostenibilità* nel
trattamento delle patologie oncologiche**

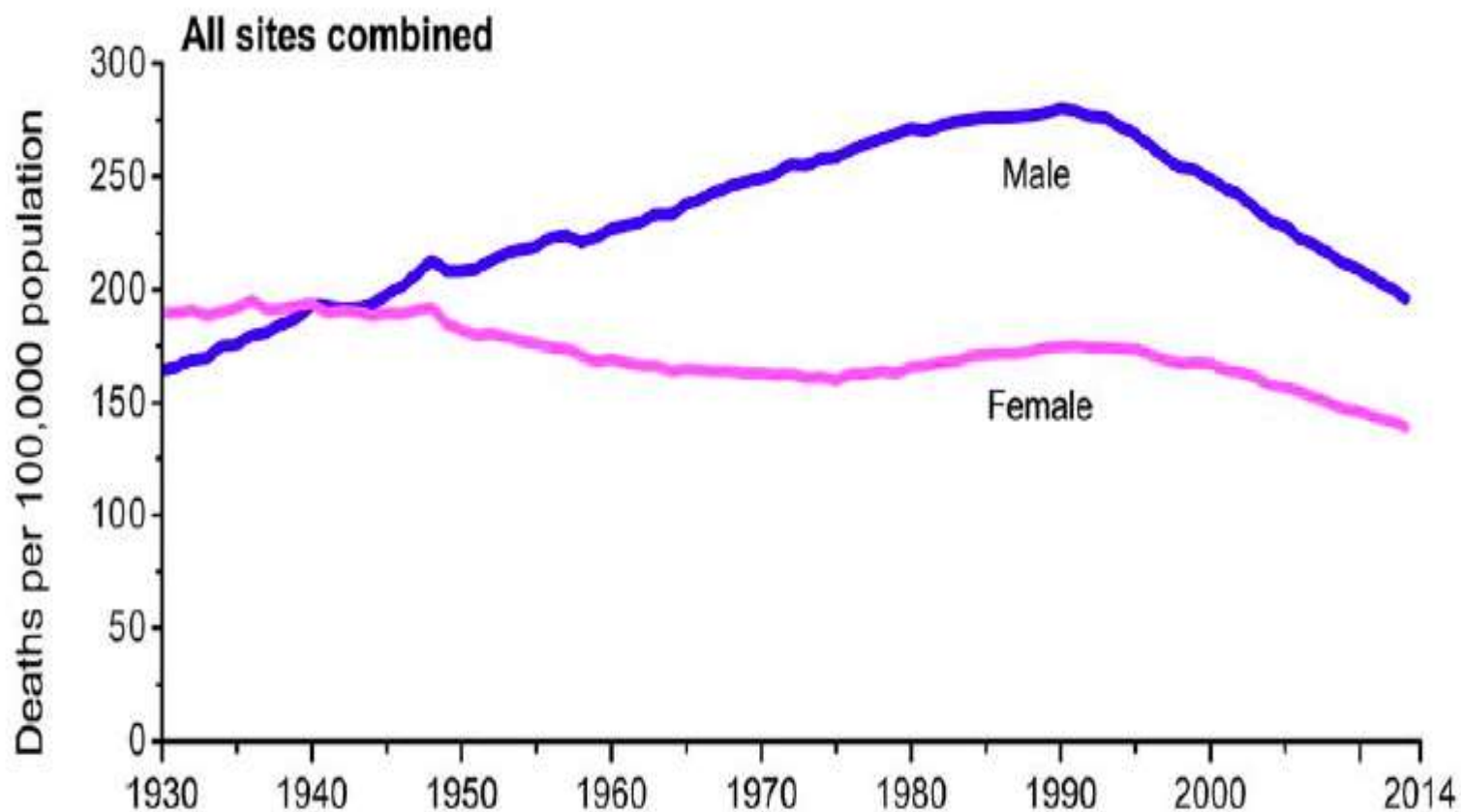
Carmine Pinto

Presidente Nazionale AIOM

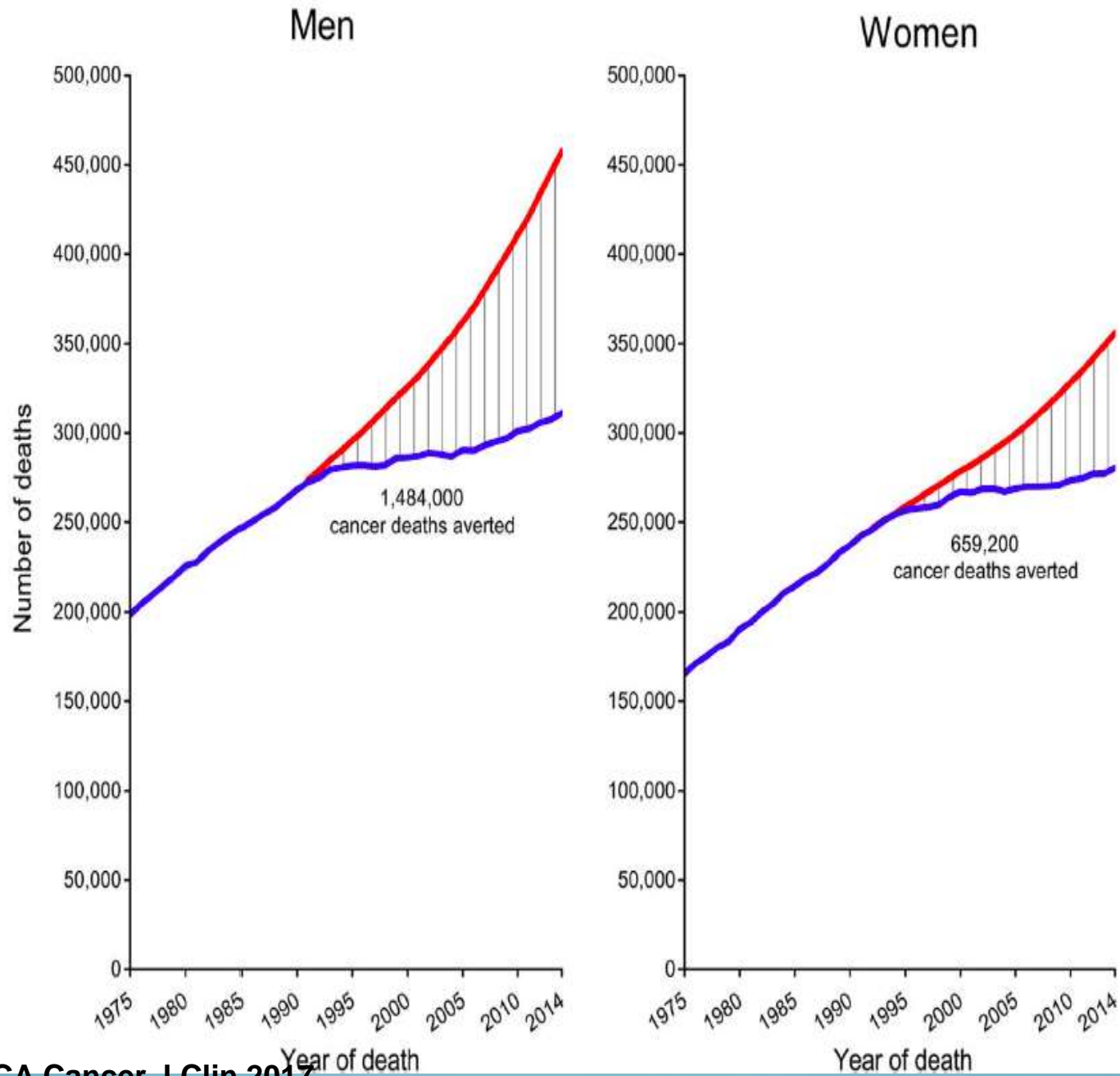
Clinical Cancer Centre, IRCCS-ASMN di Reggio Emilia

Cancer Statistics, 2017

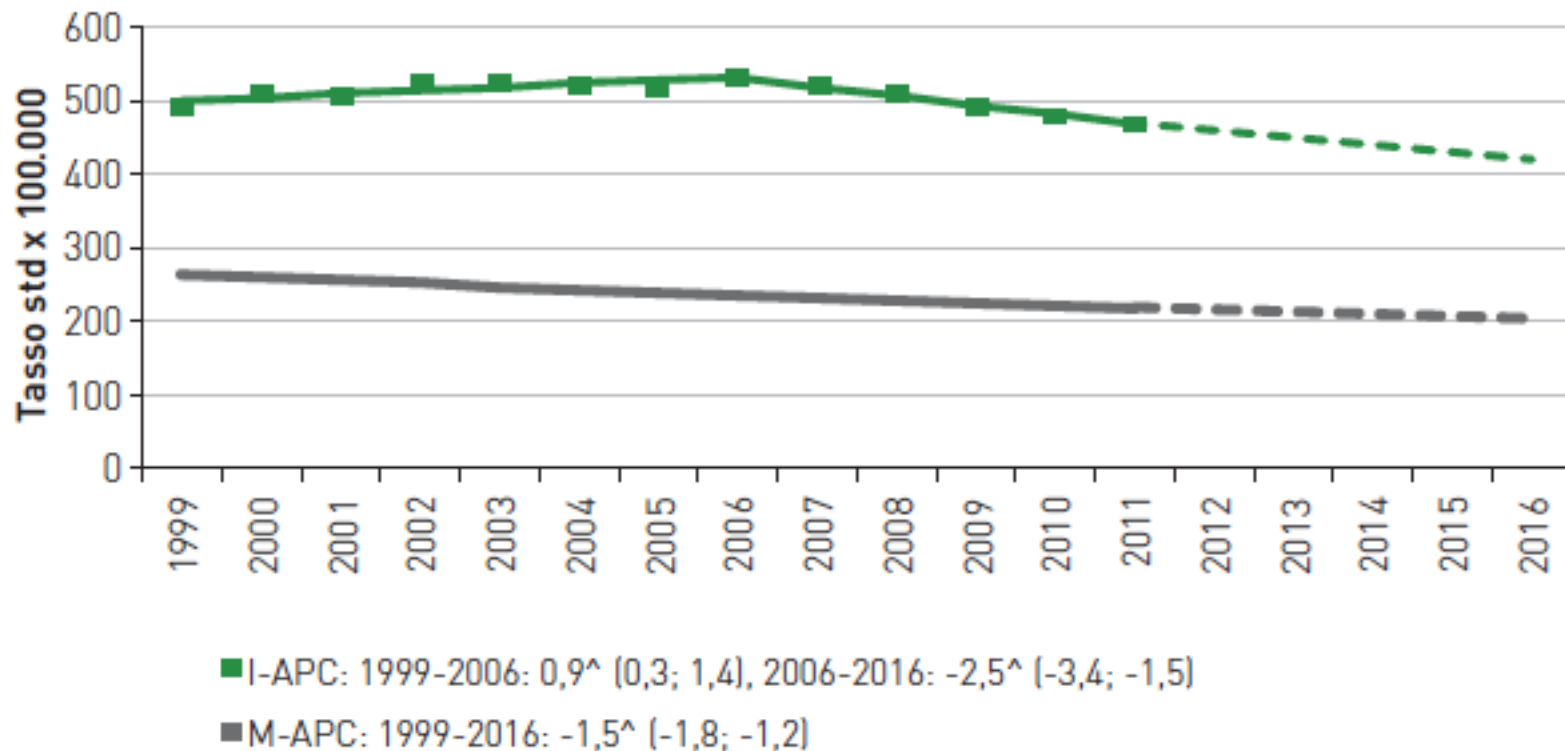
Rebecca L. Siegel, MPH¹; Kimberly D. Miller, MPH²; Ahmedin Jemal, DVM, PhD³



Total number of cancer deaths averted from 1991 to 2014

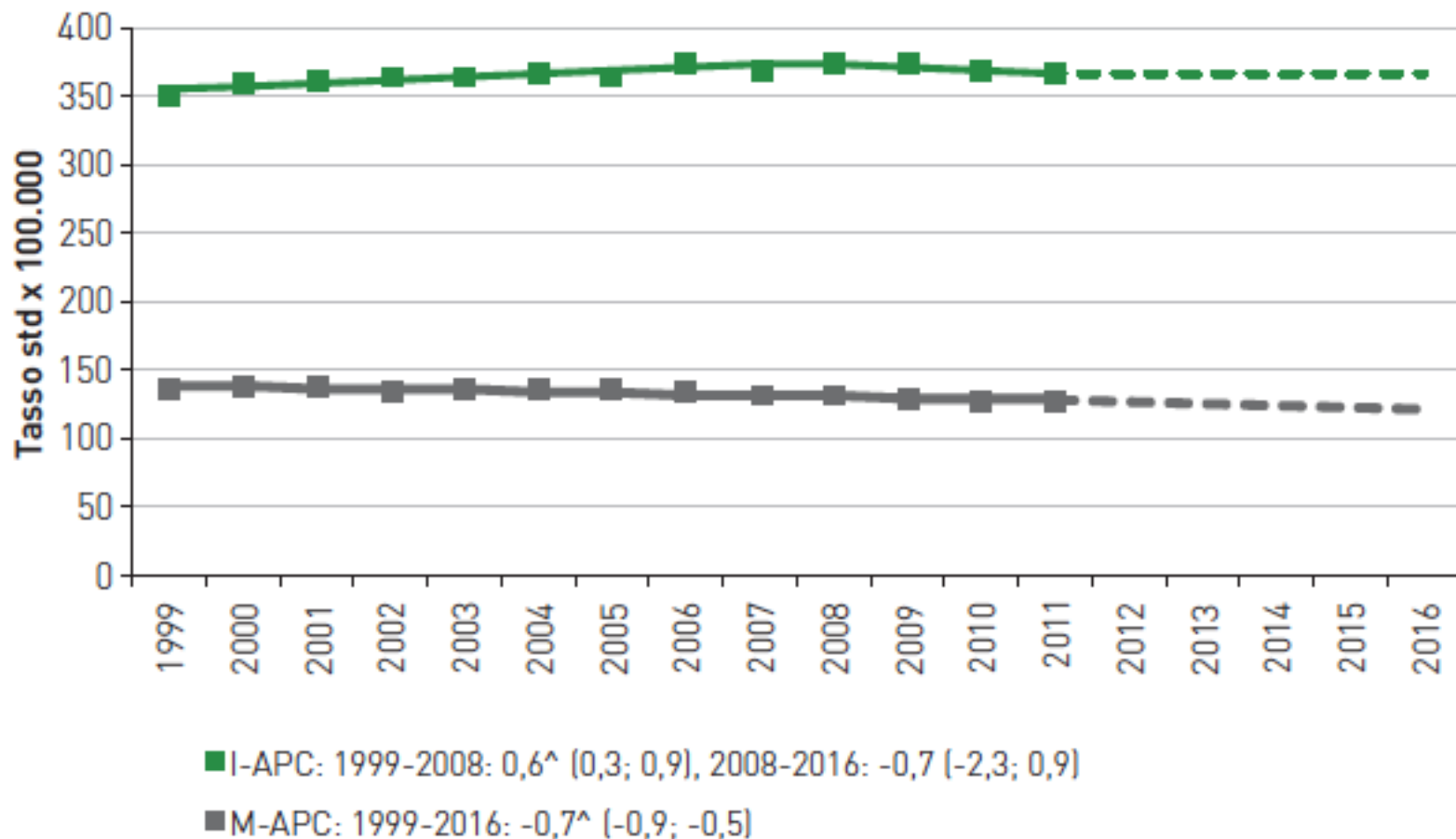


Andamento dell'incidenza e della mortalità per tutti i tumori negli uomini



- Riduzione dell'incidenza del complesso dei tumori -2.5% per anno (correlata a riduzione di polmone e prostata)
- Riduzione della mortalità -1.5% per anno

Andamento dell'incidenza e della mortalità per tutti i tumori nelle donne

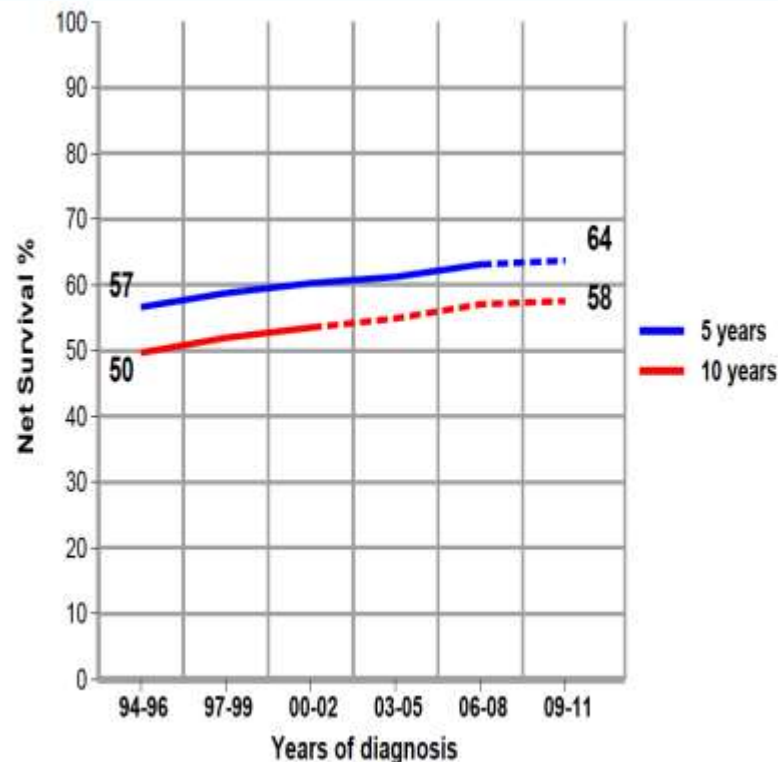
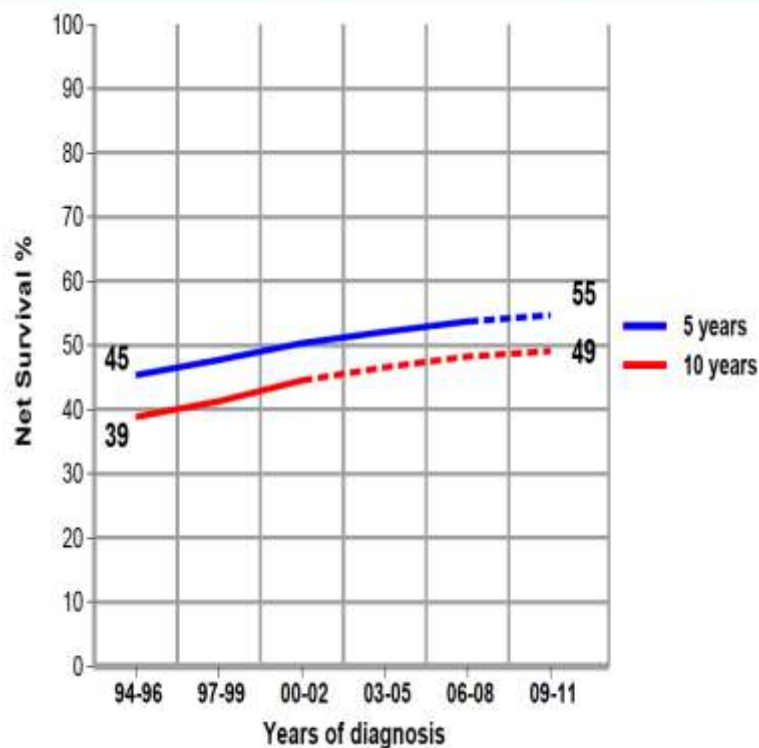


- Lieve aumento dell'incidenza del complesso dei tumori (+0,7% per anno)
- Riduzione della mortalità -0.7% per anno

Andamenti della sopravvivenza per tumore in Italia

Men

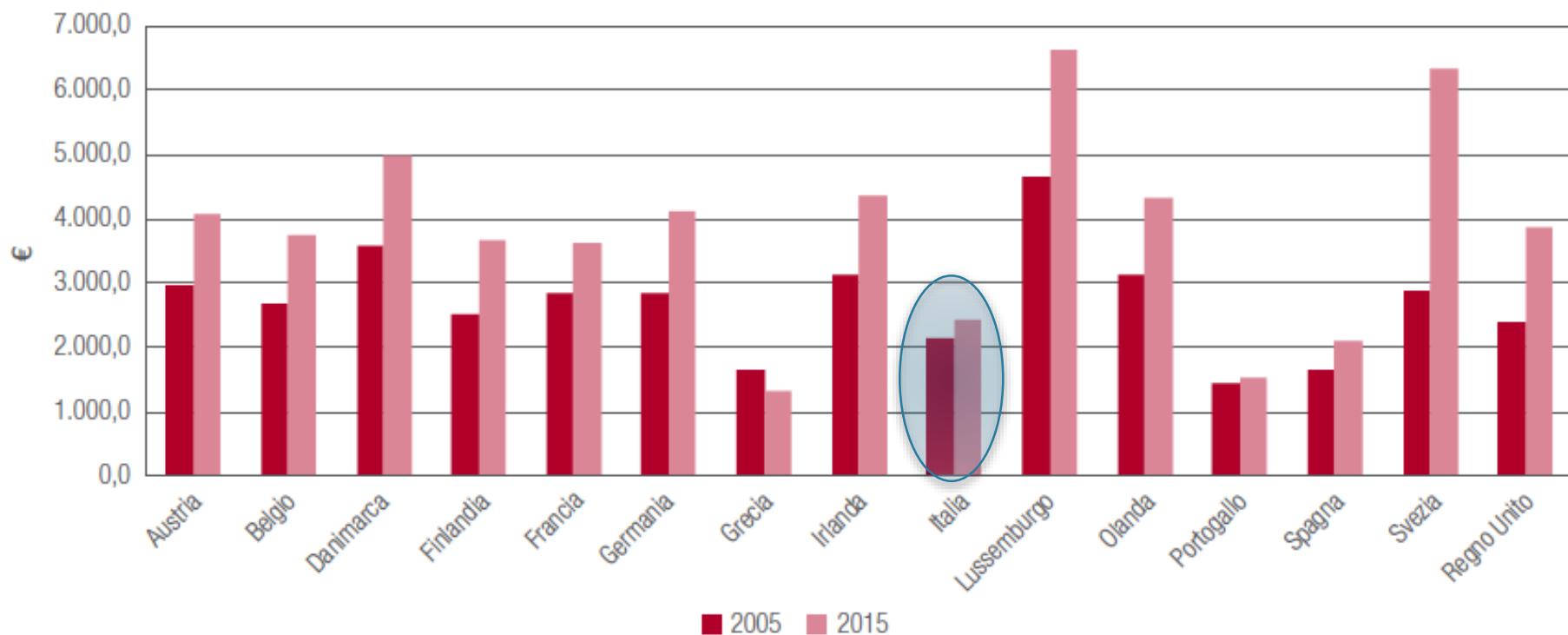
Women



Fattori che impattano sull'andamento dell'incidenza e della mortalità

- Prevenzione primaria in particolare per i tumori fumo-correlati
- Programmi di screening (mammella, cervice uterina, colon-retto)
- Miglioramenti diagnostici
- Miglioramento dei programmi terapeutici
 - **Nuovi farmaci/terapie target**
 - **Immunoterapia**
 - Chirurgia
 - Radioterapia

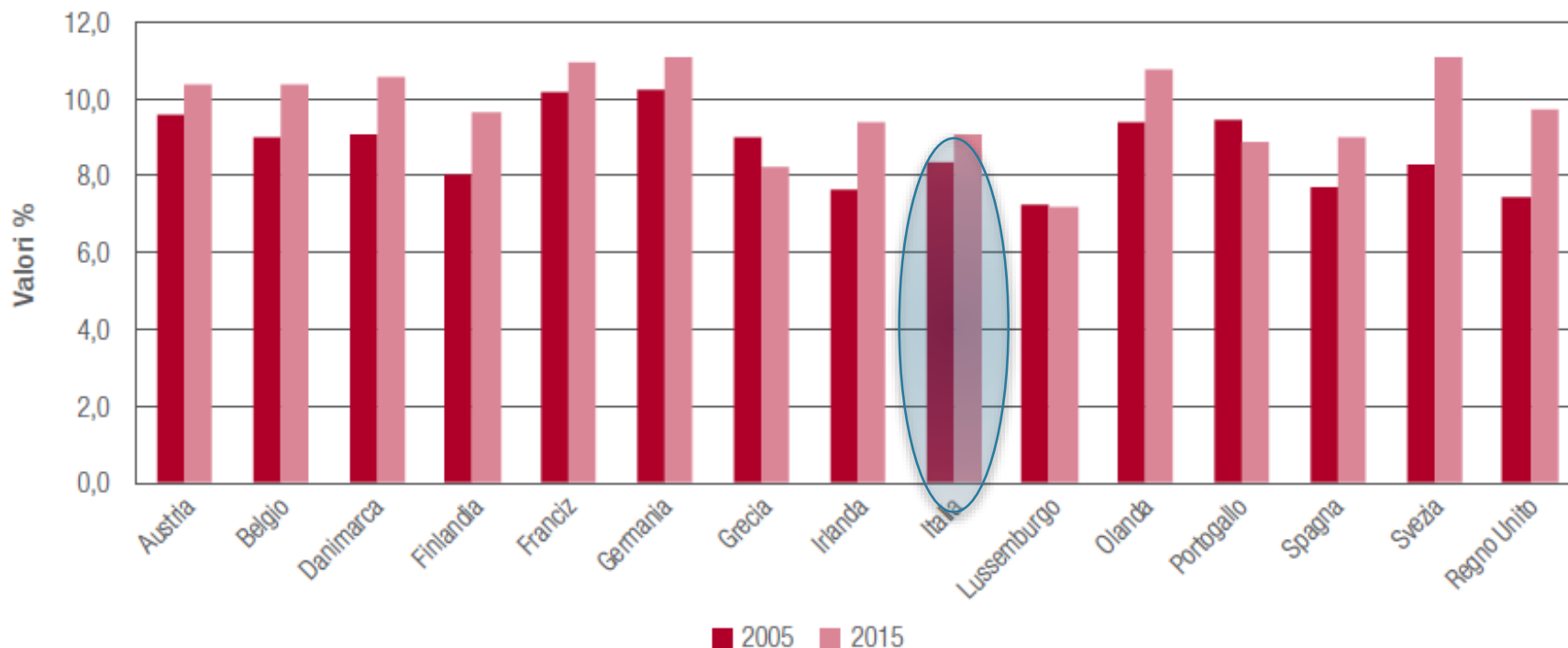
Spesa sanitaria in Italia ed in EU15 negli anni 2005 e 2015



Fonte: elaborazione su dati OECD.Stat, 2016 - © C.R.E.A. Sanità

- Spesa pro-capite nel 2015 in Italia € 2.436,1 vs € 3.608,0 in EU15
- Incremento in Italia del 1,5% vs 5,4% in EU15

Spesa sanitaria in Italia ed in EU15 negli anni 2005 e 2015 – Valori in % del PIL



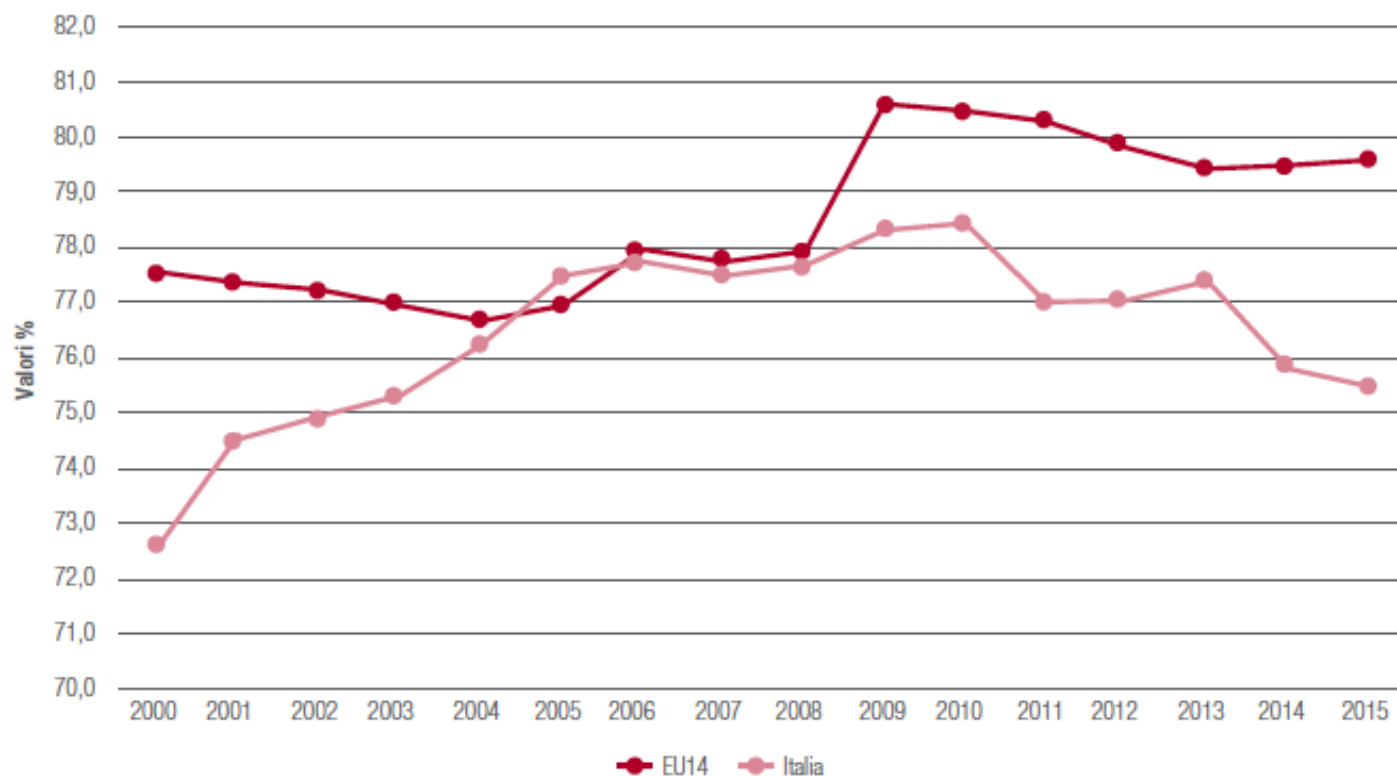
- La spesa sanitaria in Italia incide per il 9,1% del PIL ed in EU15 per il 10,4%

Tabella 3.3. Spesa sanitaria pubblica in % del PIL al netto degli interessi passivi sul debito pubblico nei Paesi dell'Europa occidentale e in Italia, anni 2010-2015

	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Europa occidentale	8,23	8,22	8,22	8,45	8,49	8,42
Italia	7,34	7,14	7,19	7,15	7,20	7,13

Fonte: elaborazione su dati OECD e Eurostat, 2016 - © C.R.E.A. Sanità

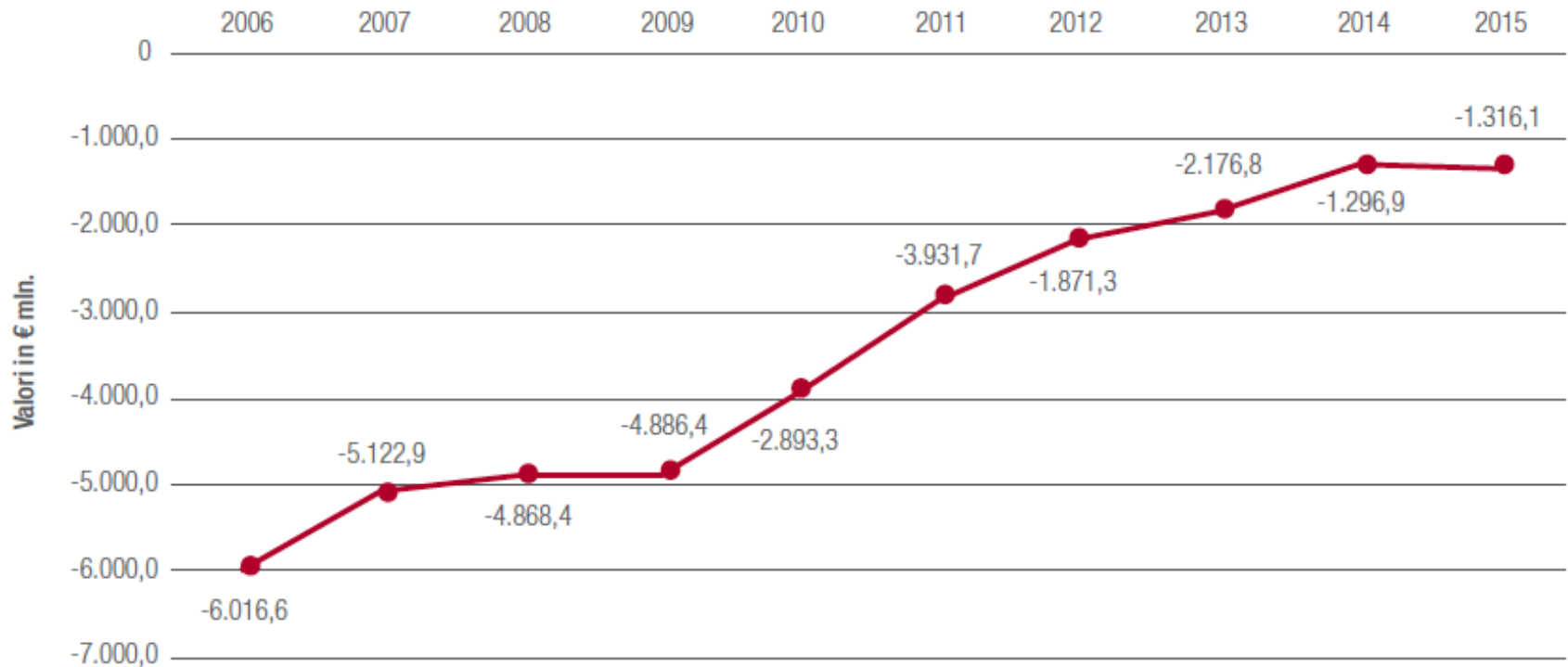
Spesa sanitaria pubblica in Italia ed in EU14. Valori % negli anni 2000-2015



Fonte: elaborazione su dati OECD.Stat, ed. ottobre 2016 - © C.R.E.A. Sanità

- La spesa sanitaria pubblica in Italia risulta inferiore del 4% rispetto alla media EU14

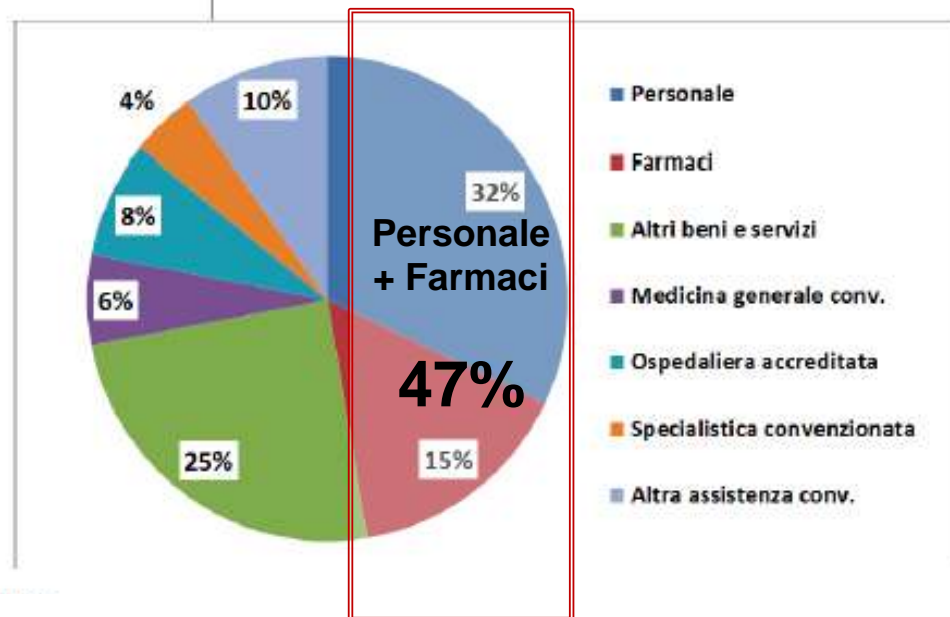
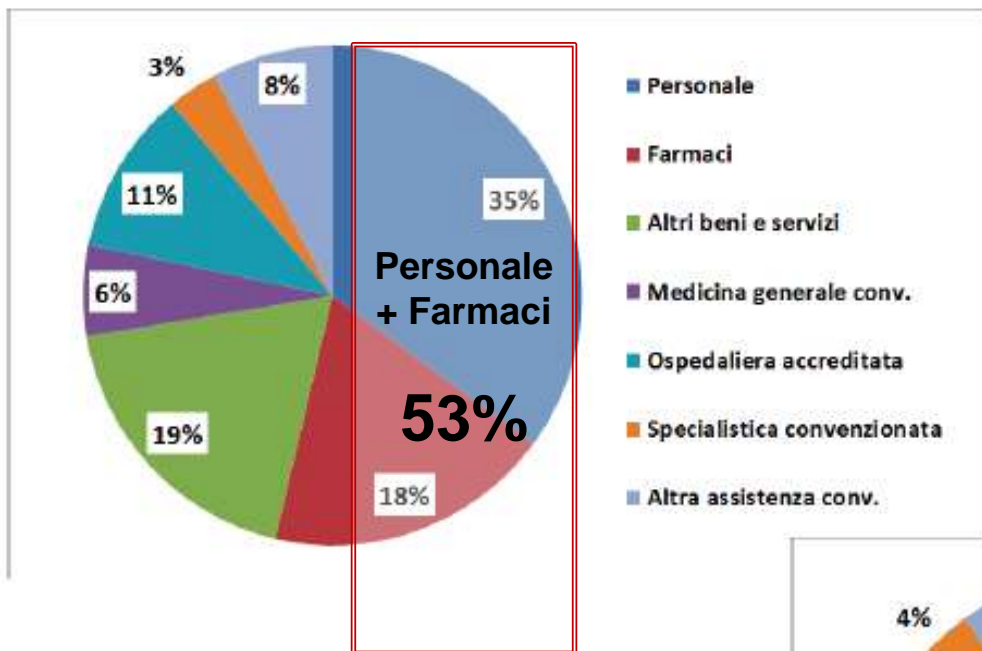
Disavanzo del SSN (€ milioni) negli anni 2006-2015



Fonte: elaborazione su dati Ministero dell'Economia e delle Finanze e Istat, 2016 - © C.R.E.A. Sanità

- Nel 2015 la perdita complessiva è stata di € 1.316,1 rispetto a € 3.931,7 nel 2010 (- 66%)
- Crescita contenuta del disavanzo dal 2014 del 1,5%

Spesa SSN per fattori produttivi



Spesa farmaceutica in Italia (€ milioni) anni 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Convenzionata netta	10.023,00	8.986,00	8.863,00	8.598,00	8.477,00
Distribuzione diretta e per conto fascia A	2.832,00	2.837,00	3.003,00	3.250,00	4.921,00
Ospedaliera	4.774,00	5.055,00	5.421,00	5.745,00	6.282,00
Classe A privato	1.026,00	1.027,00	1.468,00	1.442,00	1.487,00
Classe C	3.207,00	3.000,00	2.985,00	2.937,00	2.997,00
Automedicazione	2.113,00	2.125,00	2.278,00	2.269,00	2.375,00
Ticket	1.337,00	1.406,00	1.436,00	1.500,00	1.521,00
Sconto	1.028,00	1.096,00	927,00	889,00	865,00
Spesa totale	25.312,00	24.436,00	25.454,00	25.741,00	28.925,00
Spesa pubblica	18.657,00	17.974,00	18.214,00	18.482,00	20.545,00
Spesa territoriale	12.855,00	11.823,00	11.866,00	11.848,00	13.398,00
Spesa privata	7.683,00	7.558,00	8.167,00	8.148,00	8.380,00

Fonte: elaborazione su dati OSMED, 2015 - © C.R.E.A. Sanità

2014-2015 Spesa Ospedaliera Δ +9,3%

Spesa per farmaci oncologici in Italia 2012-2015

	2012	2013	2014	2015
Spesa in milioni di €	3.294	3.557	3.899	4.175
% Spesa totale	17,0	18,1	19,5	18,9
Δ in milioni € anno precedente	137	263	342	276
Δ % anno precedente	11,7	8,0	9,6	7,1

Distribuzione per età della spesa

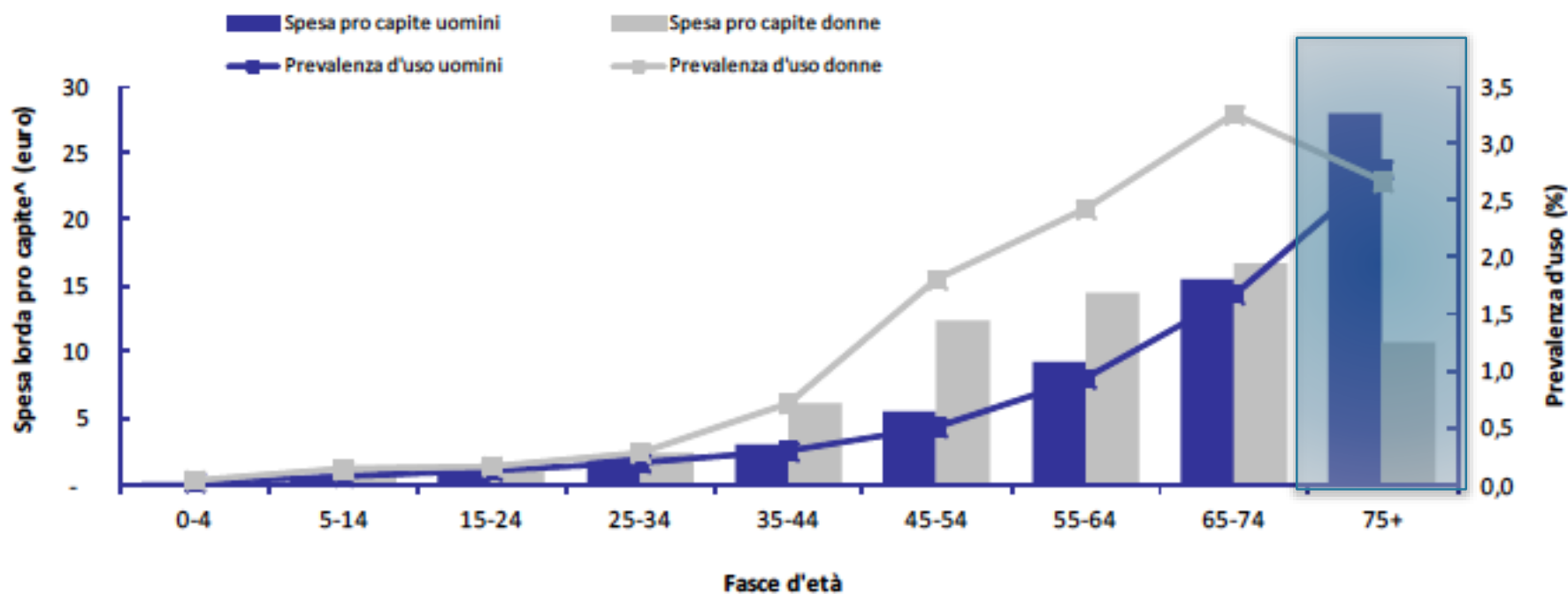


Tabella 7.6.3. Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa	Inc. %*	Cum. %
1 Trastuzumab	L	H	198.438.445	6,6%	6,6%
2 Bevacizumab	L	H	174.282.620	5,8%	12,4%
3 Rituximab	L	H	150.339.073	5,0%	17,5%
4 Bortezomib	L	H	67.122.920	2,2%	19,7%
5 Pemetrexed Disodico	L	H	55.686.770	1,9%	21,6%
6 Infliximab	L	H	55.185.024	1,8%	23,4%
7 Eculizumab	L	H	49.276.788	1,6%	25,0%
8 Ipilimumab	L	H	47.699.046	1,6%	26,6%
9 Vaccino Pneumococcico Saccharidico Coniugato Adsorbito	L	C	47.466.954	1,6%	28,2%
9 farmaci onco-ematologici (27% della spesa totale)					
11 Caspofungin	J	H	45.358.903	1,5%	31,3%
12 Natalizumab	L	H	43.785.602	1,5%	32,7%
13 Trastuzumab emtansine	L	H	40.479.204	1,4%	34,1%
14 Pertuzumab	L	H	38.588.172	1,3%	35,4%
15 Sodio Cloruro	B	C	38.263.947	1,3%	36,7%
16 Vaccino Difterico/Epatitico B Ricombinante/Haemofilus Influenzae B Coniugato E Adiuvato/Pertossico Acellulare/Poliomelitico Inattivato/Tetanico	J	C	38.131.751	1,3%	37,9%
17 Azacitidina	L	H	37.976.472	1,3%	39,2%
18 Cetuximab	L	H	37.265.396	1,2%	40,4%
19 Immunoglobulina Umana Uso Endovenoso	J	C/H	33.886.633	1,1%	41,6%
20 Enoxaparina Sodica	B	A/H	29.419.891	1,0%	42,6%

Tabella 7.5.5. Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto

Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa	Inc.%*	Cum %
1 Sofosbuvir	J	A	1.184.091.778	15,2%	15,2%
2 Fattore VIII di coagulazione del sangue umano da ingegneria genetica	B	A	258.883.007	3,3%	18,5%
3 Adalimumab	L	H	258.388.308	3,3%	21,9%
4 Etanercept	L	H	213.248.478	2,7%	24,6%
5 Imatinib mesilato	L	A	165.900.116	2,1%	26,7%
6 Lenalidomide	L	H	161.186.412	2,1%	28,8%
7 Ritonavir/ombitasvir/paritaprevir	J	A	131.119.988	1,7%	30,5%
8 Simeprevir	J	A	120.709.714	1,6%	32,0%
4 farmaci onco-ematologici (6,4% della spesa totale)					
10 Emtricitabina/ tenofovir disoproxil	J	H	107.171.512	1,4%	34,9%
11 Fingolimod	L	A	106.171.294	1,4%	36,3%
12 Daclatasvir	J	A	102.143.503	1,3%	37,6%
13 Insulina glargine	A	A	95.835.704	1,2%	38,8%
14 Bosentan	C	A/H	90.099.861	1,2%	40,0%
15 Abiraterone acetato	L	H	87.365.950	1,1%	41,1%
16 Somatropina	H	A	85.414.146	1,1%	42,2%
17 Everolimus	L	A/C/H	82.241.585	1,1%	43,3%
18 Darbepoetina alfa	B	A	77.639.670	1,0%	44,2%
19 Aripiprazolo	N	A/C/H	76.297.413	1,0%	45,2%
20 Epoetina alfa	B	A/C/H	74.239.345	1,0%	46,2%

Presupposti “storici” per l’approvazione da parte degli organismi regolatori

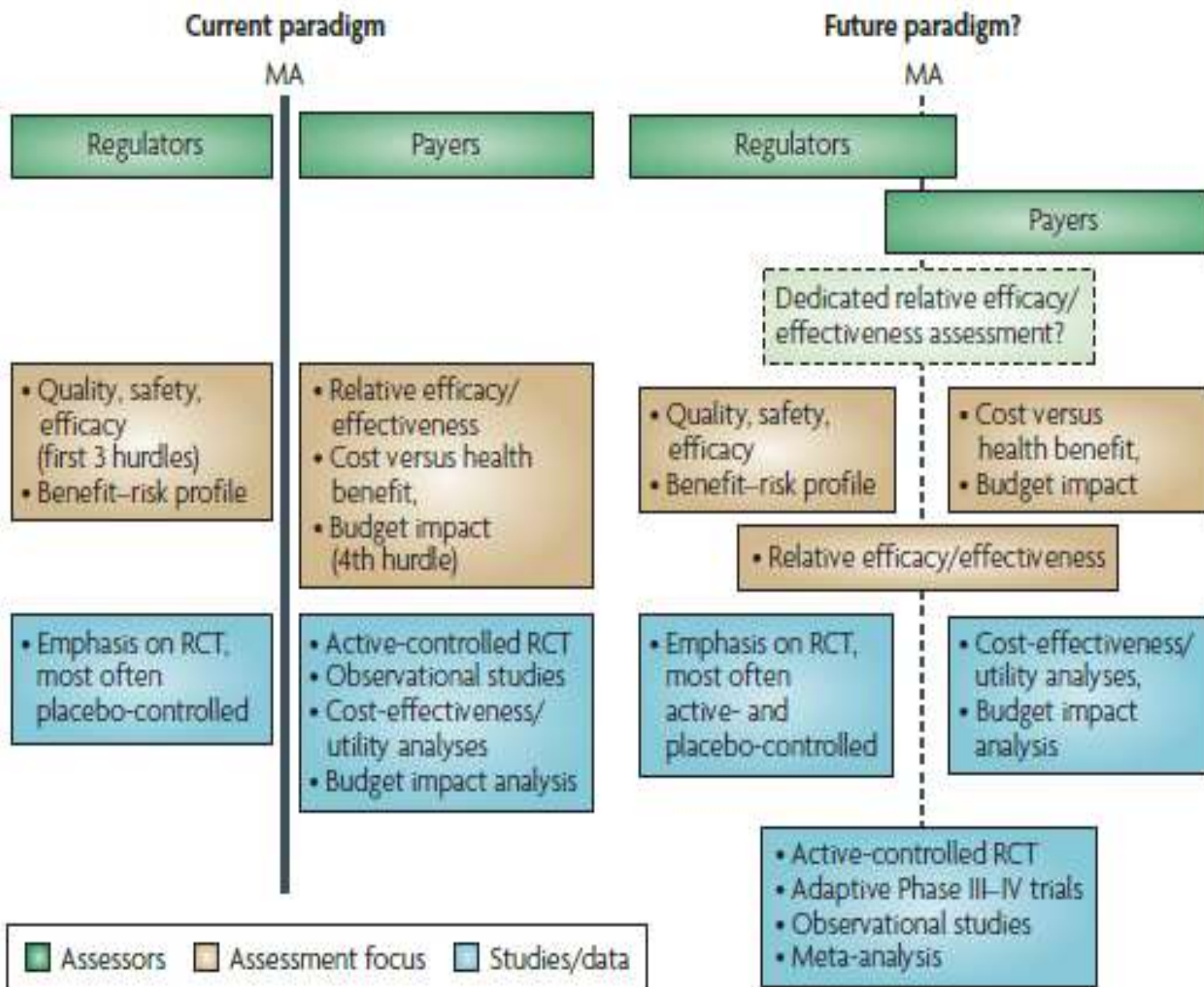
Beneficio clinico

- Vita più lunga
- Vita migliore
- “Surrogati” validati per ciascuno dei punti precedenti

Percorso registrativo di un farmaco

Fasi	Finalità	Valutazione
FDA/EMA	Registrazione	Efficacia Tossicità
AIFA	Rimborsabilità	Costo/Efficacia
Norme regionali (PTR) Raccomandazioni Linee Guida	Applicabilità	Terapie alternative

Issue between regulatory agencies and third-party payers



American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options

Lowell E. Schnipper, Nancy E. Davidson, Dana S. Wollins, Courtney Tyne, Douglas W. Blayney, Diane Blum, Adam P. Dicker, Patricia A. Ganz, J. Russell Hoverman, Robert Langdon, Gary H. Lyman, Neal J. Meropol, Therese Mulvey, Lee Newcomer, Jeffrey Peppercorn, Blase Polite, Derek Raghavan, Gregory Rossi, Leonard Saltz, Deborah Schrag, Thomas J. Smith, Peter P. Yu, Clifford A. Hudis, and Richard L. Schilsky

THE ASCO VALUE FRAMEWORK: ADVANCED DISEASE

Step 1: Determine the regimen's CLINICAL BENEFIT

I.A. Is <u>Overall Survival</u> (OS) reported?	YES. Assign an <u>OS Score</u> (1 through 5 as shown below) and multiply by 16. Write this number in the box labeled, "OS Score." Proceed to I.D.					OS Score	
	OS Score	1	2	3	4		5
	Improvement in median OS (% change in median OS)	> 0%-24%	25%-49%	50%-75%	76%-100%		At double the median OS of new regimen, there is a 50% improvement in the fraction of patients surviving
NO. Proceed to I.B.							
I.B. If OS is not reported, is <u>Progression-Free Survival</u> (PFS) reported?	YES. Assign a <u>PFS Score</u> (1 through 5 as shown below) and multiply by 11. Write this number in the box labeled, "PFS Score." Proceed to I.D.					PFS Score	
	PFS Score	1	2	3	4		5
	Improvement in median PFS (% change in median PFS)	> 0%-24%	25%-49%	50%-75%	76%-100%		At double the median PFS of new regimen, there is a 50% improvement in the fraction of patients without progression or death
NO. Proceed to I.C.							
I.C. If neither OS nor PFS is reported, is <u>Response Rate</u> (RR) reported?	YES. Assign an <u>RR Score</u> (1 through 5 as shown below) and multiply by 8. RR should be calculated by adding the complete response (CR) and partial response (PR) rates. Write this number in the box labeled, "RR Score." Proceed to I.D.					RR Score	
	RR Score	1	2	3	4		5
	What was the reported response rate (CR + PR)?	> 0%-20%	21%-40%	41%-60%	61%-80%		81%-100%
I.D. Calculate the <u>Clinical Benefit Score</u>	Insert the OS, PFS, or RR Score. Note: You should have EITHER an OS Score OR a PFS score OR an RR score, NOT MORE THAN ONE. Write the total in the box labeled "Clinical Benefit Score." The maximum allowable points are 80. Proceed to Step 2.					Clinical Benefit Score	

A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)

N. I. Cherny^{1*}, R. Sullivan², U. Dafni³, J. M. Kerst⁴, A. Sobrero⁵, C. Zielinski⁶, E. G. E. de Vries⁷ & M. J. Piccart^{8,9}

Treatments with curative intent (form 1)

>5% improvement of survival at ≥ 3 -year follow-up

Improvements in DFS alone HR < 0.60 (primary end point) in studies without mature survival data

Treatments with non-curative intent (form 2)

Primary outcome OS (form 2a)

Control ≤ 12 months

HR ≤ 0.65 AND gain ≥ 3 months OR

Increase in 2-year survival alone $\geq 10\%$

Control > 12 months

HR ≤ 0.70 AND gain ≥ 5 months OR

Increase in 3-year survival alone $\geq 10\%$

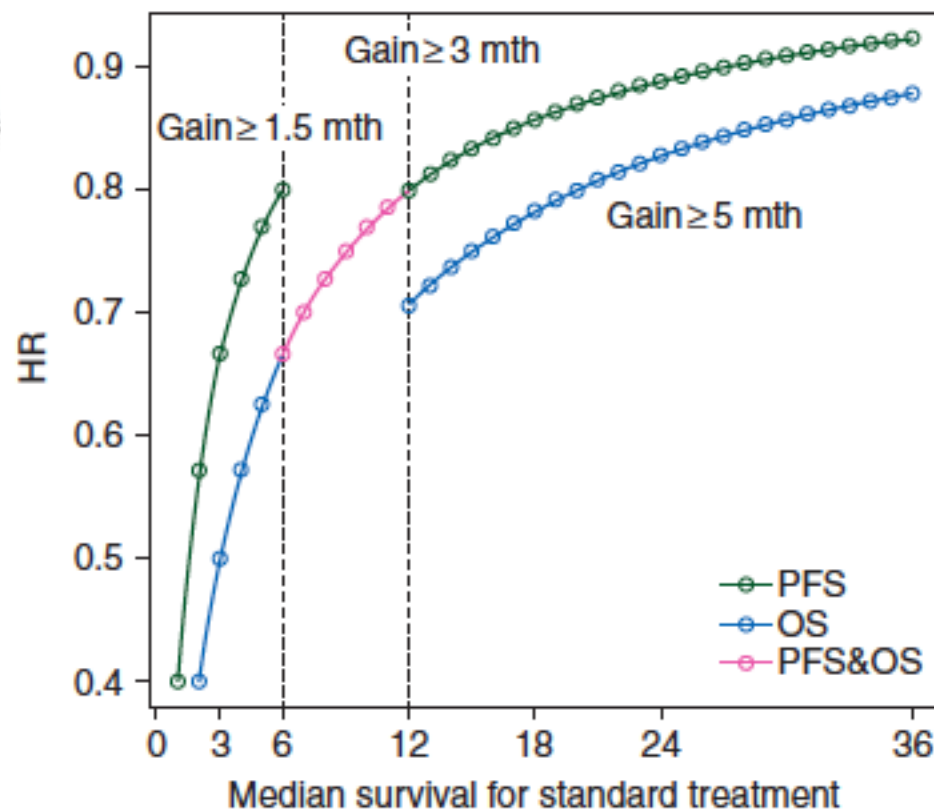
Primary outcome PFS (form 2b)

Control ≤ 6 months

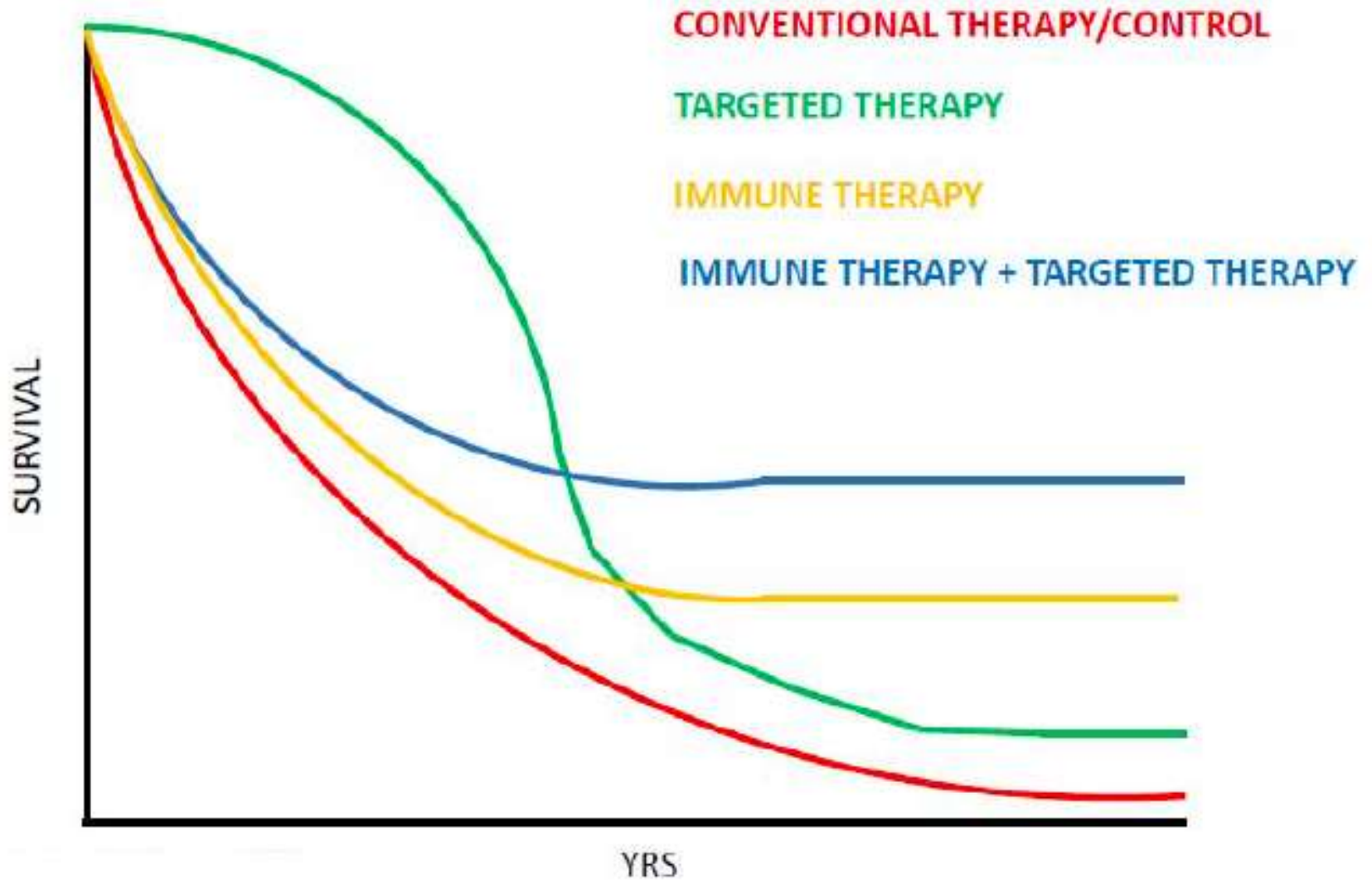
HR ≤ 0.65 AND gain ≥ 1.5 months

Control > 6 months

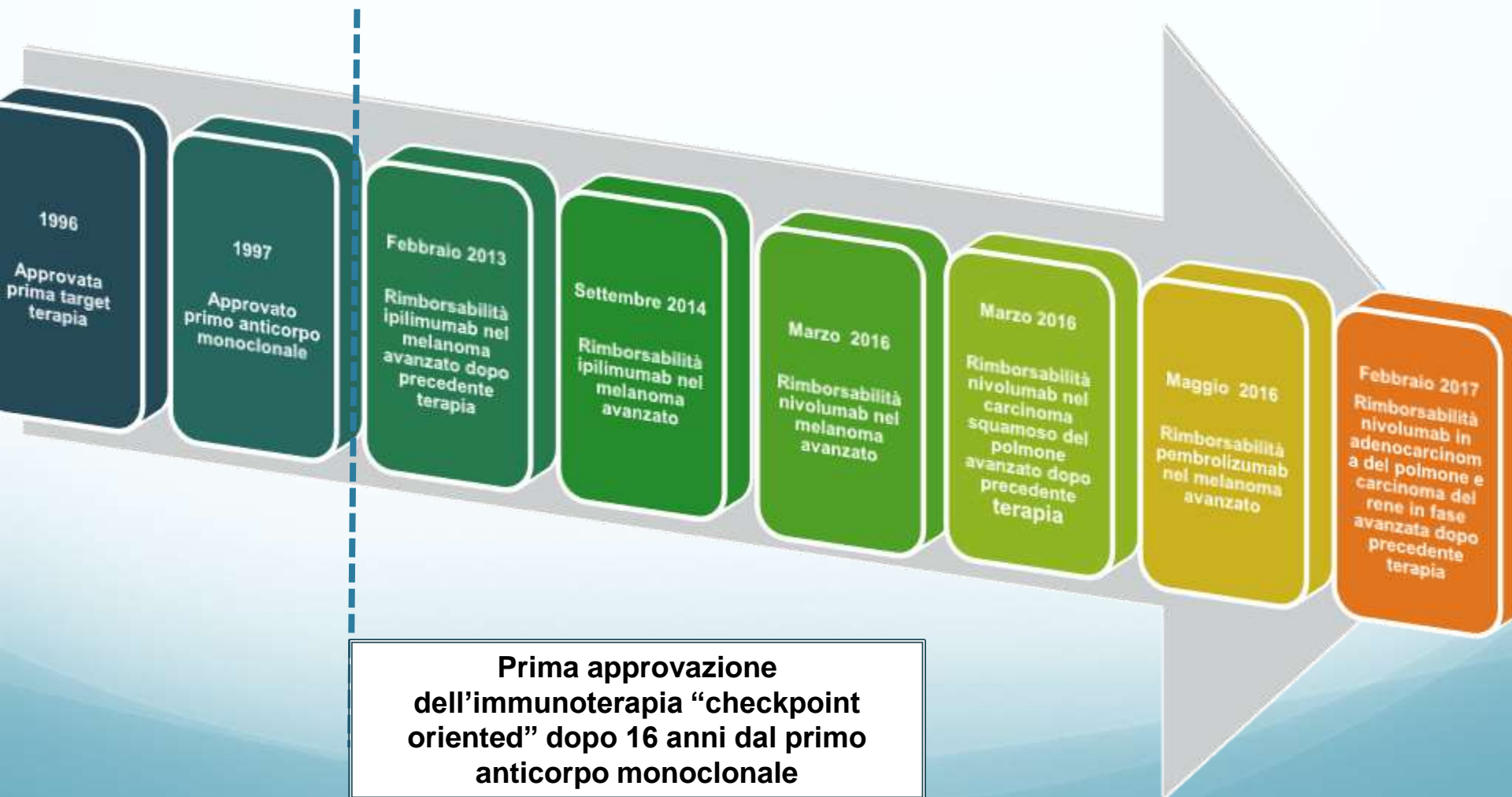
HR ≤ 0.65 AND gain ≥ 3 months



Changes of cancer drug efficacy



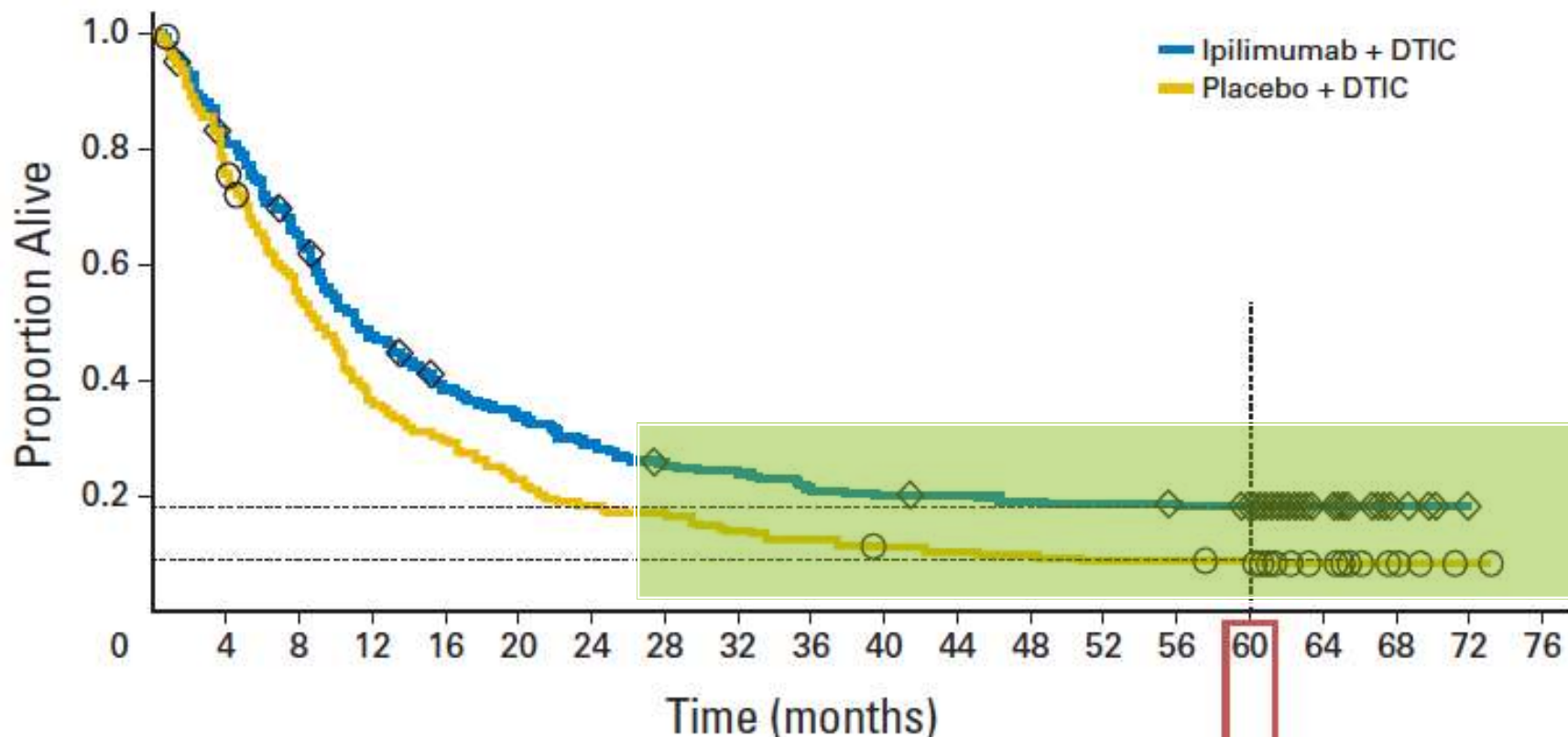
Sviluppo delle nuove terapie in Oncologia



Published Ahead of Print on February 23, 2015 as 10.1200/JCO.2014.56.6018
 The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.56.6018>

Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial

Michele Maio, Jean-Jacques Grob, Steinar Aamdal, Igor Bondarenko, Caroline Robert, Luc Thomas, Claus Garbe, Vanna Chiarion-Sileni, Alessandro Testori, Tai-Tsang Chen, Marina Tschaika, and Jedd D. Wolchok



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76
Ipilimumab + DTIC	250	200	159	116	92	80	69	60	57	50	47	46	44	43	42	40	17	6	0	0
Placebo + DTIC	252	192	136	90	73	56	44	42	34	30	26	24	23	21	21	20	9	4	1	0

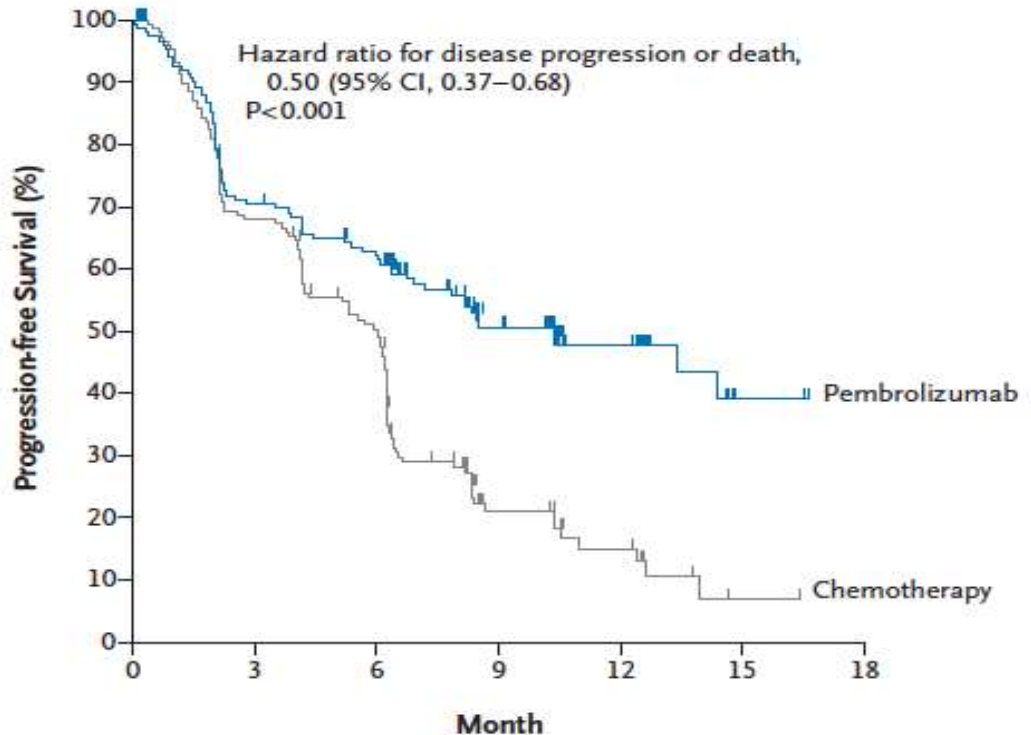
ORIGINAL ARTICLE

DOI: 10.1056/NEJMoa1606774

Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.

Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer

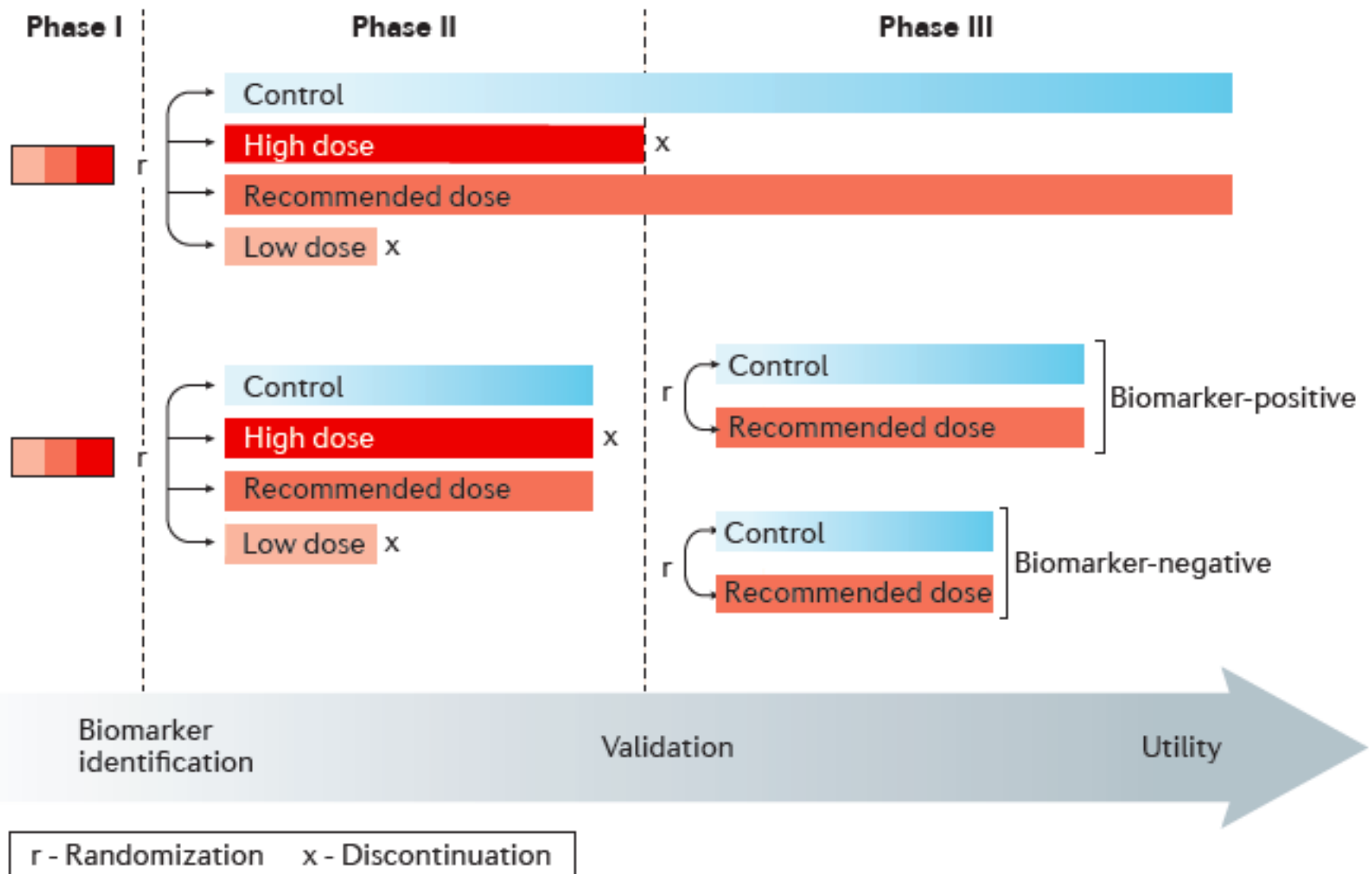
Martin Reck, M.D., Ph.D., Delys Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., Tibor Csőszi, M.D., Andrea Fülöp, M.D., Maya Gottfried, M.D., Nir Peled, M.D., Ph.D., Ali Tafreshi, M.D., Sinead Cuffe, M.D., Mary O'Brien, M.D., Suman Rao, M.D., Katsuyuki Hotta, M.D., Ph.D., Melanie A. Leiby, Ph.D., Gregory M. Lubiniecki, M.D., Yue Shentu, Ph.D., Reshma Rangwala, M.D., Ph.D., and Julie R. Brahmer, M.D., for the KEYNOTE-024 Investigators*



No. at Risk

Pembrolizumab	154	104	89	44	22	3	1
Chemotherapy	151	99	70	18	9	1	0

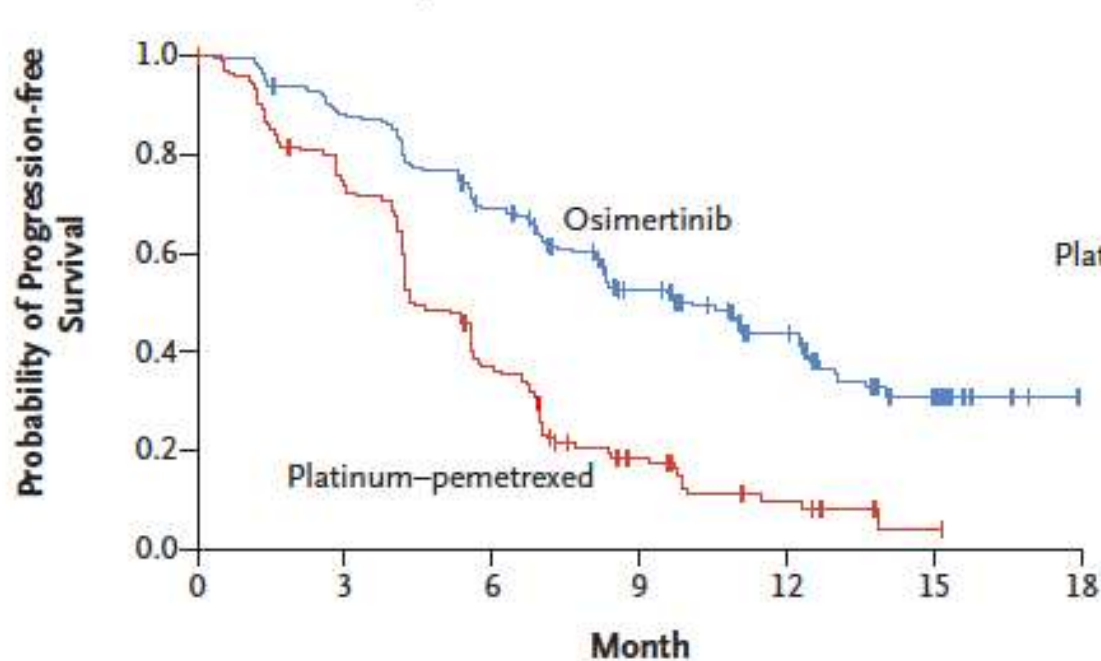
Precision medicine trials and early access to drugs



ORIGINAL ARTICLE

Osimertinib or Platinum–Pemetrexed
in *EGFR* T790M–Positive Lung CancerT.S. Mok, Y.-L. Wu, M.-J. Ahn, M.C. Garassino, H.R. Kim, S.S. Ramalingam,
F.A. Shepherd, Y. He, H. Akamatsu, W.S.M.E. Theelen, C.K. Lee,
M. Sebastian, A. Templeton, H. Mann, M. Marotti, S. Ghiorghiu,
and V.A. Papadimitrakopoulou, for the AURA3 Investigators*

A Patients in Intention-to-Treat Population



	No. of Patients	Median Progression-free Survival mo (95% CI)
Osimertinib	279	10.1 (8.3–12.3)
Platinum–pemetrexed	140	4.4 (4.2–5.6)

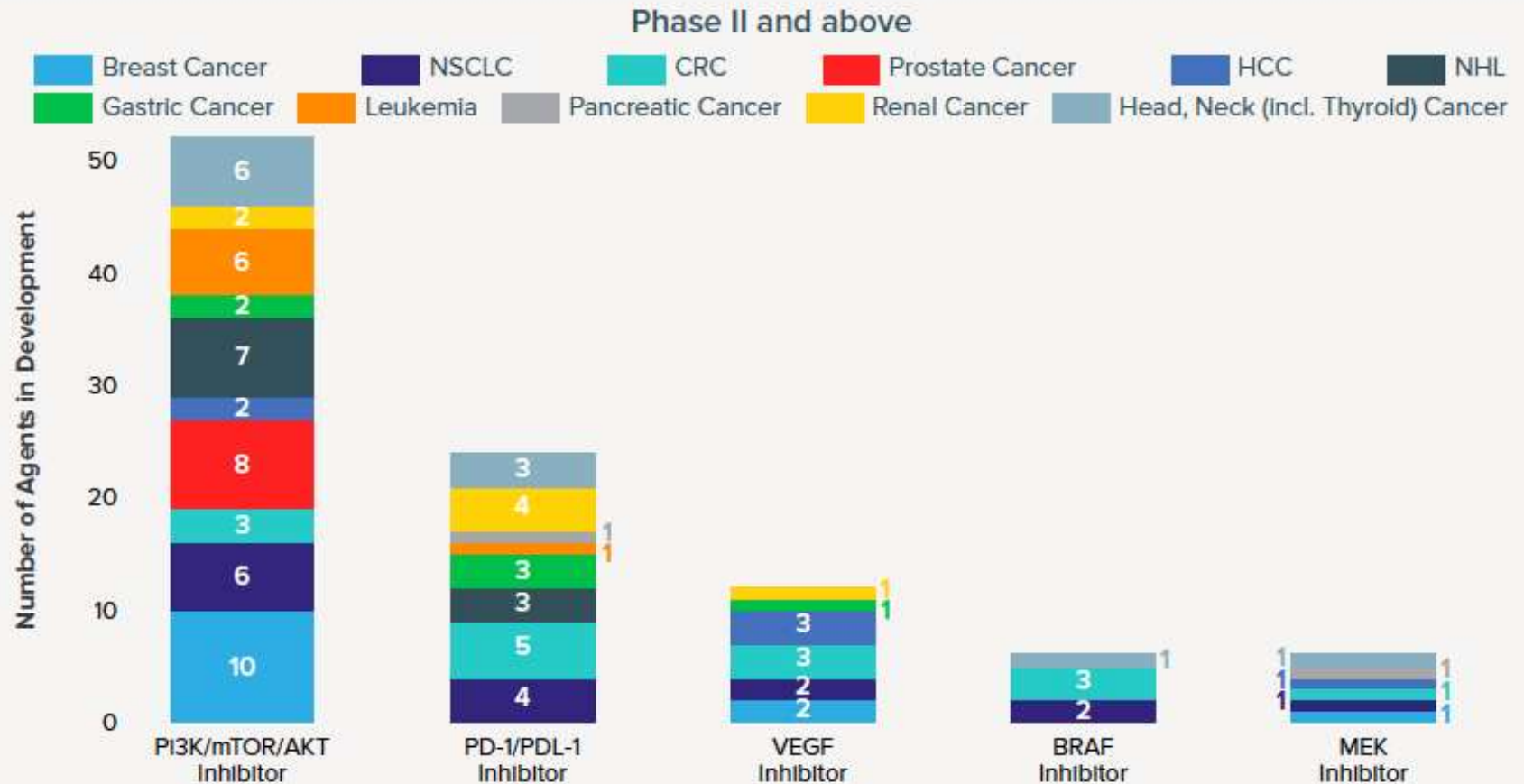
Hazard ratio for disease progression
or death, 0.30 (95% CI, 0.23–0.41)
P<0.001

No. at Risk

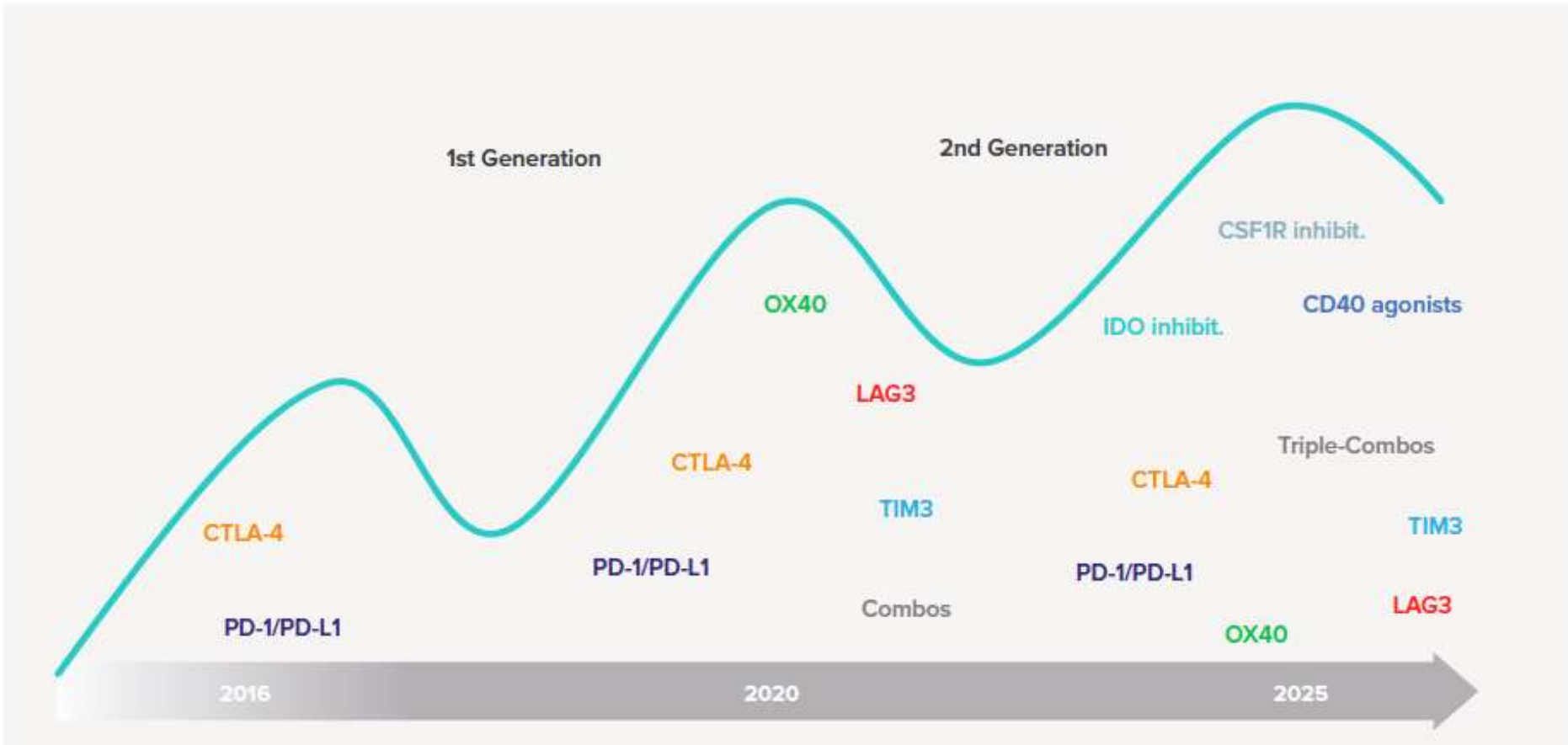
	0	3	6	9	12	15	18
Osimertinib	279	240	162	88	50	13	0
Platinum– pemetrexed	140	93	44	17	7	1	0

Targeted agents evolution

Pipeline by Number of Targeted Agents and Selected Pathways



Immuno-oncology evolution



Impatto economico dei cambiamenti in efficacia dei farmaci oncologici

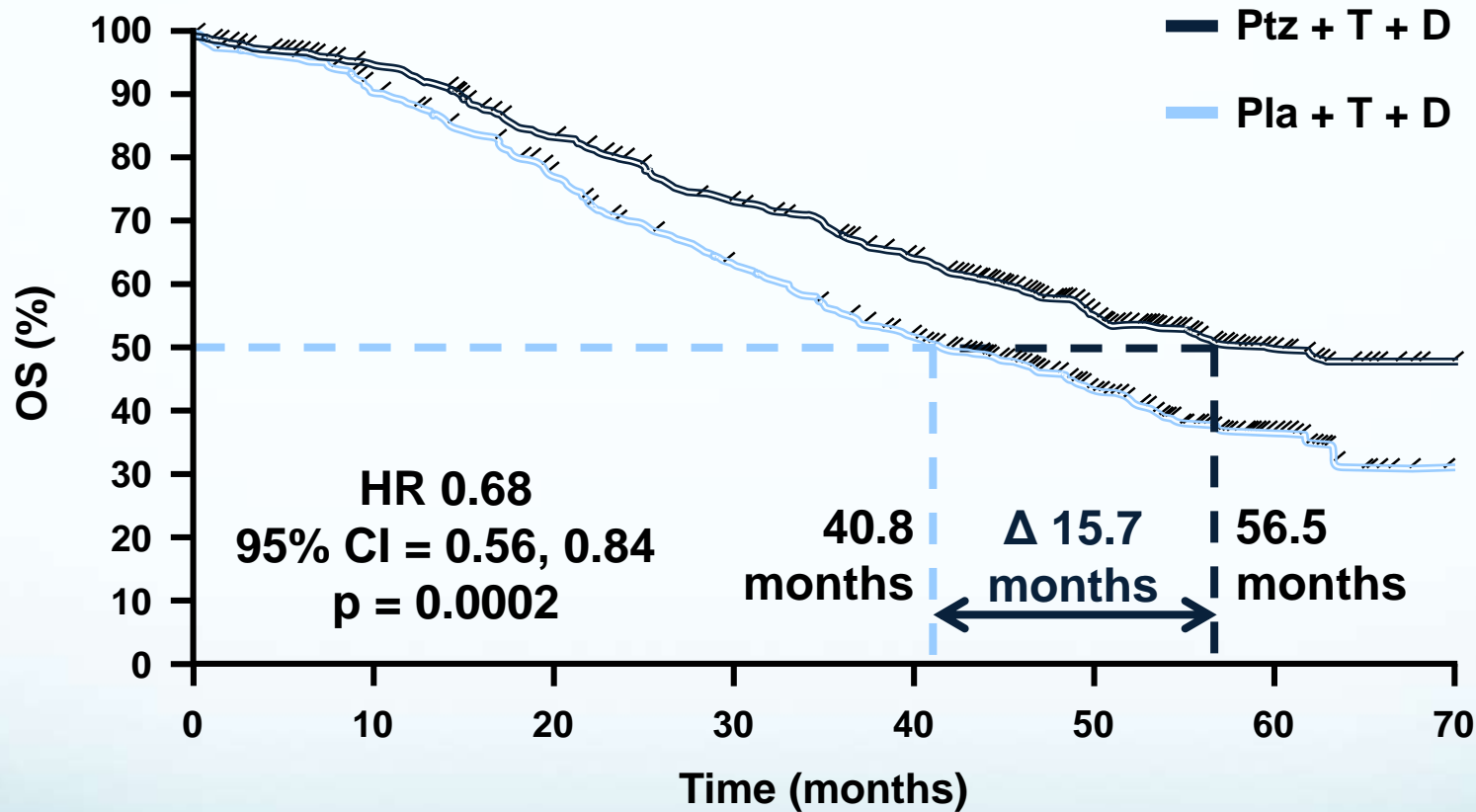
- Necessità di estrapolazione del dato di sopravvivenza nel medio-lungo periodo
- Significato più attendibile del valore medio rispetto alla mediana della sopravvivenza
- Periodo di esposizione alla terapia più lungo nel tempo (somma di responsivi + lungo-sopravvivalenti)

Le criticità

- Definizione di nuovi criteri di valutazione
- Definizione di una nuova equiparazione di valore e costo
- Identificazione di fattori predittivi di efficacia (clinici e/o biologici) per la selezione dei pazienti
- Gestione dei tempi di rimborsabilità
- Garanzia dell'appropriatezza delle cure
- Sostenibilità e parità nell'accessibilità alle cure

CLEOPATRA Study - Final OS Analysis

Median follow-up 50 months (range 0–70 months)

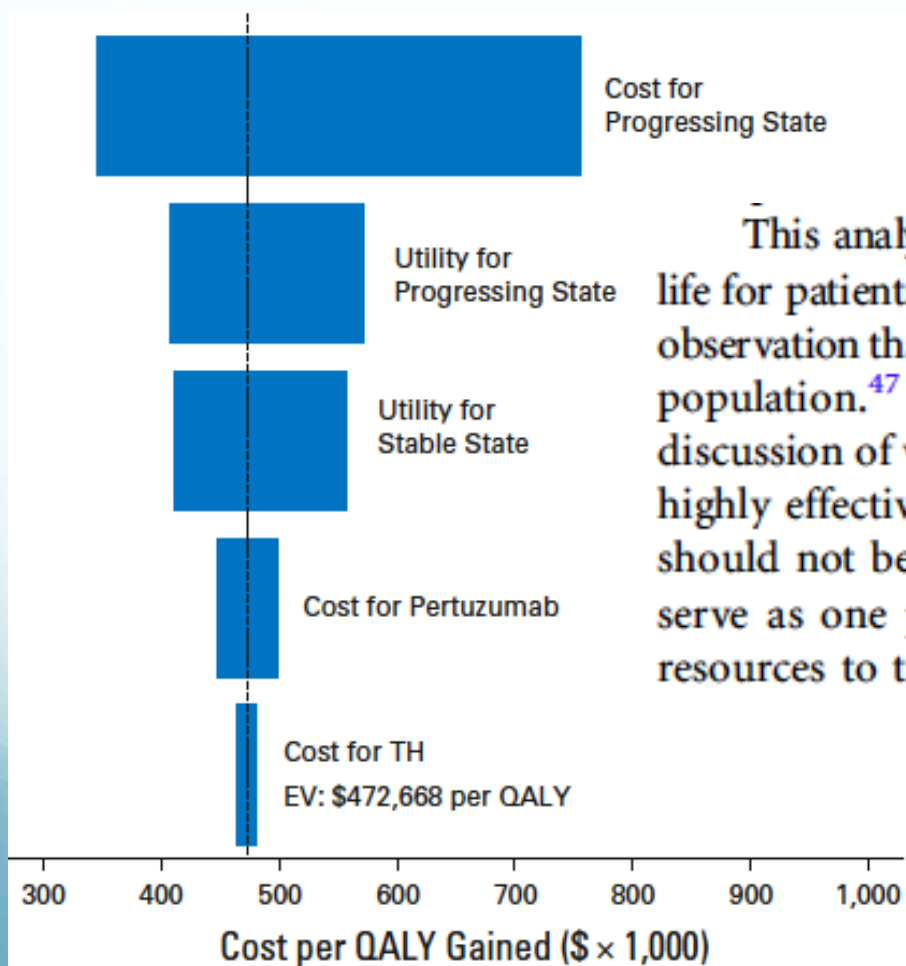


n at risk

—	Ptz + T + D	402	371	318	268	226	104	28	1
—	Pla + T + D	406	350	289	230	179	91	23	0

Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer

Ben Y. Durkee, Yushen Qian, Erqi L. Pollom, Martin T. King, Sara A. Dudley, Jenny L. Shaffer, Daniel T. Chang, Iris C. Gibbs, Jeremy D. Goldhaber-Fiebert, and Kathleen C. Horst

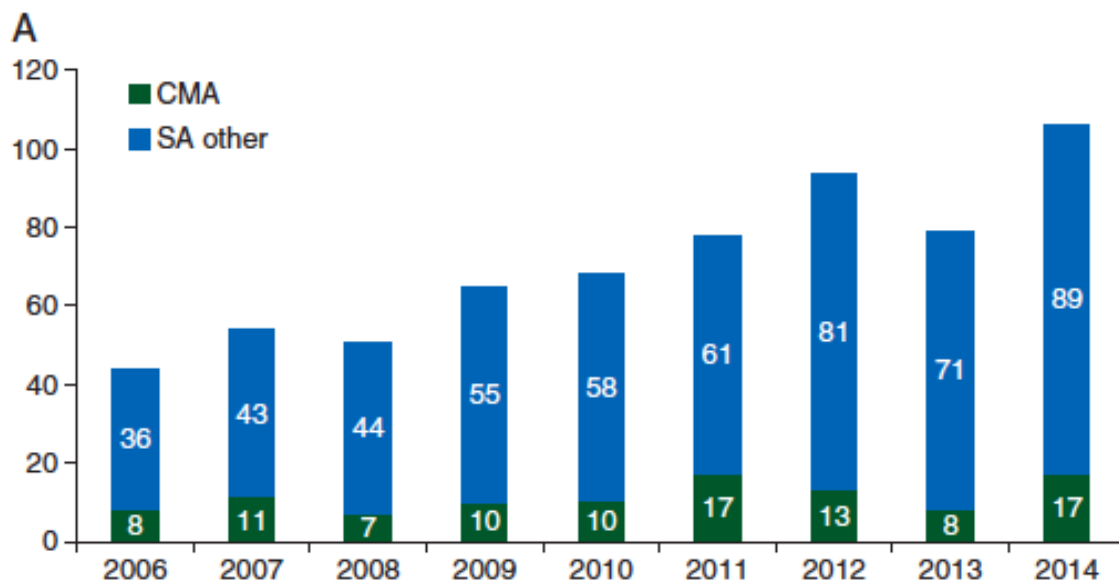


This analysis highlights the economic challenges of extending life for patients with noncurable disease. It also typifies the broader observation that half of our health care dollars are spent on 5% of the population.⁴⁷ The results of this study contribute to a broader discussion of value in health care. Here, we have a therapy that is highly effective but not cost effective. Cost-effectiveness studies should not be viewed as definitive recommendations but rather serve as one piece of a broader discussion in how we allocate resources to treat cancer.

Efficacia e sostenibilità

- Il posizionamento di un “nuovo” farmaco e la definizione di “innovativo” nell’ambito delle strategie terapeutiche deve considerare i vantaggi clinici insieme **ai costi e la sostenibilità per il SSN**
- Risulta necessario complementare il rapporto incrementale di **costo-efficacia** con altri criteri, quali
 - il **volume**, l’impatto epidemiologico e la rilevanza della patologia (compreso il suo peso sociale)
 - la disponibilità e l’efficacia di **alternative terapeutiche**
 - la dimensione assoluta del **beneficio incrementale**
 - la valutazione di impatto sulla **spesa globale**

Cancer drugs with conditional or exceptional circumstances authorisation in the EU



B

Conditional MA evidence	Confirmatory evidence	Proposals (N=101)
Phase 2 uncontrolled ORR (+DoR)	New phase 3 RCT OS/PFS	33%
Phase 2 RCT PFS(/OS)		13%
Phase 2/3 RCT PFS (ORR)	Same study PFS/OS	25%
Others	Misc.	29%

PRIME – PRIORITY MEDICINES

Benefits of PRIME

FOR PATIENTS

- ▶ PRIME is driven by patients' needs.
- ▶ It focuses on medicines that **address an unmet medical need**, i.e. offer a major therapeutic advantage over existing treatments, or benefit patients with no current treatment options for their disease.
- ▶ It helps to translate research into the development of medicines while meeting regulatory requirements.
- ▶ It aims to **bring promising treatments to patients earlier**, without compromising high evaluation standards and patient safety.

FOR MEDICINE DEVELOPERS

- ▶ PRIME helps developers of promising new medicines to optimise development plans.
- ▶ It fosters early dialogue with EMA to facilitate robust data collection and high quality marketing authorisation applications.
- ▶ It speeds up evaluation so that medicines can reach patients earlier.
- ▶ It encourages developers to focus resources on medicines likely to make a real difference to patients' lives.

PRIME: in brief

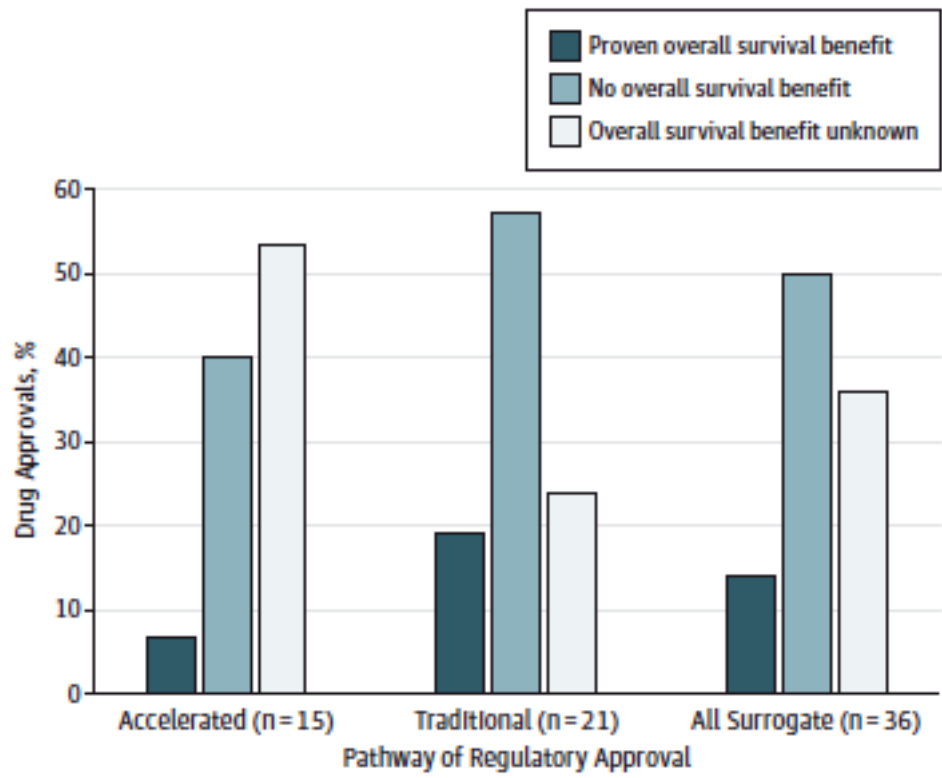
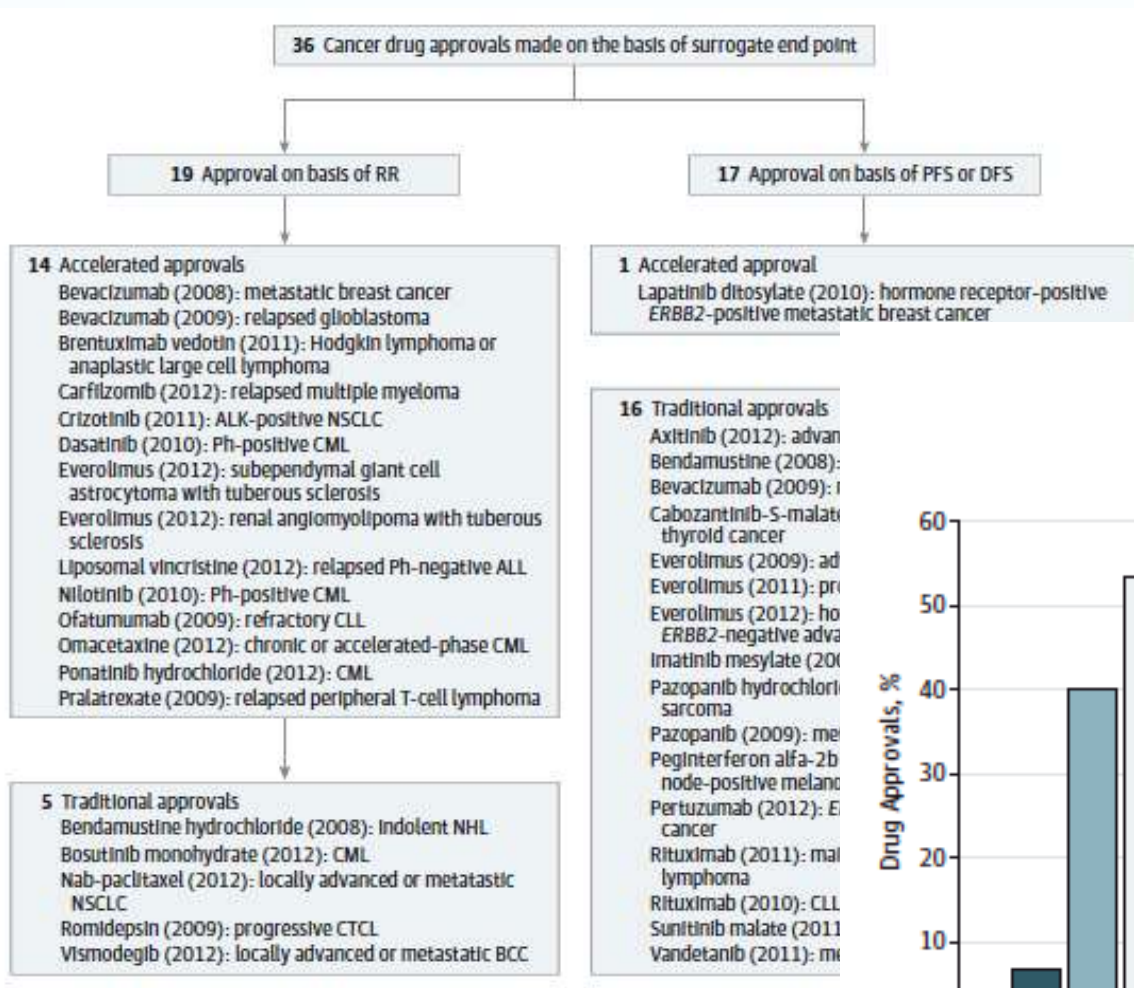
Medicines eligible for PRIME must address an unmet medical need.

Preliminary data must be available showing the potential to address this need and bring a major therapeutic advantage to patients.

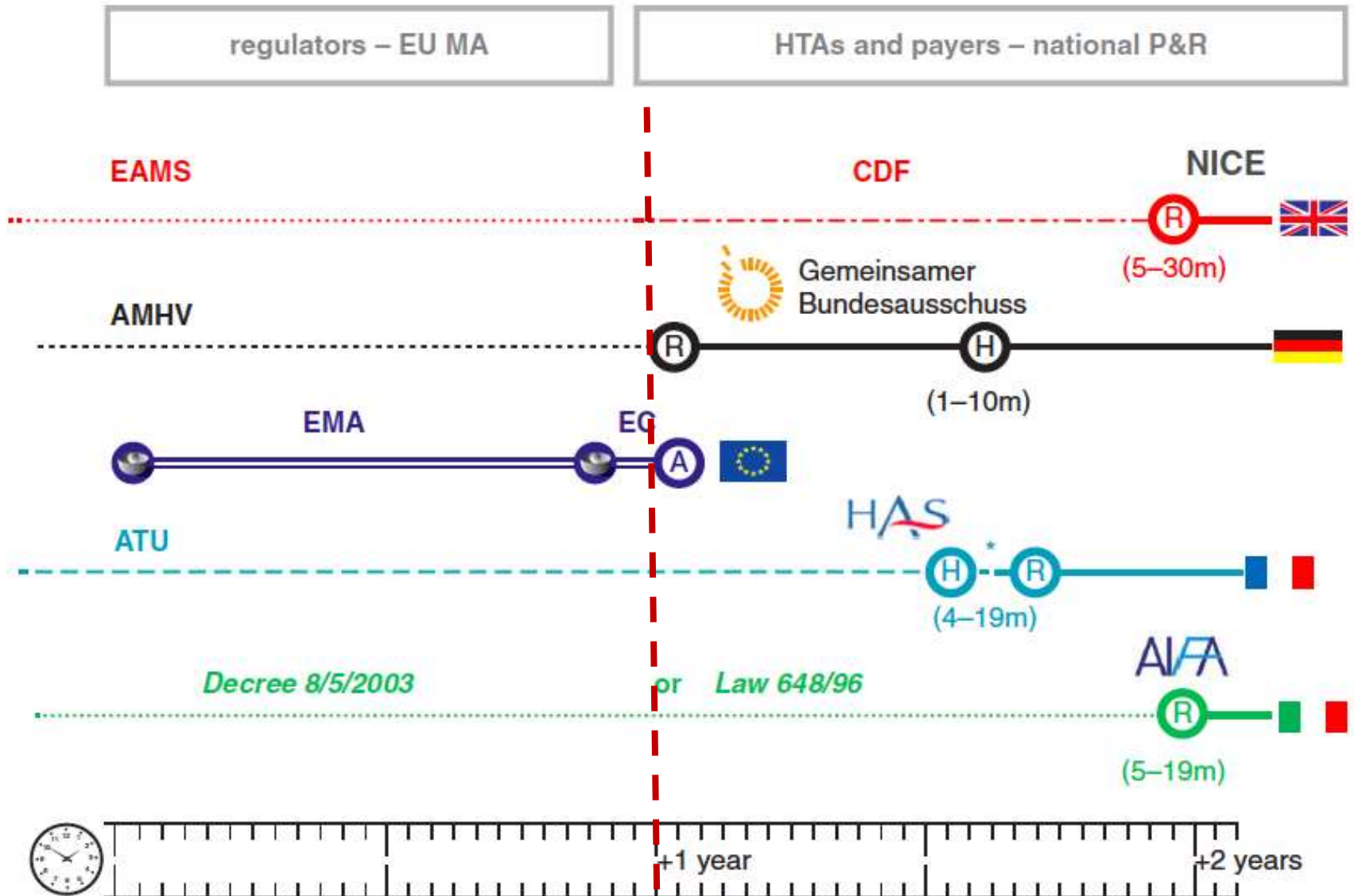
EMA will provide early and enhanced support to optimise the development of eligible medicines, speed up their evaluation and contribute to timely patients' access.

Analysis of 5 years (2008-2012) of FDA cancer drugs approved on the basis of surrogate endpoint and subsequent OS

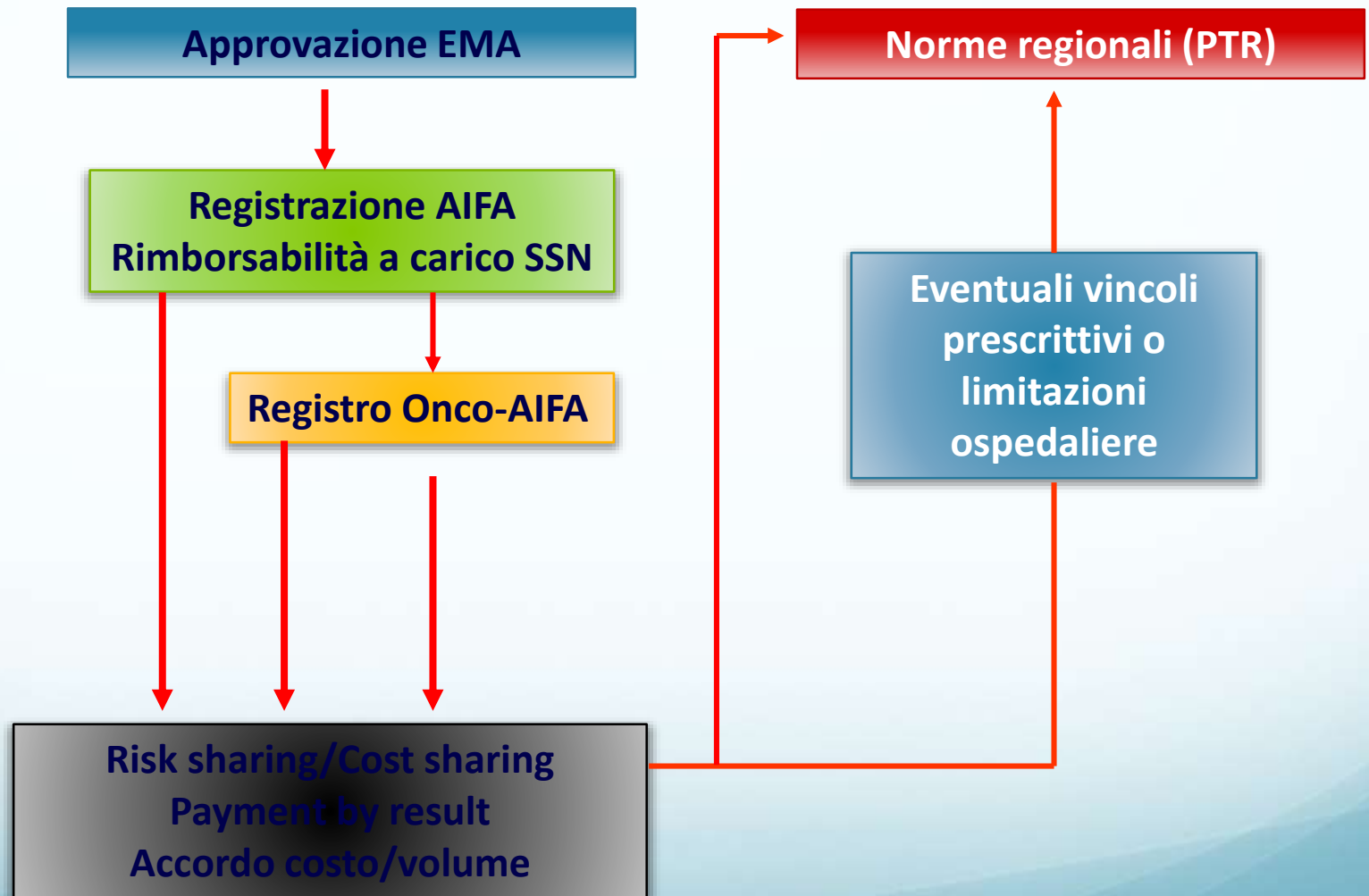
- 36 of 54 cancer drug approvals (67%) were made on the basis of a surrogate endpoint
- 31 (57%) of the 54 drugs approved have unknown effect of OS or fail to show gains in survival



Timelines of approval and HTA and P&R for cancer drugs in EU4



Percorsi registrativi per i farmaci oncologici



Tempo richiesto per l'introduzione in Italia di un farmaco oncologico

- Intervallo tra registrazione EMA e approvazione/rimborsabilità AIFA
- Intervallo tra approvazione AIFA e introduzione nei PTR
- Intervallo tra regolamentazioni regionali, provinciali, aree vaste, ecc. e disponibilità finale del farmaco

Policy Nazionale per l'accesso al farmaco

- Decreto del Fare: i 100 giorni
- Decreto Balduzzi su innovativi
- Fondo innovativi
- Cnn
- Nuovi tetti della farmaceutica
- Fondo farmaci innovativi in oncologia

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sull'accesso ai farmaci innovativi.

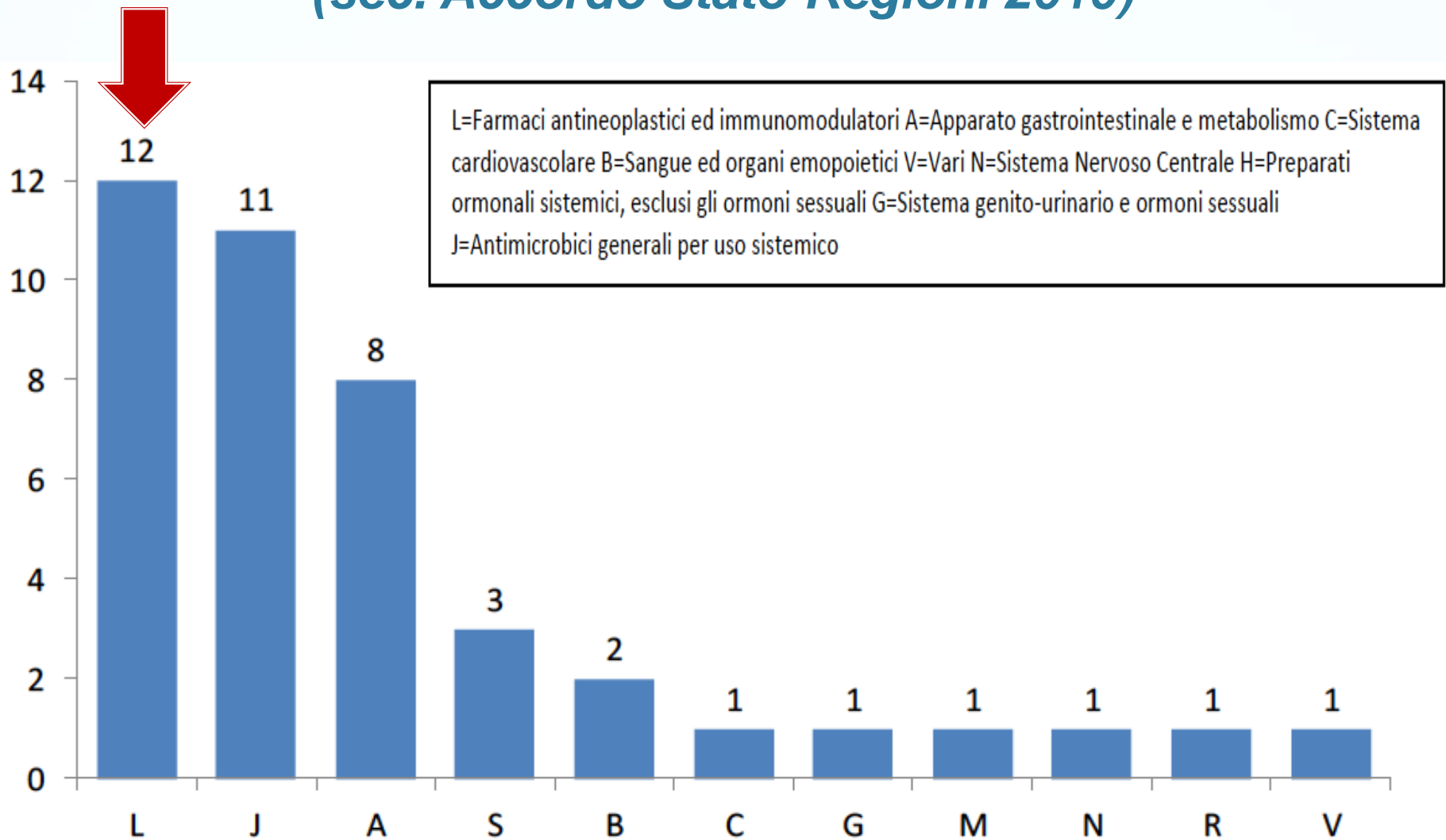
Rep. Atti n. 147/252 del 18 novembre 2010

SI CONVIENE CHE

Art. 1

1. Le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano assicurano che da parte degli ospedali siano immediatamente resi disponibili agli assistiti, anche senza il formale inserimento dei prodotti nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali, i medicinali che, a giudizio della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA, possiedono il requisito della innovatività terapeutica "importante", ovvero innovatività terapeutica "potenziale", individuata secondo i criteri predefiniti dalla medesima commissione. I farmaci di cui al presente comma, sono inseriti in un elenco aggiornato periodicamente dall'AIFA. In fase di prima applicazione si fa riferimento all'elenco allegato A, parte integrante del presente accordo.
2. Qualora successivamente l'AIFA autorizzi un farmaco che possa costituire alternativa terapeutica rispetto a quella contenuta nell'elenco di cui al comma precedente, la stessa Agenzia provvederà ad inserirlo in una sezione apposita dell'elenco medesimo. In questo caso, le Regioni sono tenute a garantire la disponibilità di almeno uno tra i farmaci terapeuticamente alternativi contenuti nell'elenco o nella sezione aggiuntiva.
3. Fermo restando il disposto del comma 1, le procedure amministrative per l'inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali dei farmaci aventi i richiamati requisiti di innovatività devono essere concluse entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del provvedimento dell'Agenzia italiana del farmaco.

Farmaci innovativi 2008-2015 (sec. Accordo Stato-Regioni 2010)



La spesa per i farmaci innovativi nel 2015 (a lordo del payback) è stata pari a 2.226 milioni di euro.

Farmaci innovativi 2015 (sec. Accordo Stato-Regioni 2010)

ATC IV	Farmaco	Principio attivo	Classe	Innovazione terapeutica	Data decisione CTS	Data G.U. (data efficacia)	Data scadenza requisito
L01XC	YERVOY	Ipilimumab	H	Importante	30/10/2012	09/03/2013	08/03/2016
L02BX	ZYTIGA	Abiraterone	H	Potenziale	15/11/2012	06/04/2013	05/04/2016
M09AB	XIAPEX	Collagenasi di clostridium histolyticum	H	Potenziale	06/03/2013	14/03/2013	13/03/2016
L01XC	ADCETRIS	Brentuximab vedotin	H	Potenziale	02/12/2013	08/07/2014	07/07/2017
L01XC	PERJETA	Pertuzumab	H	Importante	02/12/2013	08/07/2014	07/07/2017
L04AX	REVLIMID	Lenalidomide	H	Potenziale	13/02/2014	30/09/2014	29/09/2017
J05AX	TIVICAY	Dolutegravir	H	Potenziale	10/03/2014	02/11/2014	01/11/2017
J04AK	SIRTURO	Bedaquilina	H	Potenziale	11/03/2014	01/10/2014	30/09/2017
L01XC	KADCYLA	Trastuzumab emtansine	H	Potenziale	07/04/2014	11/10/2014	10/10/2017
L01CD	ABRAXANE	Nab paclitaxel	H	Importante	07/04/2014	21/02/2015	20/02/2018
J05AX	SOVALDI	Sofosbuvir	A	Importante	15/05/2014	20/12/2014	19/12/2017
L01XE	XALKORI	Crizotinib	H	Potenziale	09/06/2014	11/04/2015	10/04/2018
J05AE	OLYSIO	Simeprevir	A	Potenziale	10/11/2014	24/02/2015	23/02/2018
J05AX	DAKLINZA	Daclatasvir	A	SI	16/02/2015	05/05/2015	04/05/2018
R07AX	KALYDECO	Ivacaftor	A	SI	16/02/2015	05/05/2015	04/05/2018
J05AX	HARVONI	Ledipasvir/Sofosbuvir	A	SI	24/03/2015	14/05/2015	13/05/2018
J05AX	VIEKIRAX	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	A	Importante	21/01/2015	24/05/2015	23/05/2018
J05AX	EXVIERA	Dasabuvir	A	Importante	21/01/2015	24/05/2015	23/05/2018
V10XX	XOFIGO	Radio ra 223 dicloruro	H	Potenziale	13/05/2014	11/06/2015	10/06/2018
L04AX	IMNOVID	Pomalidomide	H	SI	18/02/2015	20/08/2015	19/08/2018
L01XX	ZYDELIG	Idelalisib	H	SI	18/02/2015	11/09/2015	10/09/2018
L01XE	IMBRUVICA	Ibrutinib	H	SI	13/07/2015	05/01/2016	04/01/2019

7 farmaci oncologici

Policy Regionali per l'accesso al farmaco

- Raccomandazioni regionali
- Ruolo dei PTOR in ambito oncologico
- Cnn
- Nuovi tetti della farmaceutica

Ripiano sforamento spesa farmaceutica (payback territoriale e ospedaliero)

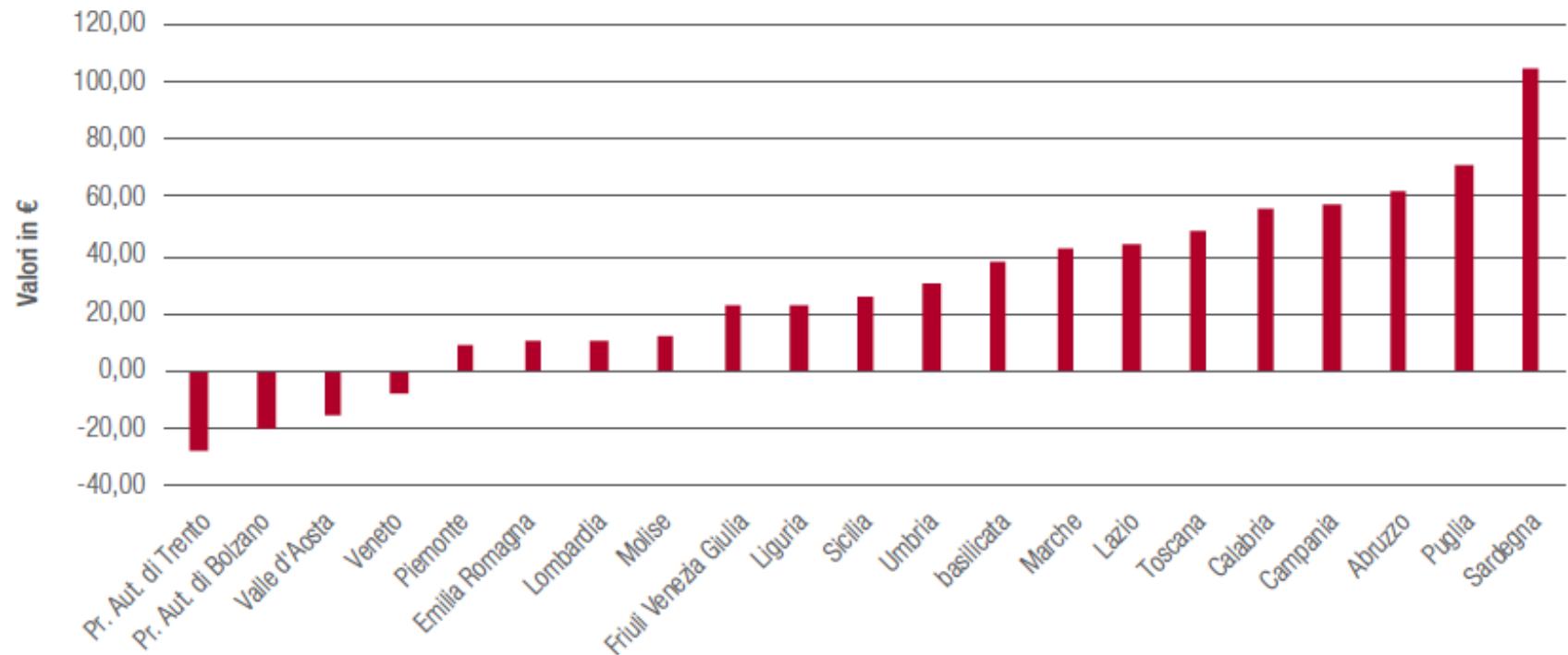
Spesa territoriale

- Il DL 179/2015 stabilisce che:
- venga ripianato il 90% dello sforamento calcolato su base nazionale
- il 25% del ripianamento compete solo alle Regioni che hanno sfiorato
- il 75% del ripianamento compete a tutte le Regioni sulla base della quota di accesso al FSN

Spesa ospedaliera

- L'art. 15 L.135/2015 stabilisce che:
- venga ripianato il 50% dello sforamento
- di questo onere se ne devono fare carico direttamente le aziende farmaceutiche

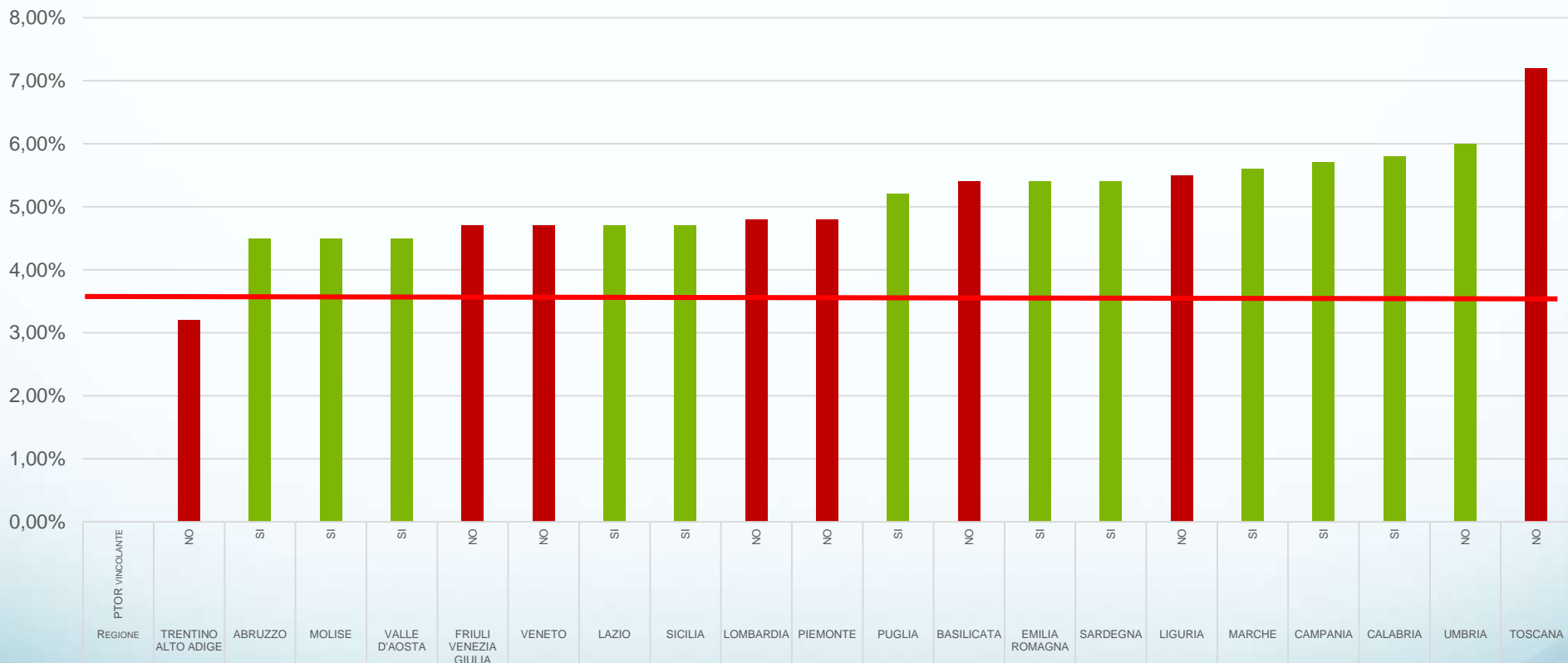
Spesa territoriale e ospedaliera pro-capite. Scostamento (€) dal tetto regionale pro-capite (14,85%) anno 2015



Fonte: elaborazione su dati Indicatori farmaceutici e Istat, 2015 - © C.R.E.A. Sanità

- Il tetto viene rispettato solo da 4 regioni (di cui 3 a statuto speciale), quali Province autonome di Trento e Bolzano, Valle d'Aosta e Veneto; maggiore sfioramento Regione Sardegna (104,6%)

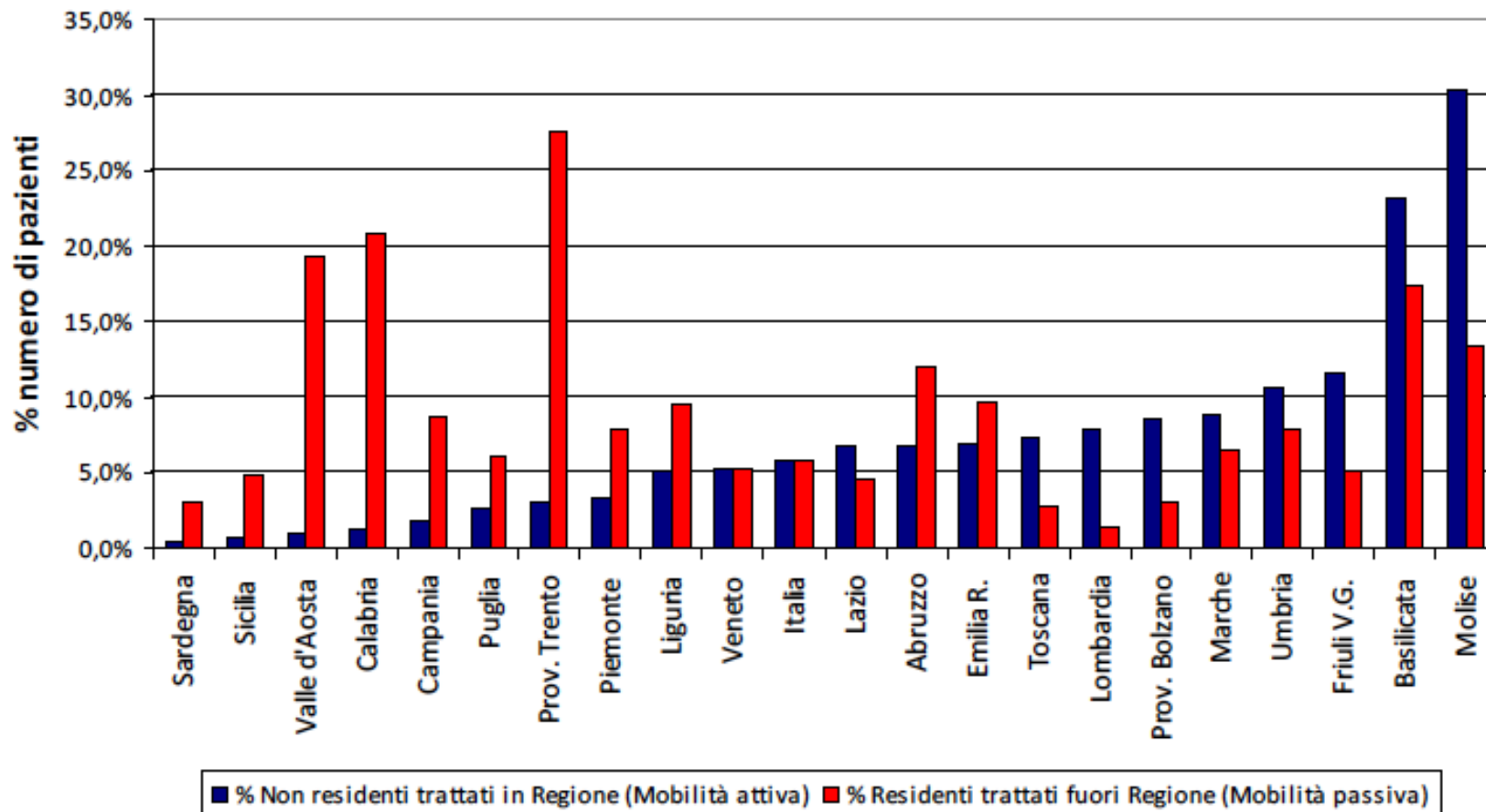
Spesa ospedaliera (tetto del 3,5%) e PTOR



Impatto economico della mobilità inter-regionale Anno 2015

REGIONI	CREDITI 2015	DEBITI 2015	SALDI 2015
LOMBARDIA	937.805.981	340.175.118	597.630.864
E ROMAGNA	590.559.899	244.732.523	345.827.376
TOSCANA	330.197.342	183.813.640	146.383.702
VENETO	345.071.993	232.437.569	112.634.424
MOLISE	91.646.419	66.396.099	25.250.320
UMBRIA	107.875.808	90.133.976	17.741.832
FRIULI	90.389.727	77.350.887	13.038.840
BOLZANO	28.452.790	23.126.125	5.326.665
V D'AOSTA	11.890.779	20.254.644	-8.363.866
TRENTO	50.143.257	63.028.768	-12.885.510
BASILICATA	80.554.728	105.061.915	-24.507.187
LIGURIA	150.694.157	187.505.673	-36.811.517
PIEMONTE	212.610.819	259.944.227	-47.333.408
MARCHE	105.677.930	154.591.321	-48.913.391
SARDEGNA	17.085.723	87.614.317	-70.528.594
ABRUZZO	102.566.673	175.596.038	-73.029.365
PUGLIA	129.611.945	315.818.280	-186.206.336
SICILIA	69.207.009	260.354.011	-191.147.002
LAZIO	302.022.584	542.193.917	-240.171.333
CALABRIA	27.491.781	303.894.164	-276.402.384
CAMPANIA	137.768.550	420.235.487	-282.466.937

Mobilità per regione dei pazienti trattati con farmaci inseriti nei registri AIFA



L'accesso ai farmaci con elevato impatto clinico in setting di patologia con volumi limitati

- Farmaci con elevato impatto clinico per gruppi limitati e definiti di pazienti
- Procedura “fast” di accesso
- Superamento della legge 648
- Significato degli studi di fase II in questi setting
- Condivisione tra Industria, Agenzia regolatoria, Istituzioni e Oncologia

Sottogruppi a volume limitato in ambito di patologie neoplastiche a più ampio volume

Neoplasia	N. di nuovi casi stimati nel 2016	Sottogruppi a volume limitato nella malattia avanzata
NSCLC	53.000	EGFRm 1.600-1.800 T790M 600-800 ALK riarr. 500-600 ROS1riarr. 100-150
Carcinoma del colon-retto	52.400	MSI-H 600-800
Melanoma	13.800	BRAFm 800-1.000
Carcinoma dell'ovaio	5.200	BRACm 600-800

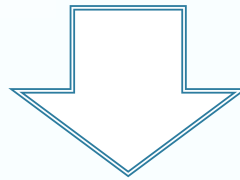
365.000 il numero dei nuovi casi per tutti i tumori stimati per il 2016

Misura del prezzo dei farmaci anti-tumorali

- Attualmente il prezzo dei nuovi farmaci viene misurato da
 - Rapporto costo/efficacia
 - Prolungamento della vita del paziente in anni
 - Anni di vita guadagnati (QALs)
- Complessivamente rispetto al precedente decennio il range del prezzo degli agenti anti-tumorali risulta duplicato da \$ 4.500 a più di \$10.000 per mese

Nuovi criteri per la valutazione di innovazione, valore e costo

Setting	Volume	Alternative/Strategia	Efficacia/Endpoint	Tossicità	QoL	Qualità studio
---------	--------	-----------------------	--------------------	-----------	-----	----------------

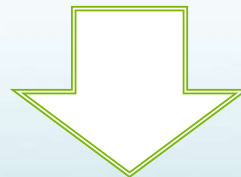


Impatto di un “nuovo” farmaco

Alto

Intermedio

Basso



Innovatività

Valore

Costo



“Value based” pricing / reimbursement

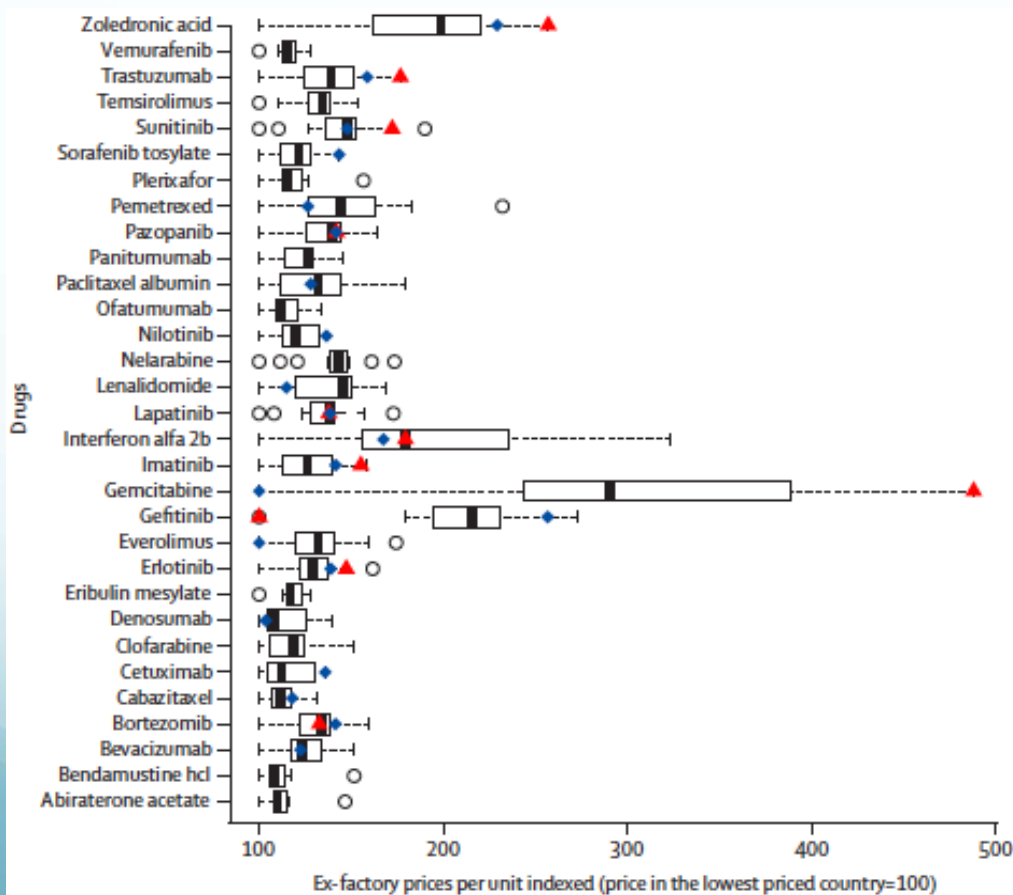
Costo
incrementale del
nuovo prodotto /
sequenza /
strategia
terapeutica

Costo
dell'attuale
prodotto /
sequenza /
strategia
terapeutica

- Come misurare valore aggiunto
 - Quali endpoint? (benefici per paziente, intermedi, surrogati)
 - Incremento assoluto, Incremento %, Ranking?
 - Altri aspetti oltre ad endpoint “tradizionali” (es. preferenze dei pazienti)?
- Quale il riferimento?
- Quale impatto economico misurare?
 - Costo/Efficacia e/o Budget impact
 - Prospettiva adottata (farmaco, sistema sanitario, terzo pagatore, società)
 - Orizzonte temporale di valutazione

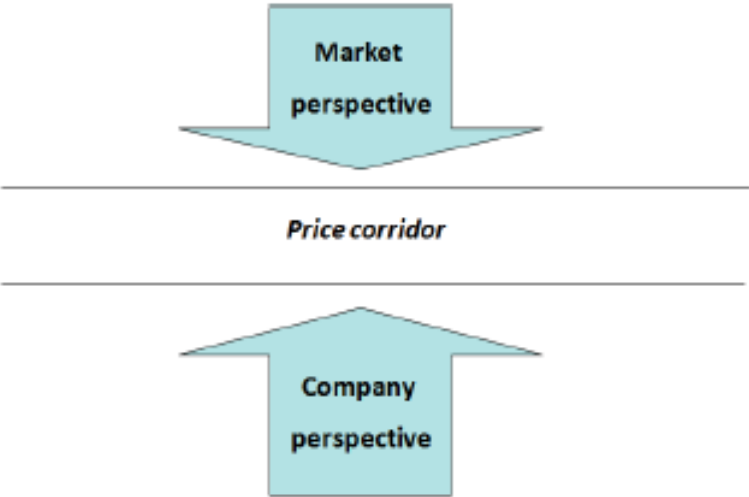
Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study

Sabine Vogler, Agnes Vitry, Zaheer-Ud-Din Babar

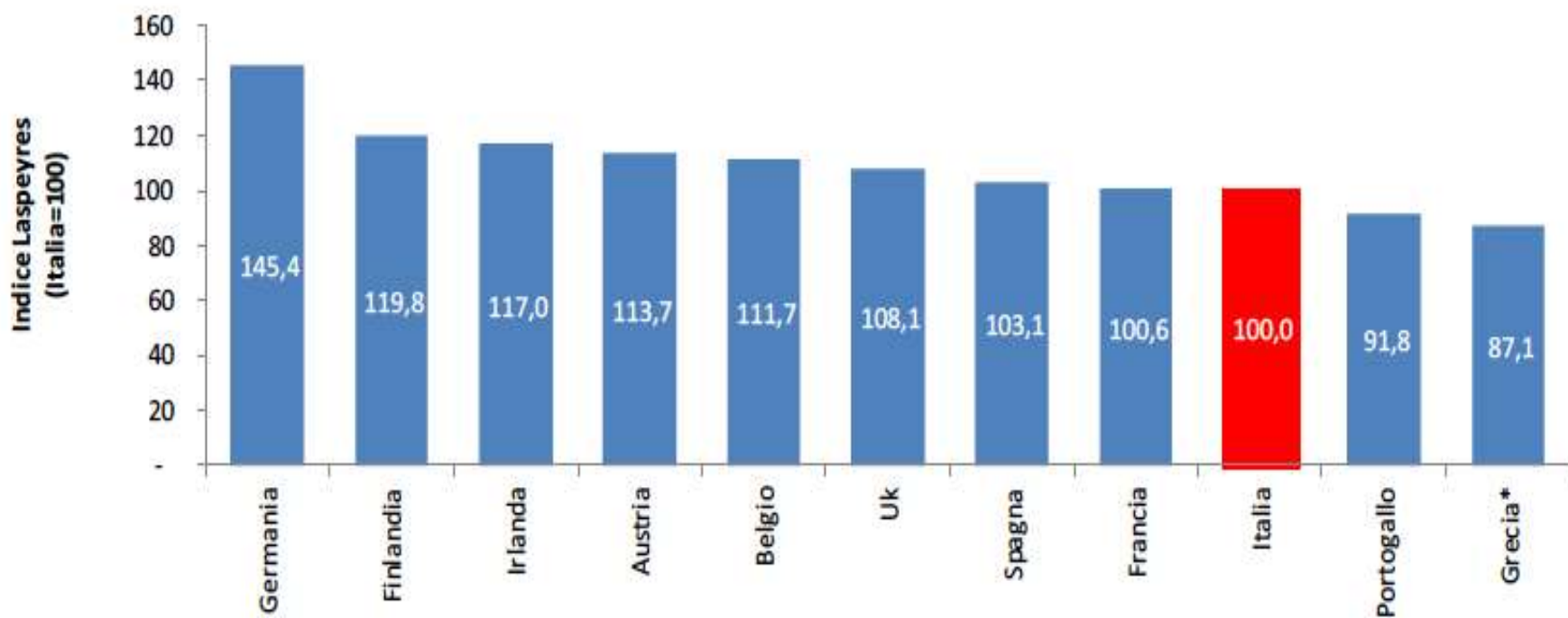


- The difference of drug price between the highest priced country and the lowest priced country varied between **28% and 388%**
- Greek prices ranked a low level; Sweden, Switzerland and Germany showed price in high ranges

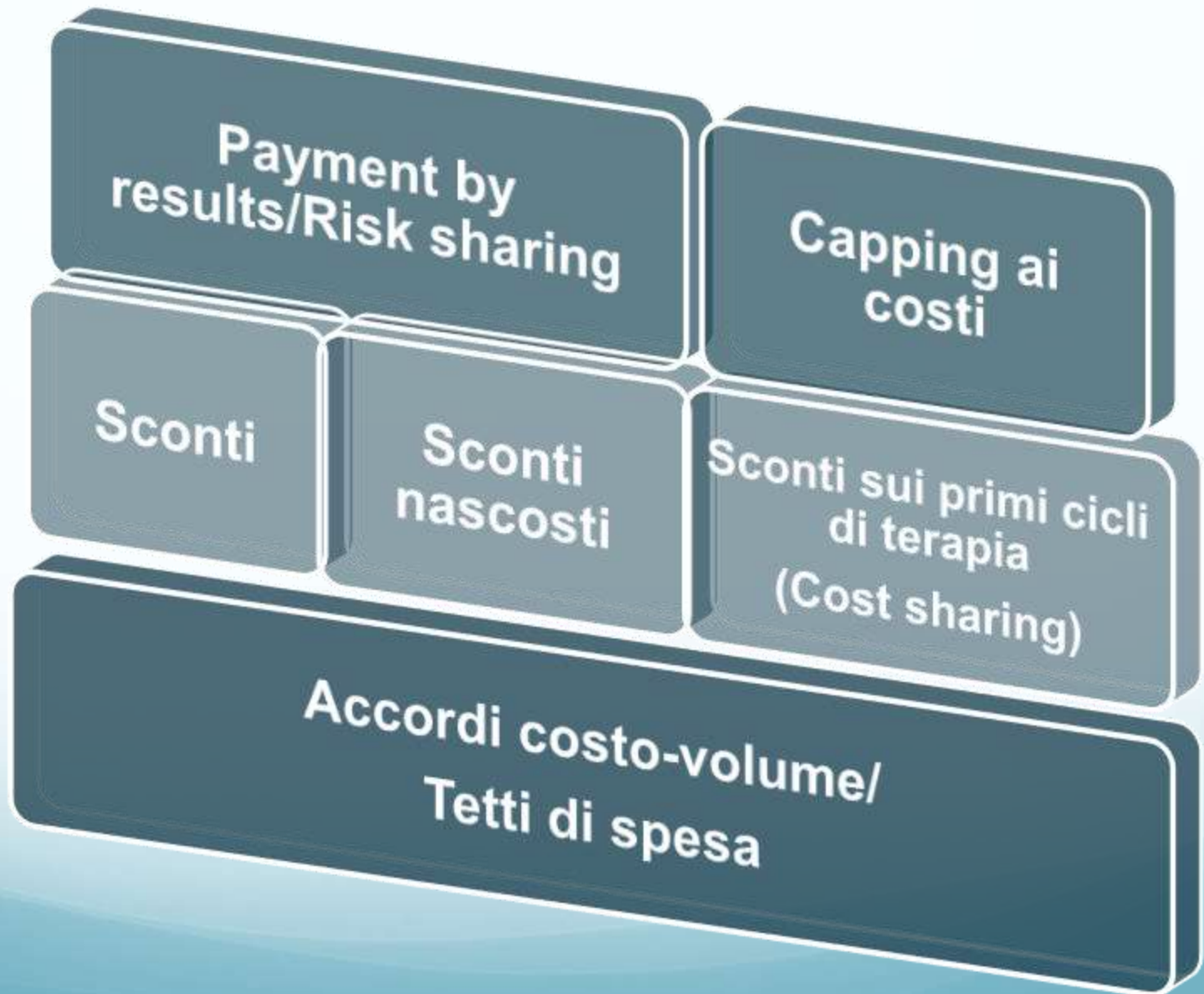
I prezzi nella logica dell'offerta

Profitti	Mercati internazionali
<p data-bbox="88 382 987 815">Margin sui costi di produzione e commerciali per recuperare costi «sommersi» della R&S ed avere, da un certo punto in poi, un profitto su ogni unità venduta</p> <p data-bbox="104 939 967 1079">Trade off tra volumi di vendita e prezzi unitari</p>	<p data-bbox="1051 382 1837 594">Corridoio di prezzo per evitare commercio parallelo e “cross reference pricing”</p>  <p>The diagram illustrates a price corridor. It consists of two horizontal lines. Above the top line is a downward-pointing arrow labeled 'Market perspective'. Below the bottom line is an upward-pointing arrow labeled 'Company perspective'. The space between the two lines is labeled 'Price corridor'.</p>

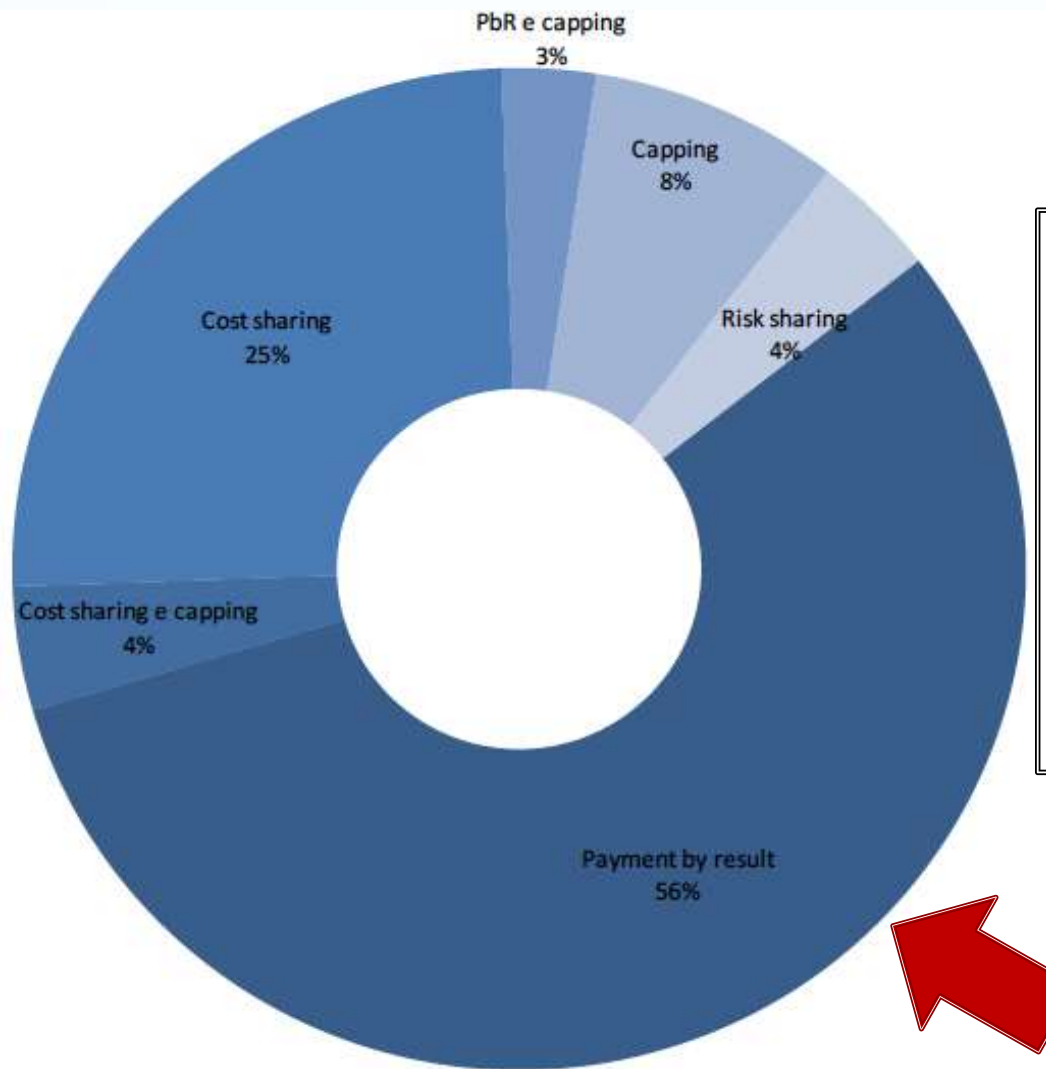
Prezzo dei farmaci nel 2015 in Europa



Management Entry Agreement in Italia



Tipologia di accordo di condivisione del rischio nel 2015

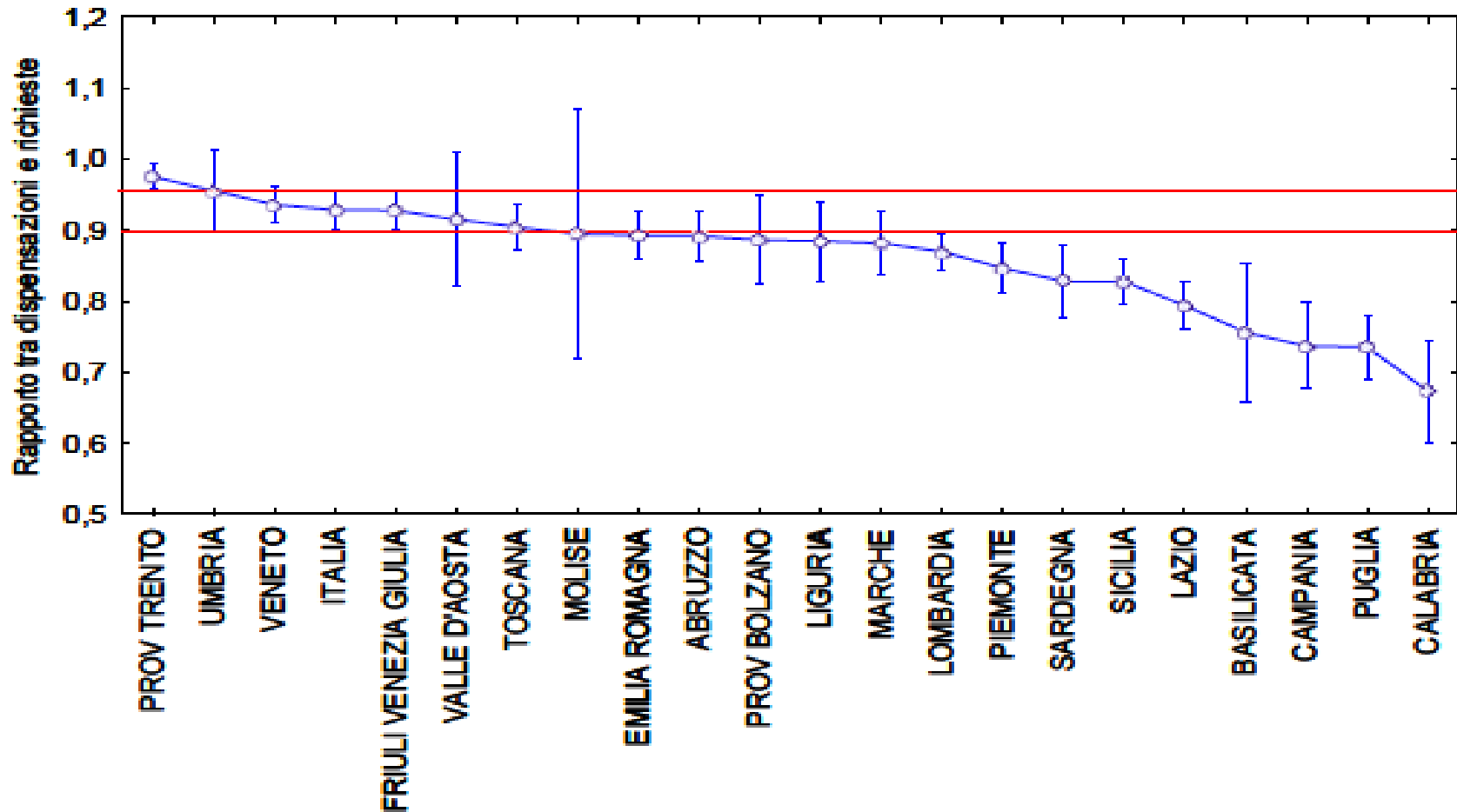


**Dal 2016
accordo
prezzo-volume
per i farmaci
immunoterapici in
Oncologia**

Tabella 2.3.6. Rimborsi ottenuti nell'anno 2015 per anno di competenza (data di fine trattamento) per 93 Registri (con accordi di condivisione del rischio) alla data del 31 Dicembre 2015. (Sono esclusi i rimborsi applicati extra-sistema dei Registri, ad esempio per gli accordi prezzo/volume dei medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica)

REGIONE	2013 (€)	2014 (€)	2015 (€)
Abruzzo	754.356	737.861	2.894.236
Basilicata	157.358	346.310	1.686.051
Calabria	509.904	820.942	3.361.440
Campania	1.812.017	3.752.312	11.214.264
Emilia Romagna	2.024.678	2.923.245	21.188.859
Friuli Venezia Giulia	724.636	1.366.987	3.083.935
Lazio	1.953.724	3.125.440	20.223.980
Liguria	803.066	1.344.644	7.358.689
Lombardia	4.152.721	6.675.360	45.156.685
Marche	783.548	1.263.384	3.696.711
Molise	13.142	65.107	45.953
Piemonte	1.461.699	3.030.216	12.326.783
P.A Bolzano	176.922	220.755	1.442.176
P.A Trento	243.577	425.554	1.274.312
Puglia	1.234.505	2.427.611	17.246.881
Sardegna	441.951	882.818	6.173.925
Sicilia	1.436.662	3.266.436	9.874.371
Toscana	1.676.178	3.102.553	17.544.249
Umbria	487.004	463.883	1.710.340
Valle d'Aosta	60.619	86.078	729.363
Veneto	1.608.252	3.495.332	16.371.006
Totale	22.516.519	39.822.829	204.604.209

Rimborsi per Regione nel 2012



In particolare, il parametro descritto è dato dal rapporto tra le schede di dispensazione del medicinale (inserite dal farmacista) e le richieste rimborso per lo stesso inserite dal medico, convenzionalmente questo rapporto non dovrebbe scendere al di sotto del 90% (0,9).

Reti Oncologiche Regionali

Documento AGENAS - AIOM - CIPOMO



- Modello organizzativo con integrazione multiprofessionale
- PDTA definiti a partire da Linee Guida delle Società scientifiche
 - Le Linee Guida AIOM essendo multidisciplinari, revisionate dalle principali società scientifiche, rappresentano un significativo riferimento
- Individuazione delle strutture di riferimento per i diversi tumori
 - in base alla loro incidenza/prevalenza,
 - comprovata efficacia della numerosità dei casi trattati
- **Accesso ai trattamenti farmacologici possibile anche nelle sedi periferiche sulla base delle indicazioni condivise dalla rete, limitando gli spostamenti dei pazienti, in particolare nei territori a difficile logistica**

	Nord N. (%)	Centr o N. (%)	Sud e Isole N. (%)	Totale N. (%)
UOC	132 (39,8)	52 (15,7)	55 (16,6)	239 (100)

Interventi a breve termine per la sostenibilità

Fondo per i Farmaci Innovativi in Oncologia

(500 milioni di Euro per il 2017)

- **Farmaci innovativi**

- Riconosciuto alto livello di innovatività per bisogno terapeutico, efficacia, tollerabilità e qualità di vita
- Definizione criteri innovatività entro il 31 marzo 2017

- **Proposta di utilizzo del Fondo**

- Uguale accesso ai farmaci in tutte le regioni
- Fondo AIFA distribuito a fine anno per volume di spesa regionale per i farmaci considerati

Interventi strutturali per la sostenibilità

- **Strategia e regia unitaria per il controllo dei tumori (prevenzione, diagnosi, terapia) nell'ambito dei PDTA e delle Reti Oncologiche Regionali**
- **Linee guida nazionali e appropriatezza prescrittiva (diagnostica, cura)**
- **Raccomandazioni nazionali di strategia (Conferenza Stato-Regioni)**
- **Selezione dei pazienti sulla base di criteri biologici/clinici**
- Ottimizzazione della preparazione dei farmaci (“drug day”, UFA centralizzate per aree territoriali)
- Gare per acquisto centralizzate su base almeno regionale
- Introduzione dei biosimilari di anticorpi monoclonali (prevista per la fine del 2017 inizi del 2018)
- Rivalutazione del “costo” dei farmaci già rimborsati sulla base dei dati dei registri AIFA
- Implementazione e trasparenza degli accordi prezzo-volume (possibile integrazione con payment by result)
- Implementazione e cooperazione pubblico/industria nella ricerca