



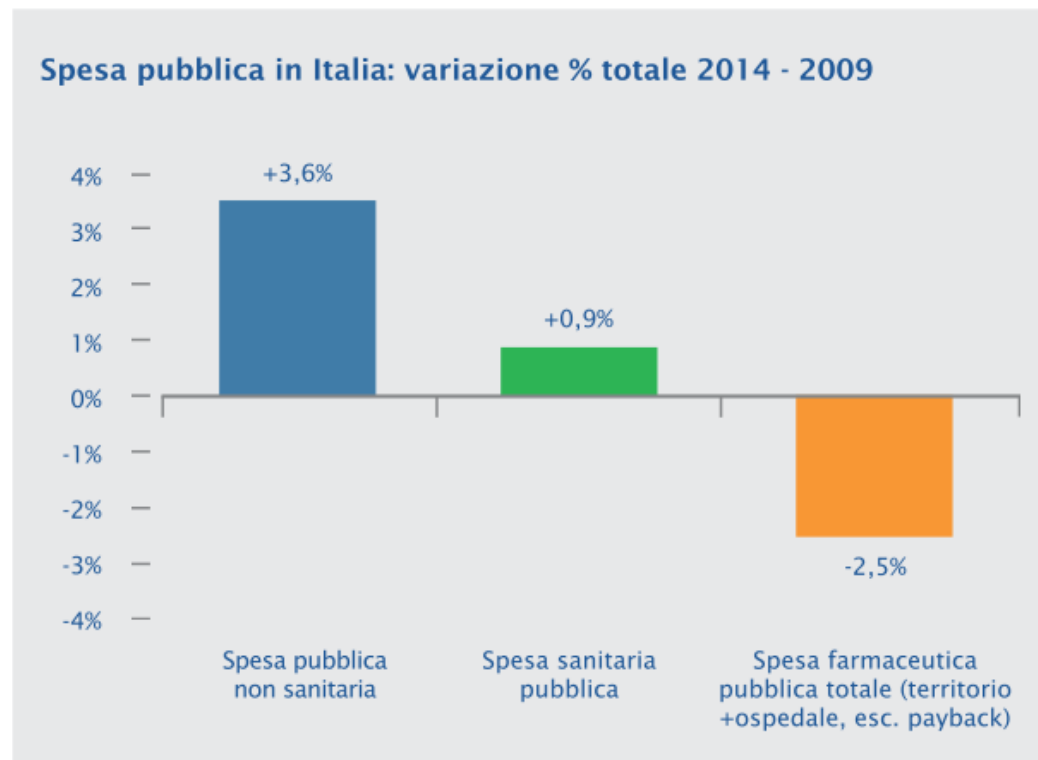
inspiri e metta una moneta!!!

tagli alla sanità

Spesa sanitaria in Italia

Negli ultimi 5 anni:

- la spesa sanitaria è cresciuta dello 0,9%;
- molto meno delle altre voci di spesa pubblica (+3,6%);
- la farmaceutica pubblica (territoriale+ospedaliera al netto dei payback) è addirittura diminuita, del 2,5% (-400 milioni).



Fonte: elaborazione su dati MEF, Aifa, Ims, CERM

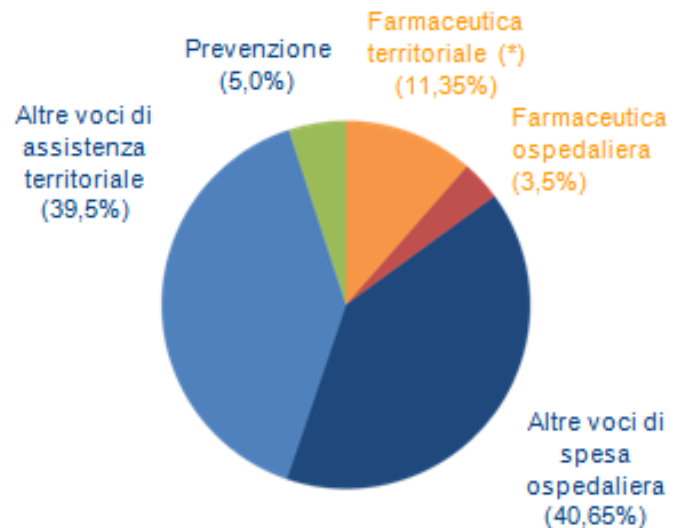
La spesa sanitaria pubblica italiana è tra le più basse rispetto agli altri grandi Paesi europei

La spesa farmaceutica occupa una minima parte del totale del finanziamento SSN

Spesa sanitaria pubblica in % sul PIL

	Quota % sul PIL (2010)	Crescita della quota % sul PIL (2010-2030)
Francia	9,0	1,5
Germania	8,9	0,9
Regno Unito	8,0	3,3
Italia	7,3	0,6
Spagna	7,1	1,6
Media Big 5	8,1	1,6
Altri Paesi Ue 15	7,4	1,6
Media Ue 15	7,7	1,6
USA	8,5	5,1

Composizione del Finanziamento SSN (% sul totale, nel 2013)



* Include una parte di spesa privata, ovvero la compartecipazione alla spesa da parte dei cittadini

In % sul PIL e in procapite la spesa sanitaria in Italia è più bassa di circa il 20% rispetto agli altri grandi Paesi Ue (e del 26% considerando la farmaceutica)

Fonte: stime su dati Oecd, Ministero Salute, FMI

Spesa farmaceutica convenzionata nel periodo gennaio-novembre 2017 (tetto di spesa 7,96%)

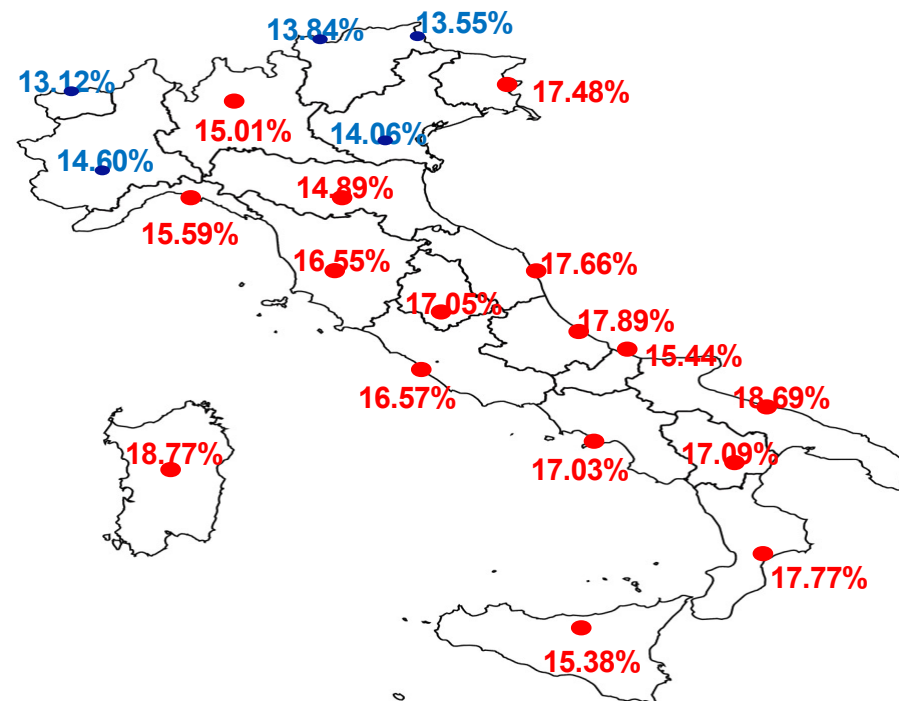
	A	B=A*7,96%	C	D	E	F	G=C-D+E-F	H=G-B	I=G/A*100
Regione	FSN gen-nov 2017	Tetto 7,96%	Spesa netta DCR [^]	Payback 1,83%	Ticket fisso per ricetta	Payback ^{^^}	Spesa convenzionata	Scostamento assoluto (#)	Inc.% su FSR
ABRUZZO	2.253.983.663	179.417.100	206.512.739	4.138.811	7.605.234	4.361.023	205.618.139	26.201.039	9,12%
PUGLIA	6.791.909.628	540.636.006	576.196.181	12.320.408	44.876.433	11.941.872	596.810.334	56.174.327	8,79%
CALABRIA	3.295.055.912	262.286.451	282.672.796	5.791.212	10.546.748	5.253.256	282.175.076	19.888.625	8,56%
SARDEGNA	2.747.719.014	218.718.434	238.405.820	4.634.295		5.271.195	228.500.331	9.781.897	8,32%
CAMPANIA	9.738.324.442	775.170.626	765.404.481	16.711.007	71.929.551	15.261.198	805.361.826	30.191.201	8,27%
LAZIO	9.894.007.928	787.563.031	819.460.898	17.124.450	26.648.576	17.275.722	811.709.301	24.146.270	8,20%
MARCHE	2.651.985.208	211.098.023	222.746.303	4.282.077		4.289.271	214.174.955	3.076.932	8,08%
LOMBARDIA	16.848.107.239	1.341.109.336	1.269.679.576	26.409.053	124.824.405	25.065.762	1.343.029.167	1.919.831	7,97%
BASILICATA	987.950.912	78.640.893	73.687.320	1.572.491	5.829.005	1.520.744	76.423.090	-2.217.803	7,74%
SICILIA	8.386.903.345	667.597.506	616.479.138	13.565.600	44.345.702	12.420.865	634.838.374	-32.759.133	7,57%
UMBRIA	1.546.406.907	123.093.990	118.581.871	2.374.874	2.400.731	2.364.547	116.243.181	-6.850.808	7,52%
FRIULI V.G.	2.064.959.889	164.370.807	161.275.563	3.135.023		3.167.883	154.972.656	-9.398.151	7,50%
MOLISE	558.610.325	44.465.382	39.327.462	827.571	2.497.360	948.167	40.049.084	-4.416.298	7,17%
LIGURIA	2.862.333.177	227.841.721	191.289.628	4.056.005	16.918.295	4.683.098	199.468.820	-28.372.901	6,97%
PIEMONTE	7.621.431.045	606.665.911	544.584.886	10.649.072	2.063.458	11.220.615	524.778.656	-81.887.255	6,89%
TOSCANA	6.446.210.307	513.118.340	429.540.375	8.710.753	18.422.504	9.622.411	429.629.714	-83.488.626	6,66%
P.A. TRENTO	880.023.746	70.049.890	57.773.683	1.157.553	3.002.705	1.091.593	58.527.242	-11.522.648	6,65%
D'AOSTA	211.663.653	16.848.427	12.311.009	275.151	2.021.204	289.307	13.767.755	-3.080.672	6,50%
VENETO	8.303.362.914	660.947.688	500.659.582	10.803.423	56.390.795	11.364.090	534.882.863	-126.064.825	6,44%
E. ROMAGNA	7.606.311.994	605.462.435	451.165.339	9.092.455	14.459.057	8.178.708	448.353.233	-157.109.202	5,89%
P.A. BOLZANO	837.750.814	66.684.965	43.619.910	917.077	4.074.710	886.301	45.891.242	-20.793.723	5,48%
ITALIA	102.535.012.065	8.161.786.960	7.621.374.557	158.548.361	458.856.472	156.477.629	7.765.205.039	-396.581.921	7,57%

Spesa farmaceutica per acquisti diretti nel periodo gennaio- novembre 2017, (tetto di spesa 6,89%)

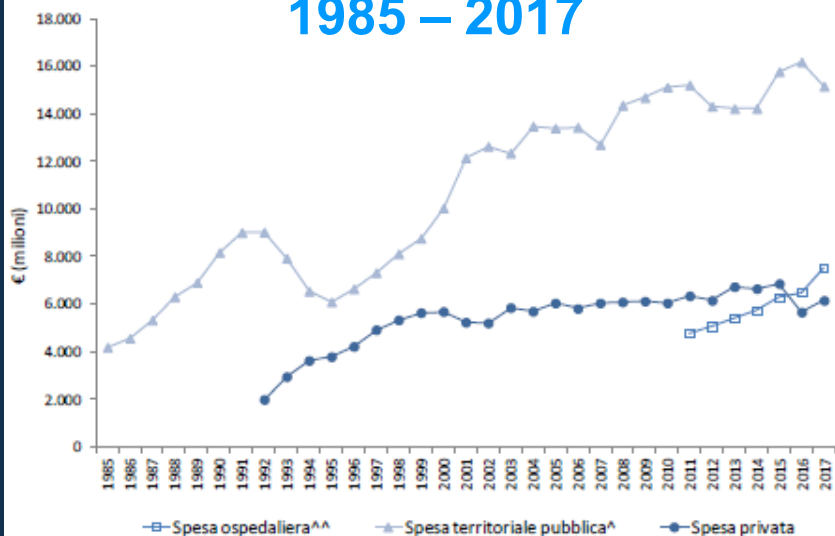
Regione	A FSN gen-nov 2017	B Tetto 6,89%	C Spesa tracciabilità* (Solo A e H – colonne B e C tab.12)	D Payback**	E Spesa coperta dal fondo Farmaci innovativi non oncologici***(#)	F Spesa coperta dal fondo Farmaci innovativi oncologici***(#)	G=C-D-E-F Spesa Acquisti diretti (#)	H=G-B Scostamento assoluto (#)	I=G/A% Inc. %
SARDEGNA	2.747.719.014	189.317.840	329.647.255	42.353.113			287.294.141	97.976.301	10,46%
FRIULI V. G.	2.064.959.889	142.275.736	221.271.078	15.333.535			205.937.543	63.661.806	9,97%
PUGLIA	6.791.909.628	467.962.573	799.533.400	93.538.978	7.181.566	26.448.842	672.364.014	204.401.441	9,90%
TOSCANA	6.446.210.307	444.143.890	738.524.514	79.720.952	0	21.872.569	636.930.993	192.787.103	9,88%
MARCHE	2.651.985.208	182.721.781	289.173.057	22.014.189	3.417.270	9.510.646	254.230.951	71.509.171	9,59%
UMBRIA	1.546.406.907	106.547.436	171.383.201	11.803.725	5.860.567	6.319.570	147.399.339	40.851.903	9,53%
BASILICATA	987.950.912	68.069.818	108.528.377	8.340.967	4.305.718	3.440.889	92.440.803	24.370.985	9,36%
CALABRIA	3.295.055.912	227.029.352	356.526.362	39.041.921	5.968.355	8.299.961	303.216.126	76.186.773	9,20%
E. ROMAGNA	7.606.311.994	524.074.896	810.634.132	84.803.435	7.049.380	34.390.832	684.390.485	160.315.589	9,00%
ABRUZZO	2.253.983.663	155.299.474	229.921.306	19.872.093	4.023.096	8.402.641	197.623.476	42.324.002	8,77%
CAMPANIA	9.738.324.442	670.970.554	1.065.213.707	159.256.887	14.774.633	38.525.439	852.656.748	181.686.194	8,76%
LIGURIA	2.862.333.177	197.214.756	294.188.883	29.740.776	6.532.717	11.101.549	246.813.842	49.599.086	8,62%
LAZIO	9.894.007.928	681.697.146	976.606.147	99.604.328	10.911.345	38.278.334	827.812.139	146.114.993	8,37%
P.A. BOLZANO	837.750.814	57.721.031	75.186.914	5.128.601			70.058.313	12.337.282	8,36%
MOLISE	558.610.325	38.488.251	52.767.615	4.967.263	0	1.606.569	46.193.783	7.705.532	8,27%
SICILIA	8.386.903.345	577.857.640	775.229.404	82.585.410	15.866.236	22.019.335	654.758.422	76.900.782	7,81%
PIEMONTE	7.621.431.045	525.116.599	711.148.420	85.293.328	13.234.602	24.647.640	587.972.850	62.856.251	7,71%
VENETO	8.303.362.914	572.101.705	746.679.317	71.083.768	18.503.151	24.867.686	632.224.712	60.123.008	7,61%
LOMBARDIA	16.848.107.239	1.160.834.589	1.481.846.431	176.060.501	67.237.015	51.935.105	1.186.613.810	25.779.221	7,04%
P. A. TRENTO	880.023.746	60.633.636	66.101.648	5.391.603			60.710.045	76.408	6,90%
V. D'AOSTA	211.663.653	14.583.626	15.519.651	1.511.221			14.008.430	-575.196	6,62%
ITALIA	102.535.012.065	7.064.662.331	10.315.630.819	1.137.446.597	194.265.523	372.587.589	8.611.331.111	1.546.668.780	8,40%

In rosso le Regioni che non rispettano il tetto di spesa.

Spesa farmaceutica	ITALIA
FSN gen-nov 17	102.535.012.065
Risorse complessive 14,85%	15.226.449.292
Spesa convenzionata	7.765.205.039
Spesa per acquisti diretti	8.611.331.111
Spesa complessiva	16.376.536.150
Scostamento assoluto	1.150.086.858
Inc. %	15.97%



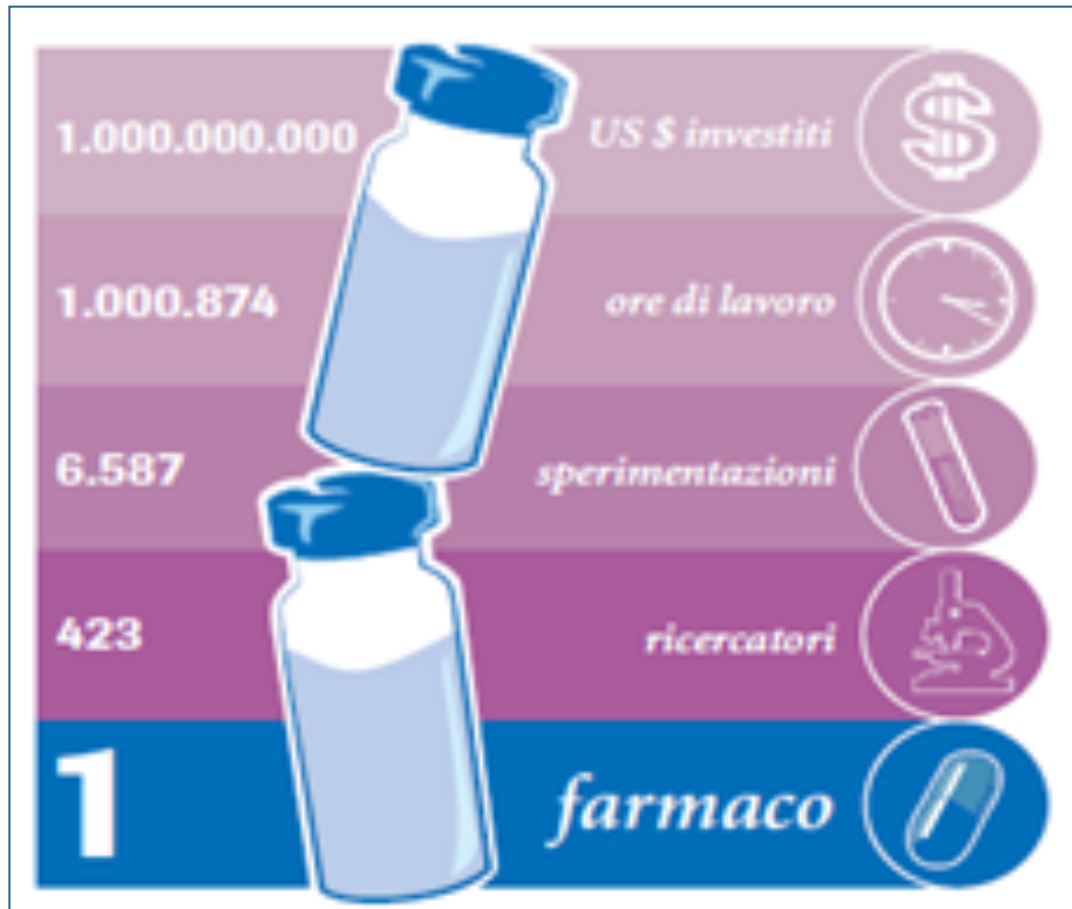
Spesa farmaceutica 1985 – 2017



Costo medio di un'intera terapia antitumorale (ATC L):

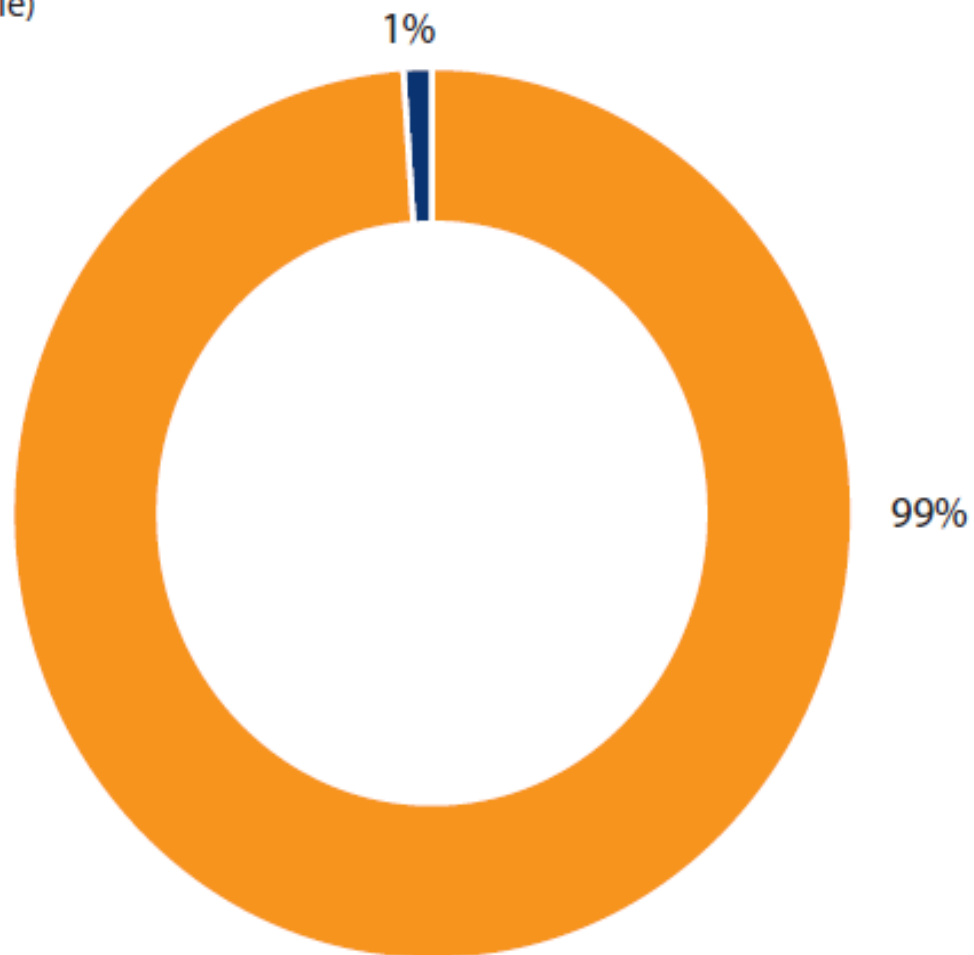
- 3.853 euro periodo 1995-1999
- 44.900 euro periodo 2010-2014
- 70.000-100.000 euro: periodo 2018-2020
- Terapie avanzate: 1 shot 350.000 – 500.000 euro

Il significato degli investimenti in R&S



Investimenti R&S nella farmaceutica per ente finanziatore

(% sul totale)



■ Industria farmaceutica ■ Altri (pubblico, università...)

HOW MUCH DOES BIG PHARMA SPEND ON: SALES & MARKETING vs. RESEARCH & DEVELOPMENT



IN US \$ BILLION, FOR 2013

Sostenibilità, un argomento scottante

Tetto sulla spesa farmaceutica



Spesa per assistenza ospedaliera



~ 62,6 bln €
•52% totale spesa sanitaria

Spesa farmaceutica ospedaliera



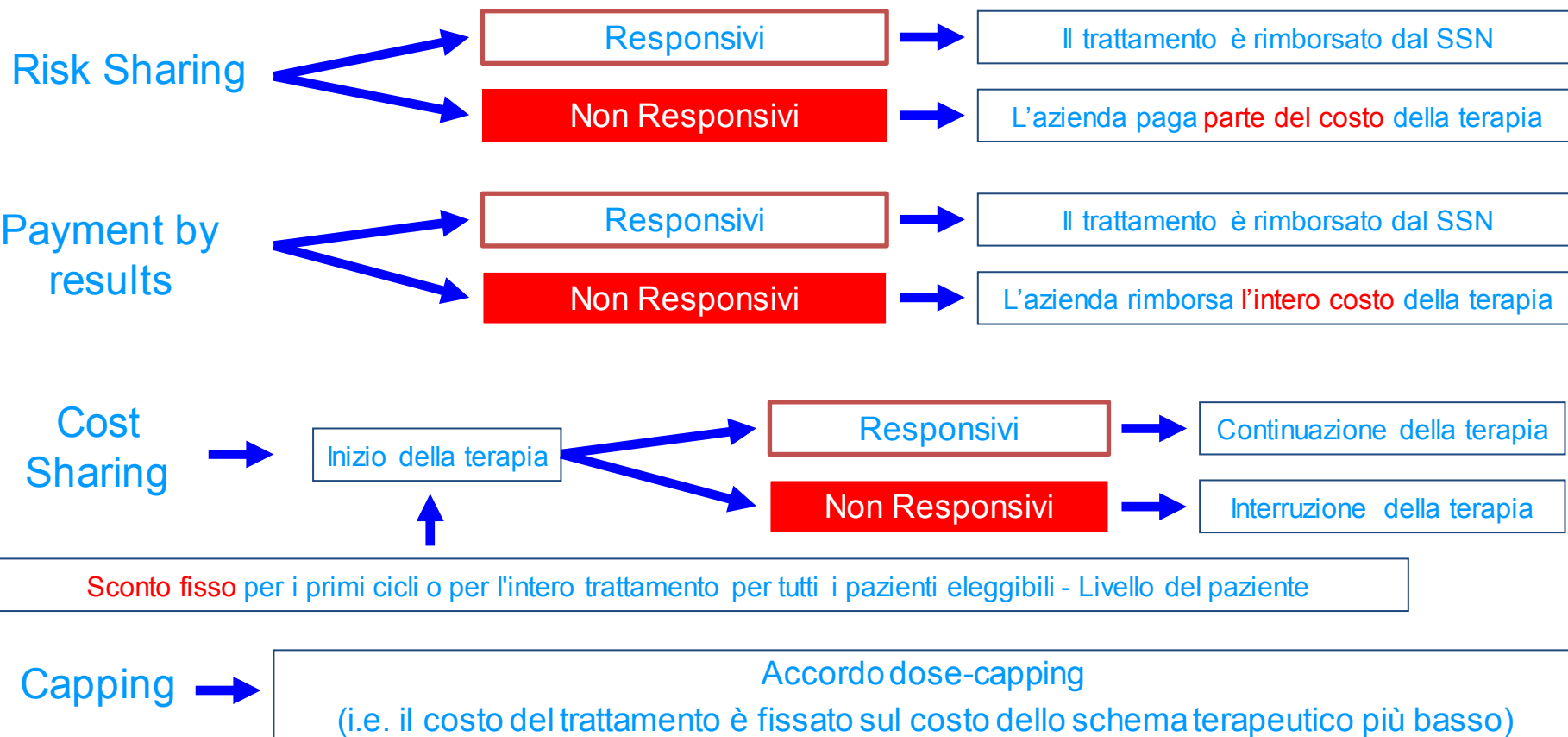
~ 4.9 bln €
•4,4 % Totale spesa sanitaria

Spesa farmaci oncologici

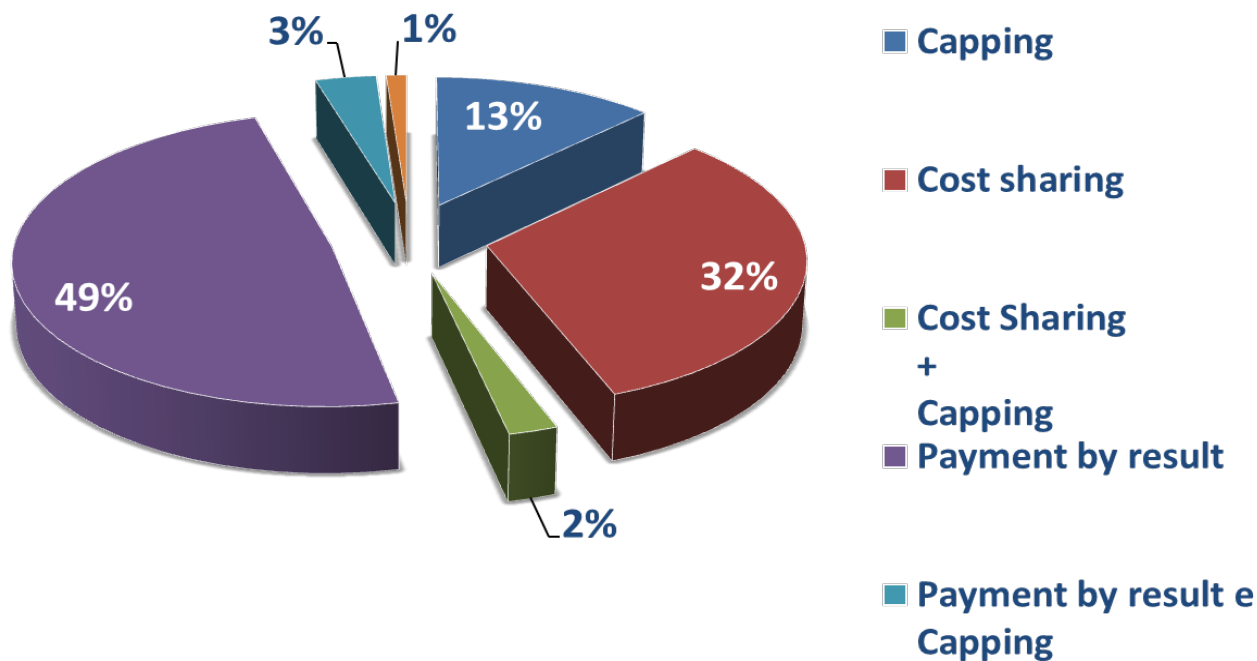


~ 1,7 miliardi €
•1,5 % spesa sanitaria totale

Procedure di rimborso condizionato



Distribuzione (%) delle tipologie di accordo di condivisione del rischio



MEAs	Rimborsi (2017)
Financial based (Cost sharing; Capping)	454.983.215,19
Outcome based (Payment by result; Risk sharing)	41.260.441,11

*aggiornamento febbraio 2018

Sostenibilità del Sistema Salute

Accordi di risk-sharing

- Ogni anno in media Roche restituisce circa **20 milioni €** al SSN attraverso accordi di risk-sharing in oncologia basati su meccanismi di rimborso.

Pricing innovativo

- Roche Italia ha sviluppato un nuovo modello di pricing innovativo **per Avastin**, che stabilisce un approccio innovativo nella determinazione del prezzo di un farmaco, sulla base del valore dimostrato nelle diverse indicazioni. Grazie a questa metodologia Roche ha negoziato, per l'unico farmaco utilizzato in 7 indicazioni, un prezzo multi-indicazione, che riflette il valore del farmaco nelle diverse patologie e che è l'unione di 4 modelli di rimborso (cost-sharing e payment by result con tempi di valutazione differenti).
- Nel tumore del seno HER 2 positivo per la prima combinazione di biologici Roche ha negoziato con le autorità regolatorie un prezzo basato sul **costo terapia** con impatti significativi a livello di sostenibilità del sistema (-30% rispetto al prezzo della nuova terapia)

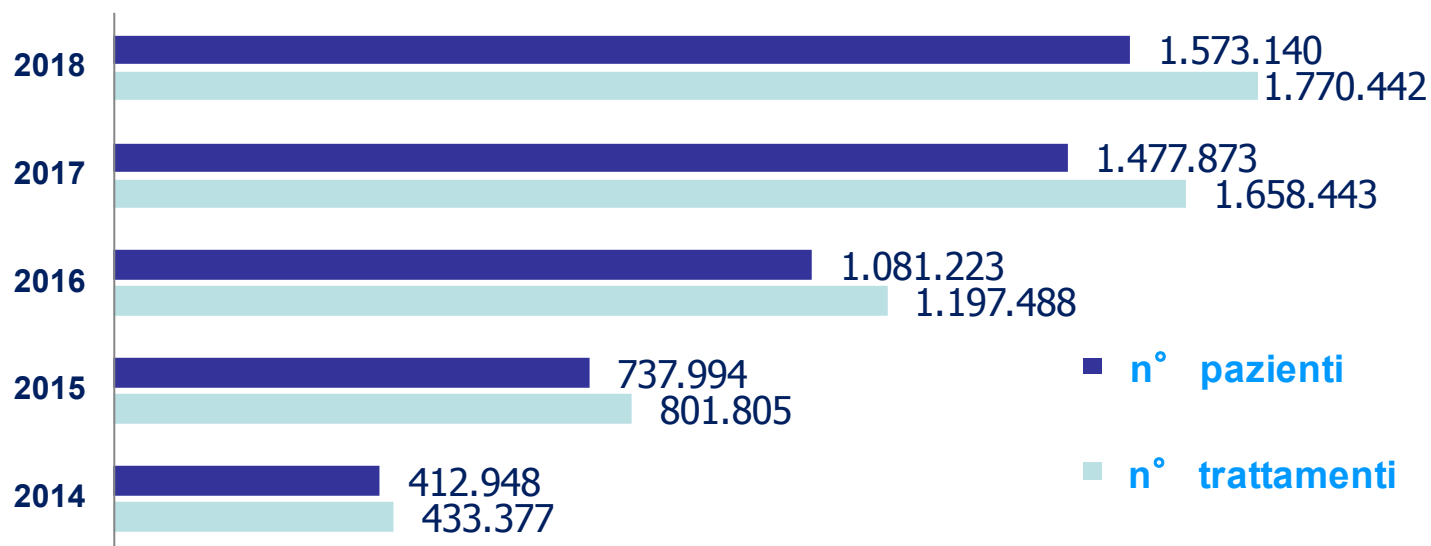
Pay back ospedaliero

- Oltre **60 milioni €** è il contributo di Roche per il ripianamento dello sfondamento del tetto per la spesa ospedaliera. In quanto leader del mercato ospedaliero Roche è l'azienda maggiormente impattata da questo provvedimento

Registri di monitoraggio AIFA

- Definire prospetticamente il ruolo di nuovi farmaci innovativi nella pratica clinica.
- Assicurare il rispetto delle condizioni registrative iniziali del farmaco.
- Descrivere la popolazione che utilizza il farmaco.
- Raccogliere dati sulla sicurezza e l'efficacia a medio e lungo termine.
- Garantire l'accesso di farmaci innovativi, nonostante gli alti costi ed un profilo rischio/beneficio ancora non definito al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Numero di pazienti e di trattamenti nei Registri AIFA



Rimborsi Managed Entry Agreements

I risparmi derivanti dall'uso appropriato dei farmaci, pur essendo difficili da stimare, non dovrebbero essere omessi quando si considerano **pro e i contro** dei Registri di monitoraggio.

PRO

- Accesso al rimborso
- Individuazione dei pazienti *non responder*
- Accesso precoce a nuove terapie
- Raccolta dati sulla reale pratica clinica (RWD)
- Ottimizzazione costo-efficacia delle nuove terapie
- Disponibilità precoce di indicatori sull'attività del farmaco
- Gestione dei controlli sulla spesa e applicazione dei MEAs a livello del paziente - Modelli di rimborso personalizzato (Personalised Reimbursement Models)

CONTRO

- Complessità nell'implementazione dei MEAs e attivazione di nuovi Registri
- Carico di lavoro crescente per gli operatori sanitari
- Qualità dei dati legata alla *compliance* degli operatori sanitari
- Elevato numero di Registri atteso: *work in progress*

Responsabilità condivise

Per il beneficio del paziente

Azienda

- Influenzare le agende politiche per far ricircolare le risorse – come il payback – all'interno del SSN
- Impegnarsi per un continuo e corretto utilizzo dei Registri
- Negoziare accordi di rimborso innovativi
- Promuovere l'appropriatezza terapeutica



Regioni

- Evitare tagli lineari alla Sanità per compensare i conti economici
- Favorire la circolazione delle risorse – come il payback – all'interno del SSN
- Attivarsi per una programmazione dell'innovazione che garantisca un accesso equo a tutti i pazienti



AIFA

- Impegnarsi per far ricircolare le risorse – come il payback – all'interno del SSN
- Promuovere una corretta e continua compilazione dei Registri
- Negoziare accordi di rimborso innovativi
- Promuovere l'appropriatezza terapeutica
- Attivarsi per una programmazione dell'innovazione

Il ruolo dei pazienti nei processi decisionali delle Agenzie Regolatorie

✓ Approcci quantitativi, sistematici e centrati sul paziente potranno supportare i processi e le decisioni regolatorie, e di conseguenza sulla gestione della spesa.

✓ Regolamento 536/2014

✓ Legge n. 3/2018



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval



Regulatory Decision Making in Canada—Exploring New Frontiers in Patient Involvement



Agnes V. Klein, MD, DPH¹, Stephanie Hardy, MPH¹, Robyn Lim, PhD¹, Deborah A. Marshall^{2,*}

¹Health Products and Food Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada; ²Department of Community Health Sciences, Cumming School of Medicine, University of Calgary, O'Brien Institute for Public Health, Calgary, Alberta, Canada



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval



Patient Preferences in Regulatory Benefit-Risk Assessments: A US Perspective



F. Reed Johnson, PhD^{1,*}, Mo Zhou, MA²

¹Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, NC, USA; ²Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University,



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval



Patient-Focused Benefit-Risk Analysis to Inform Regulatory Decisions: The European Union Perspective



Axel C. Mühlbacher, PhD^{1,*}, Christin Juhnke, MA¹, Andrea R. Beyer, MPH², Sarah Garner, PhD³

¹Health Economics and Health Care Management, Hochschule Neubrandenburg, Neubrandenburg, Germany; ²Department of Epidemiology, University of Groningen, The Netherlands; ³Science Policy and Research, National Institute for Health and Care Excellence, London, UK

Patient Reported Outcome (PRO)

THE LANCET **Oncology** Incorporating the patient experience into regulatory decision making in the USA, Europe, and Canada *Lancet Oncol 2018; 19: e267-74*

THE LANCET **Oncology** Patient-reported outcomes: an essential component of oncology drug development and regulatory review *Vol 19 May 2018*

- **percezione diretta** da parte del paziente dell'impatto di un farmaco, senza la mediazione o l'interpretazione di un clinico
- **sfida** che accomuna le **agenzie regolatorie**
- **valutazioni dirette** dei pazienti, soprattutto in ambito oncologico, per avere contezza dei **reali effetti delle terapie** e misurarne meglio il **rapporto beneficio/rischio**
- **misure** oggettive e rigorose, standard di **raccolta dei dati** riconosciuti internazionalmente, affidabili e applicabili in diversi contesti

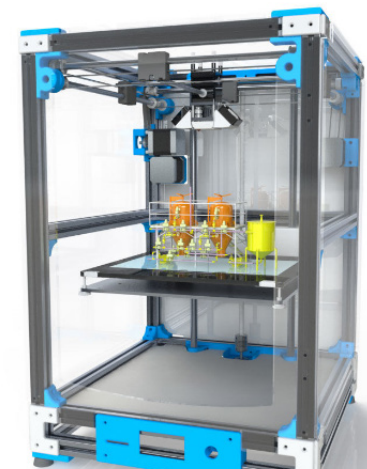
Futuro o fantasia?

REPORT **Science**

Digitization of multistep organic synthesis in reactionware for on-demand pharmaceuticals

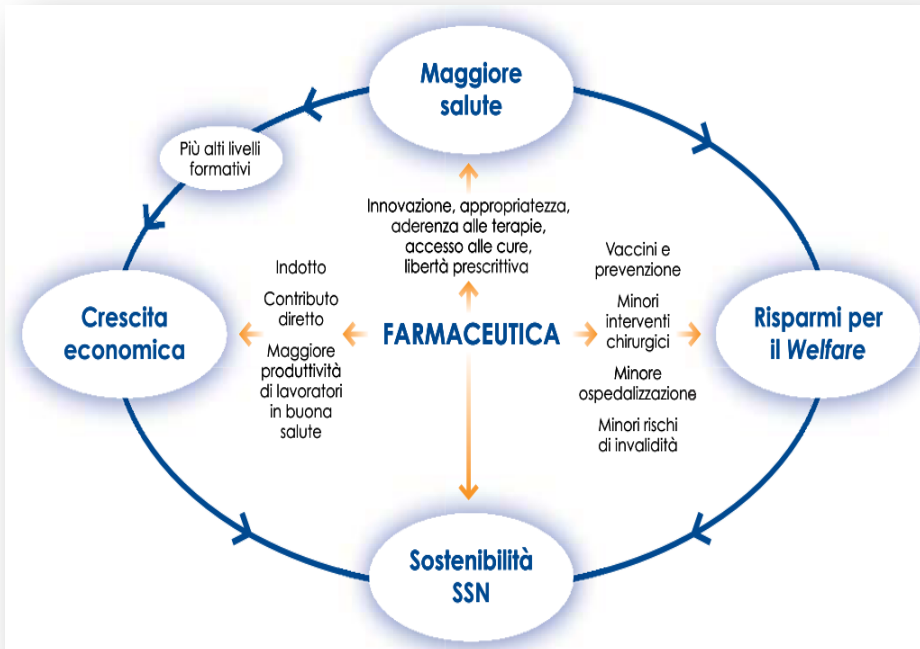
Philip J. Kitson, Guillaume Marie, Jean-Patrick Francoia, Sergey S. Zalesskiy, Ralph C. Sigerson, Jennifer S. Mathieson, Leroy Cronin*

Science 19 Jan 2018:
Vol. 359, Issue 6373, pp. 314-319
DOI: 10.1126/science.aao3466



A 3D-printed reactor makes medicines on demand.

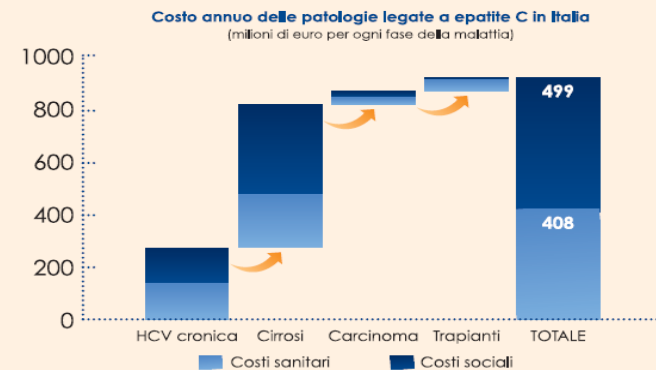
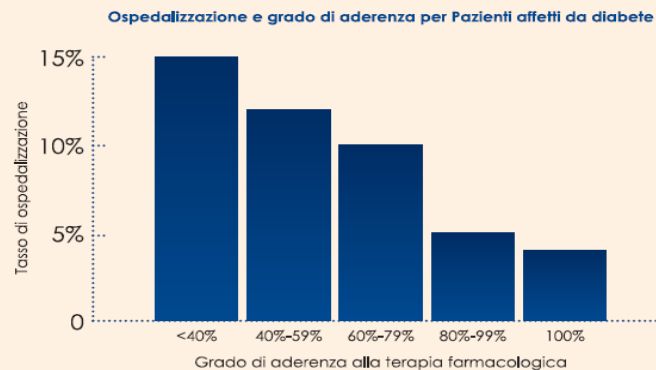
- Partendo da composti di partenza semplici e ampiamente disponibili, è stato prodotto con una stampante 3D il baclofen
- Produzione on-demand di prodotti chimici e farmaci scarsamente disponibili, difficili da realizzare in strutture di grandi dimensioni?
- Incoraggiare la produzione di medicinali usati troppo raramente per giustificare la produzione commerciale convenzionale?
- Quale impatto e quali rischi per i pazienti?
- Nuovi processi regolatori per la sicurezza dei farmaci?



Necessario un cambio di paradigma per la sostenibilità del SSN

Non concentrarsi soltanto sul prezzo del farmaco ma considerare anche i risparmi per il Welfare generati dall'appropriatezza di tutte le prestazioni.

I costi evitati dall'uso appropriato dei farmaci: due esempi



Accesso ai farmaci ad alto costo: le sfide

Ragioni dell'incremento del prezzo:

- I prezzi sono determinati a livello globale
- La scelta del prezzo non è basata su livelli di evidenza scientifica e/o su misure del beneficio clinico atteso
- Il costo per “anno di vita guadagnato” cresce nel tempo
- Alti costi di sviluppo clinico, stringenti requisiti regolatori e necessità di reinvestire in R&D per nuovi farmaci

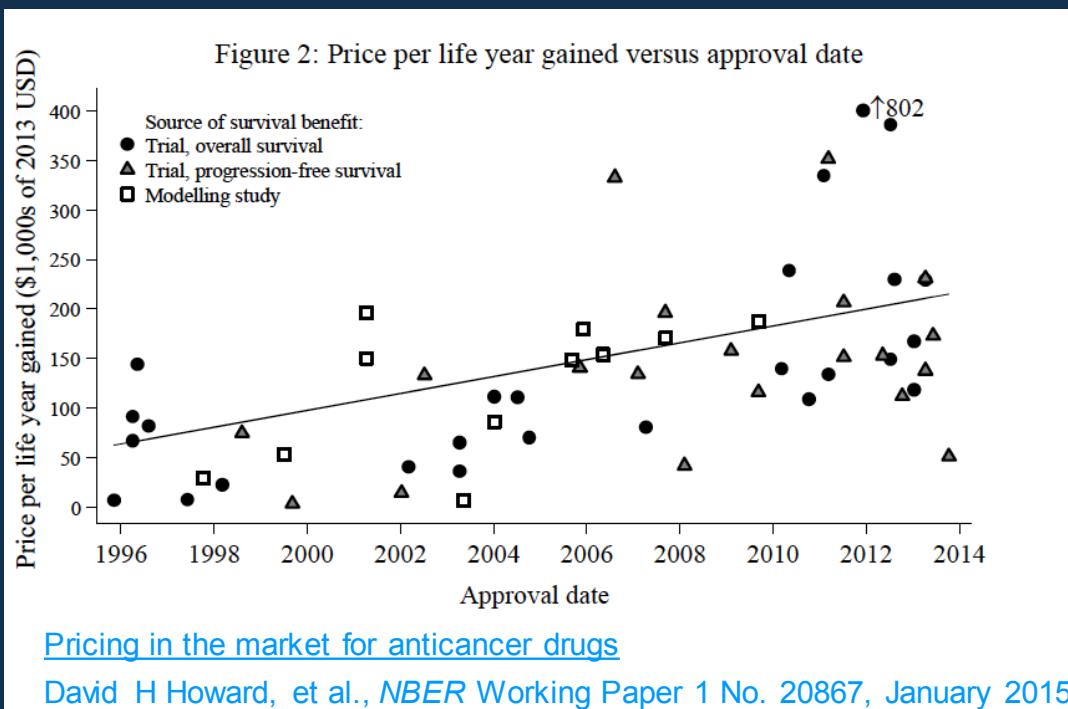
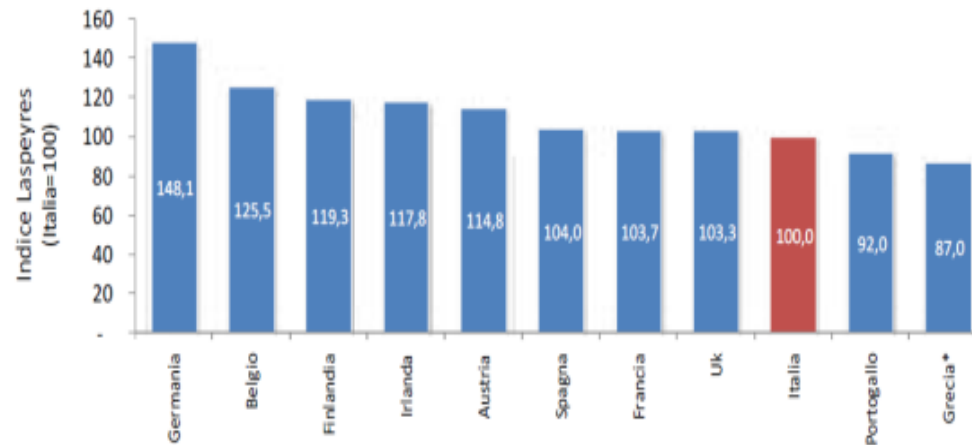


Table. Oncologic Drugs and Pharmaceutical Manufacturers With a Single Oncologic Drug Approved by the FDA and Estimates of R&D Spending and the Revenues From Sales After FDA Approval

Drug (Manufacturer)	FDA Approval Date	No. of Drugs in Development	R&D Start Date	Basis of FDA Approval	Orphan Drug Exclusivity	Time to Approval, y	Total R&D Costs in Millions, \$ ^a	R&D Costs, Including 7% per Annum Cost of Capital, in Millions, \$ ^a	Time Since Approval, y	Revenue Since Approval in Millions, \$ ^a	Revenue as Part of R&D Spending, %
Ecuzumab (Alexion Pharmaceuticals ^b)	March 2007	3	January 1992	Regular (other)	Yes	15.2	817.6	1088.0	8.8	12 987.8	1588.5
Pralatrexate (Allos Therapeutics)	September 2009	3	December 2002 ^c	Accelerated (RR)	Yes	6.8	178.2	217.4	3.0	304.8 ^d	171.0
Brentuximab vedotin (Seattle Genetics)	August 2011	3	January 2001	Accelerated (RR)	Yes	10.6	899.2	1119.2	5.3	1034.3	115.0
Ruxolitinib (Incyte Corporation)	November 2011	5	January 2004	Regular (other)	Yes	7.8	1097.8	1374.3	5.1	2251.5	205.1
Enzalutamide (Medivation)	August 2012	2	August 2005 ^c	Regular (OS)	No	7.0	473.3	554.9	4.0	21 068.3 ^d	4451.4
Vincristine liposome (Talon Therapeutics)	September 2012	4	May 2006 ^c	Accelerated (RR)	Yes	6.3	157.3	203.6	0.8	204.1 ^d	129.8
Cabozantinib (Exelixis)	November 2012	11	January 2004	Regular (PFS)	Yes	8.8	1950.8	2601.7	4.1	341.9	17.5
Ponatinib (Ariad Pharmaceuticals)	December 2012	3	January 2007	Accelerated (RR)	Yes	5.9	480.1	548.4	4.1	5457.9 ^d	1136.8
Ibrutinib (Pharmacyclics)	November 2013	4	April 2006 ^c	Accelerated (RR)	Yes	7.6	328.1	388.7	1.3	22 275.0 ^d	6789.1
Irinotecan liposome (Merrimack Pharmaceuticals)	October 2015	5	December 2009 ^c	Regular (OS)	Yes	5.8	815.8	959.8	1.3	1065.2	130.6

I prezzi più bassi d'Europa, ma.....

Figura 1.5.1. Confronto del prezzo dei farmaci nel 2014, nei diversi Paesi europei (indice di Laspeyres applicato ai prezzi a realizzo industria)



* non include il dato ospedaliero

Il livello dei prezzi dei medicinali in Italia nel corso del 2014 è risultato essere tra i più bassi in Europa. La figura 1.5.1 mostra il confronto del prezzo a ricavo azienda medio ponderato per i consumi 2014, relativo ai medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali ed ospedaliere, avendo individuato medicinali identici -o con confezionamento più prossimo- a quelli commercializzati in Italia. La figura evidenzia che la maggior parte dei Paesi europei, con le uniche eccezioni di Portogallo e Grecia, presenta prezzi medi superiori a quelli praticati in Italia (riferimento 100), con un *range* variabile tra la minima differenza del +3,3% con UK, a quella massima del +48,1% con la Germania. Si precisa che rispetto all'anno 2013, anche la Spagna presenta prezzi medi superiori all'Italia.

**Bisogni sanitari
e assistenziali**

L'impatto delle tecnologie sanitarie sulla soddisfazione dei bisogni e sulla spesa totale non è misurabile direttamente: **l'innovazione è continua** e gli impatti di diverse innovazioni sono intercorrelati.

**Accessibilità
VS
Sostenibilità**

**Costi alti e
risultati incerti**

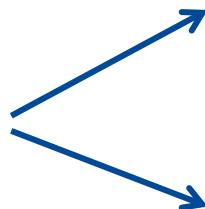
Innovazione

*Public spending on health and long-term care: a new set of projections. OECD
ECONOMIC POLICY PAPERS, NO.6 © OECD 2013*

New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability © OECD 2017

http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Healthcare_expenditure_statistics

Fondi innovativi
(Legge 27/2017 n. 205)



Farmaci Innovativi
500 mil€/anno

Farmaci innovativi oncologici
500 mil€/anno

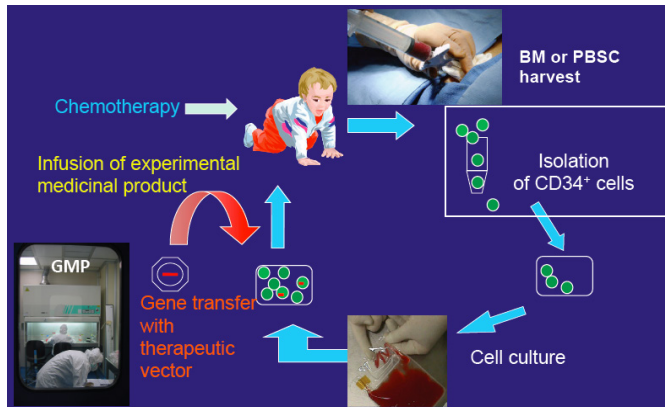
Criteria per la valutazione dell'innovatività

Determina n. 1535/2017

Tre domini di valutazione basati su *un approccio multidimensionale* :

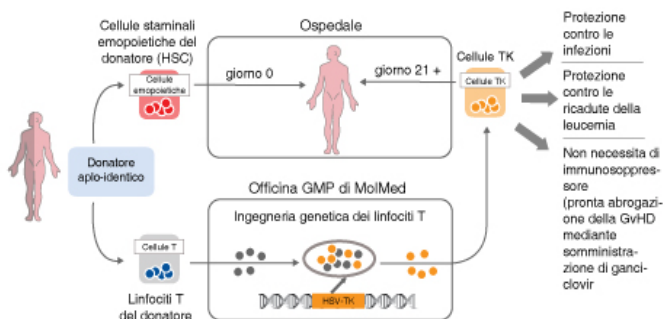
1. **bisogno terapeutico**
2. **valore terapeutico aggiunto**
3. **qualità delle prove/robustezza degli studi** (valutati con il metodo GRADE) (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>)
 - Innovatività terapeutica
 - Innovatività terapeutica potenziale o condizionata

ATMP: eccellenze Italiane



Strimvelis®

- Indicato per il trattamento di pazienti con immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID), per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo di cellule staminali HLA (antigene leucocitario umano)-compatibili.
- Determina n. 1028/2016 (GU Serie Generale n.178 del 01-08-2016)



Zalmoxis® (Molmed)

- Indicato come trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio.
- Determina n. 139/2018 (GU Serie Generale n.37 del 14-02-2018)

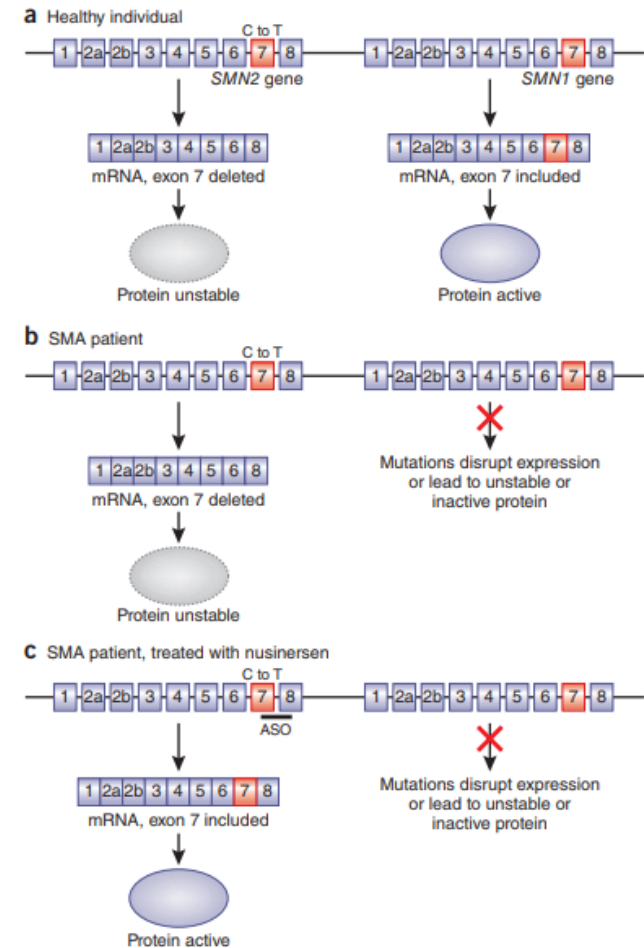
Terapia SMA (atrofia muscolare spinale)

Nusinersen (Spinraza®)

- terapia per l'atrofia muscolare spinale 5q.
- Determina n. 1611/2017 (GU Serie Generale n.226 del 27-09-2017)

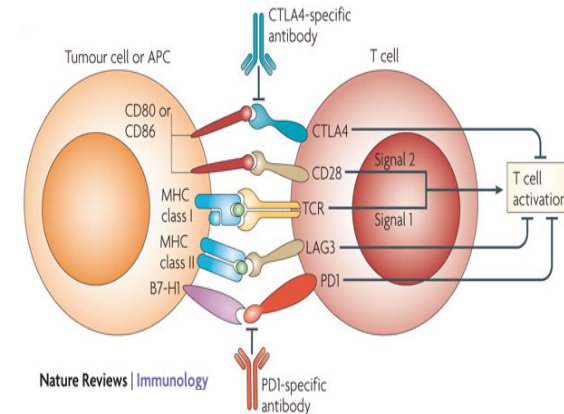
Registri di monitoraggio AIFA (aggiornamento 21 maggio 2018)

Pazienti eleggibili	267
Pazienti eleggibili che hanno avviato il trattamento	260
Totale dispensazioni	636
Totale confezioni dispensate	636



Nivolumab (Opdivo®)

- Indicato per il trattamento del melanoma, cancro polmonare non a piccole cellule, carcinoma renale, linfoma Hodgkin, cancro a cellule squamose testa/collo, carcinoma uroteliale
- Sottoposto a monitoraggio per le seguenti indicazioni:
 - Carcinoma Renale (RC)
 - Melanoma
 - Carcinoma Polmonare non a Piccole Cellule (NSCLC)

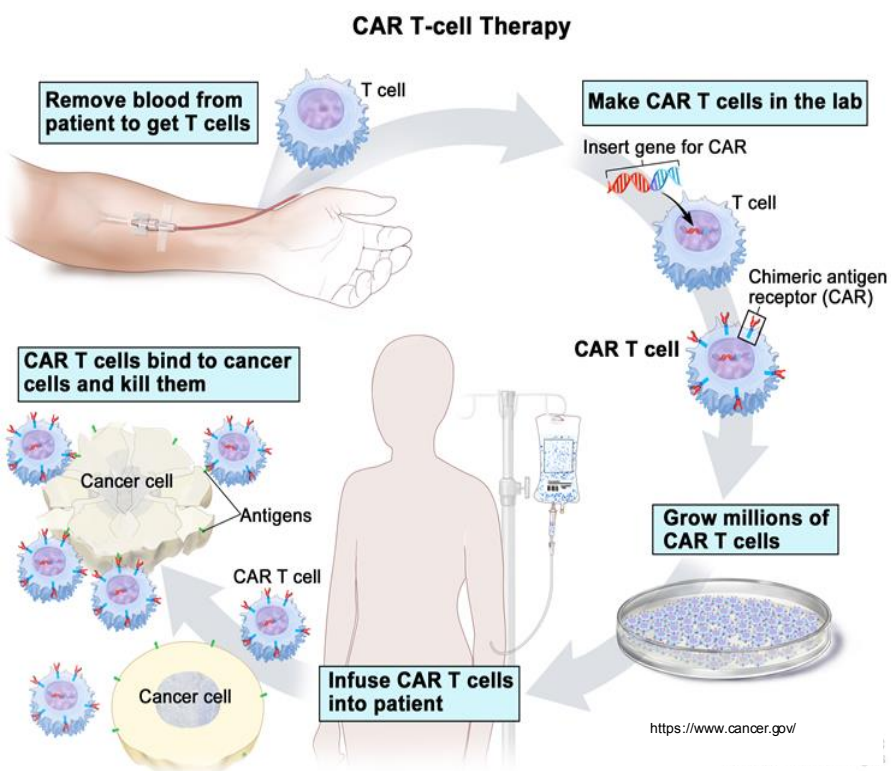


Registri di monitoraggio AIFA

(aggiornamento 7 maggio 2018)

PATOLOGIA	N_TRATTAMENTI	N_DISPENSAZIONI
RC	1.217	10.402
Melanoma	1.753	22.144
NSCLC	6.219	53.187
Totale	9.189	85.733

ATMP: CAR-T cells



Kymriah®: Il farmaco è indicato per il trattamento di pazienti dai 3 ai 25 anni con la leucemia linfoblastica acuta delle cellule B recidiva. Tisagenlecleucel è in valutazione presso EMA anche per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) non idonei al trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT, autologous stem cell transplant).

Yescarta®: trattamento di alcuni tipi di **linfomi a grandi cellule B** negli adulti che non hanno risposto o hanno subito una ricaduta dopo almeno due precedenti trattati

Farmaci potenziamente innovativi in arrivo entro 2018

Numero dei medicinali e delle nuove indicazioni terapeutiche di medicinali già autorizzati che hanno ricevuto il parere positivo EMA nel periodo Q1 2018 ovvero che sono in valutazione e riceveranno il parere EMA nel periodo Q2-Q4 2018

N = 164

Esclusioni:

- ✓ Equivalenti
- ✓ Biosimilari
- ✓ Sostanze note
- ✓ Consenso informato
- ✓ Hybrid application

N medicinali esclusi: 44

➤ **164** nuovi medicinali e nuove indicazioni terapeutiche con parere positivo del CHMP ovvero in valutazione

➤ **36** nuovi medicinali e nuove indicazioni terapeutiche con una maggiore possibilità di essere riconosciuti come innovativi

Discussione con esperti interni sulla possibile innovatività dei medicinali selezionati ed esclusione di quelli per i quali l'innovatività non può essere riconosciuta

N medicinali esclusi: 84

Numero dei medicinali e delle nuove indicazioni terapeutiche di medicinali già autorizzati che hanno ricevuto il parere positivo EMA nel periodo Q1 2018 ovvero che sono in valutazione e riceveranno il parere EMA nel periodo Q2-Q4 2018 e con una maggiore possibilità di ottenere il riconoscimento del requisito di innovatività oppure di innovatività condizionata

N = 36

Nuovi farmaci: risposte reali?

Eteplirsen

- basato sull'innovativa tecnica di **exon skipping**
- permette la sintesi biologica di una forma incompleta ma funzionale di distrofina, la proteina mancante nei pazienti con **Distrofia Muscolare di Duchenne**

Caplacizumab

- AbM umanizzato capace di inibire l'interazione tra i multimeri ultra-larghi del fattore di von Willebrand e le piastrine
- potenzialmente in grado di colmare il gap terapeutico per pazienti affetti da **porpora trombotica trombocitopenica**

Mogamulizumab

- AbM-CCR4
- valida terapia in pazienti con **linfoma cutaneo a cellule T** già trattati

Nuovo farmaco per malattie rare?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N Engl J Med 2018;378:1908-19.

DOI: 10.1056/NEJMoa1706314

ORIGINAL ARTICLE

Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes

F. De Benedetti, M. Gattorno, J. Anton, E. Ben-Chetrit, J. Frenkel, H.M. Hoffman, I. Koné-Paut, H.J. Lachmann, S. Ozen, A. Simon, A. Zeft, I. Calvo Penades, M. Moutschen, P. Quartier, O. Kasapcopur, A. Shcherbina, M. Hofer, P.J. Hashkes, J. Van der Hilst, R. Hara, S. Bujan-Rivas, T. Constantin, A. Gul, A. Livneh, P. Brogan, M. Cattalini, L. Obici, K. Lheritier, A. Speziale, and G. Junge

Malattie autoimmuni infiammatorie:

- Febbre mediterranea familiare (FMF)
- Deficit di mevalonato chinasi (MKD)
- Sindrome periodica associata al recettore 1 del fattore di necrosi tumorale (TRAPS)

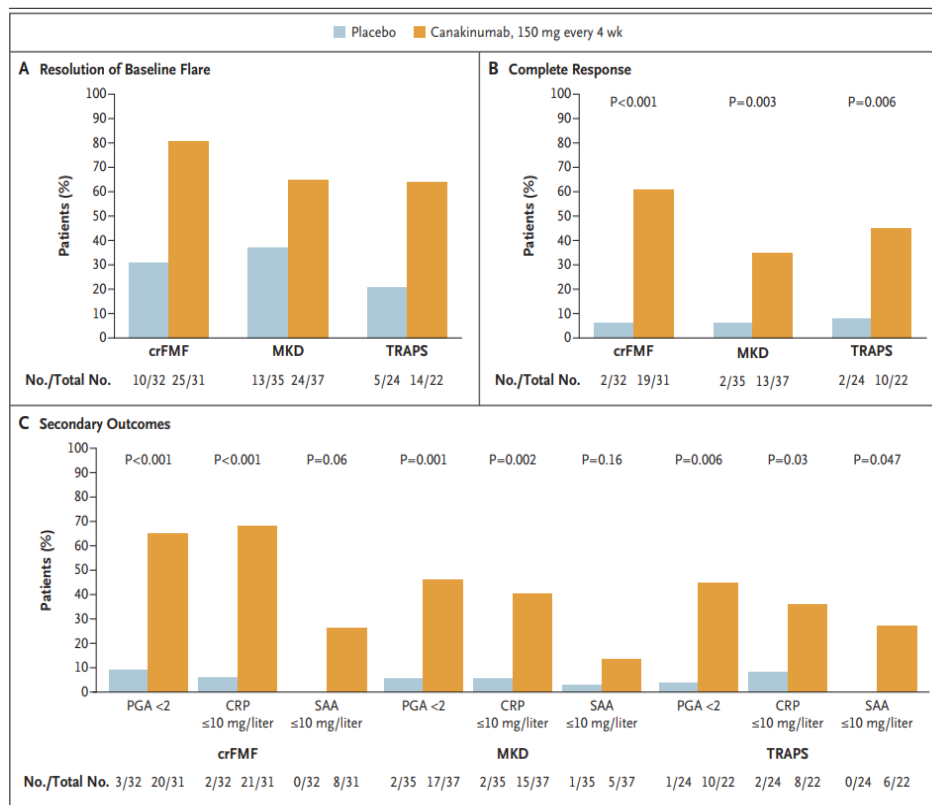


Figure 2. Resolution of Baseline Flare and Response Rate for Primary and Secondary Outcomes at the End of Epoch 2 (Week 16).

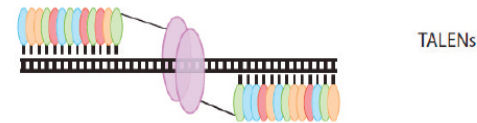
ATMP futuro prossimo: la terapia genica

Genome editing (GE): strumenti sempre più utilizzati per la scoperta e lo sviluppo di farmaci e per la terapia genica

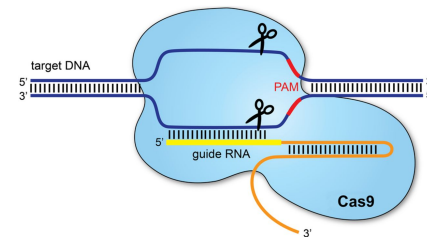
Zinc finger nucleases (ZFNs)



Transcription activator-like effector nucleases (TALENs)



Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR/Cas9)



ATMP futuro prossimo: la terapia genica

1. Le nucleasi sito-specifiche ingegnerizzate tagliano e creano rotture al doppio filamento (DSB) nelle posizioni desiderate nel genoma

2. I DSB indotti sono riparati attraverso l'end-joining (NHEJ) non omologato o la riparazione omologa (HDR)

3. Le sequenze di DNA sono inserite, cancellate, KO o sostituite

10 trial clinici ongoing clinical che utilizzano la tecnica **CRISPR-Cas**

8 in China – 1 in US
5 fase di reclutamento
2 in tumori del sangue (6 in tumori solidi)
1 in malattie ereditarie

www.clinicaltrials.gov
15 Marzo 2018

11 trial clinici (10 US + 1 China) che utilizzano la tecnica **ZFNs**
3 trial clinici in HIV
4 in fase di reclutamento

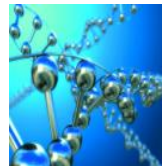
2 trial clinici ongoing che utilizzano la tecnica **TALENs** - China

Exponential, disruptive technologies



AI, Machine Learning, Omics

Cognitive capabilities that can find patterns in genomic or other data to create care unique to an individual



Synthetic Biology & Nanotech

The ability to produce synthetic tissues and organs creates new opportunities for surgical therapy and device production

Nuovi scenari medico-scientifici



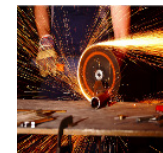
Networks & Sensors

Increased speed and declining costs of computation, network connectivity and sensing



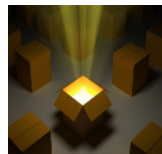
Digital Medicine

Increasing the sensing capabilities focused around the human body



DIY & the Maker Movement

The creativity unlocked when the public has access to the tools needed to create manufactured works themselves



Incentive Competitions

Using a prize based competition to evoke a community to participate in solving a problem



Virtual / Augmented Reality

Immersive 3D representations to what a person sees to allow advanced simulation or digitally-enhanced problem solving



Gamification

Leveraging game mechanics to incentivize individual or group behaviors



Additive Manufacturing

3D scanning, digital design, and 3D printing digitize the creation / distribution of products



Crowdsourcing & Micro-work

Leveraging communities external to an organization to achieve a specific goal



Crowdfunding

Leveraging the public to fund the creation of a product or company

- ❖ Immunoterapie
- ❖ Nuovi antitumorali;
- ❖ Terapie avanzate
- ❖ MoAb per Alzheimer e per demenze?
- ❖ Terapia genica,
- ❖ Sensoristica,
- ❖ 3D printing,
- ❖ Cellule staminali,
- ❖ Wearable devices
- ❖ Robotica
- ❖ Farmaci combinati con nanotecnologie

Come può oggi il nostro SSN sostenere tutto ciò?

(tetti spesa tot-14,85%-convenzionata 7,96%-acquisti diretti 6,89%)



Quality is the key.....

“ In the manufacture of generic drugs, the three concepts of quality, safety and efficacy apply to generic in the same way as they do to the innovator product..”

“ It is a fallacy to believe that quality production and assurance can be achieved at no great investment !!!”

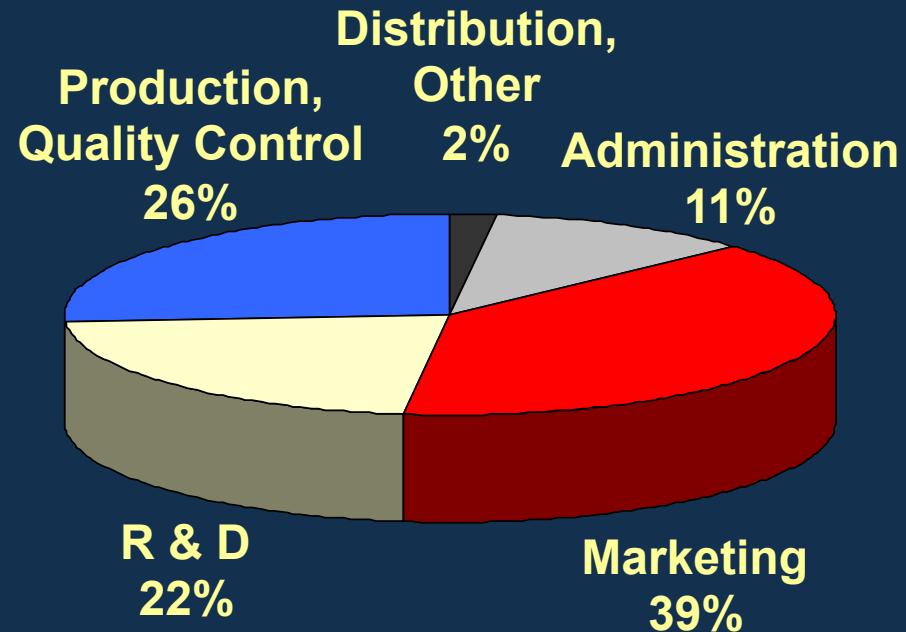
Components of Branded Drug Cost

- **Brand vs. Generic**

- **Brand**

High drug prices due to Research & Development costs and Production & Quality Assurance Costs

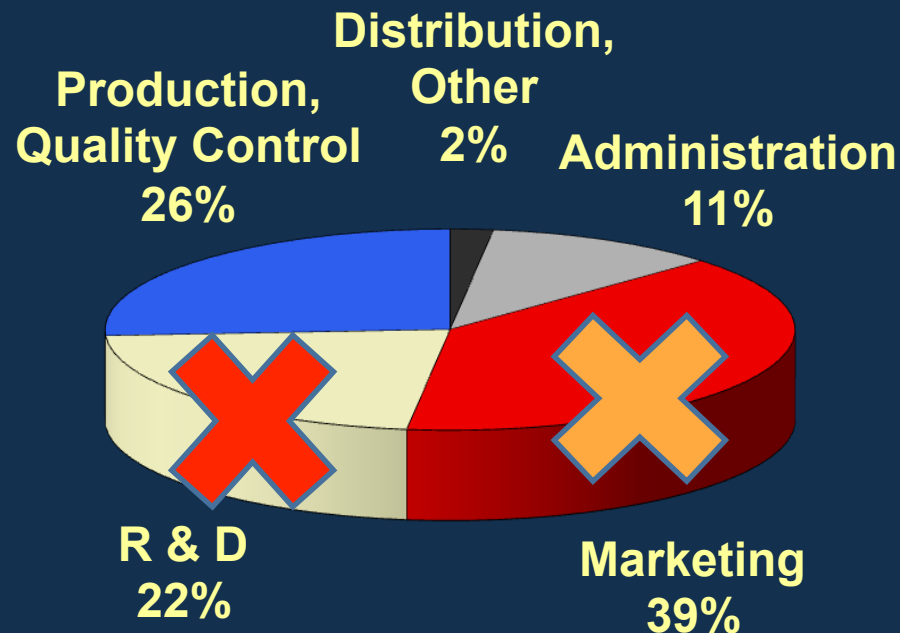
Sources of Brand Name Drug Costs



Components of Branded Drug Cost

- **Brand vs. Generic**

Sources of Brand Name Drug Costs



Original Drugs: Expensive to Develop, Easy to Copy

Ricerca e sviluppo
indirizzata solo a farmaci
che garantiscono un prezzo
elevato

and 800
ent on each
reaches the public

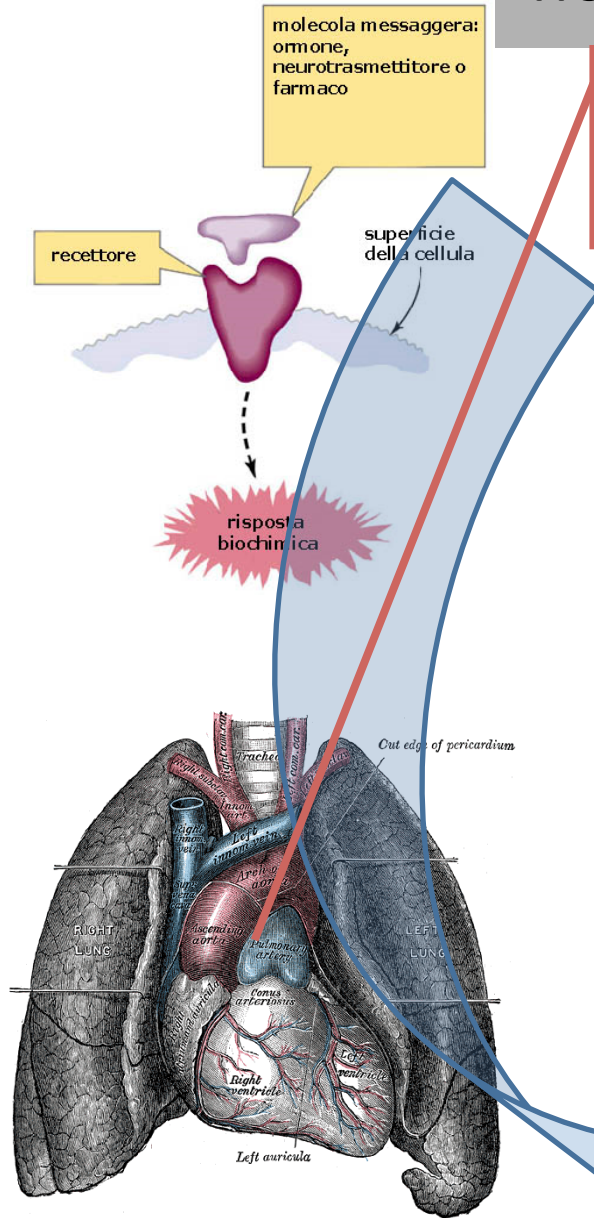
- A copy can be produced in a year for
less than \$1

Le grandi aziende
anziché fare ricerca
....faranno copie!

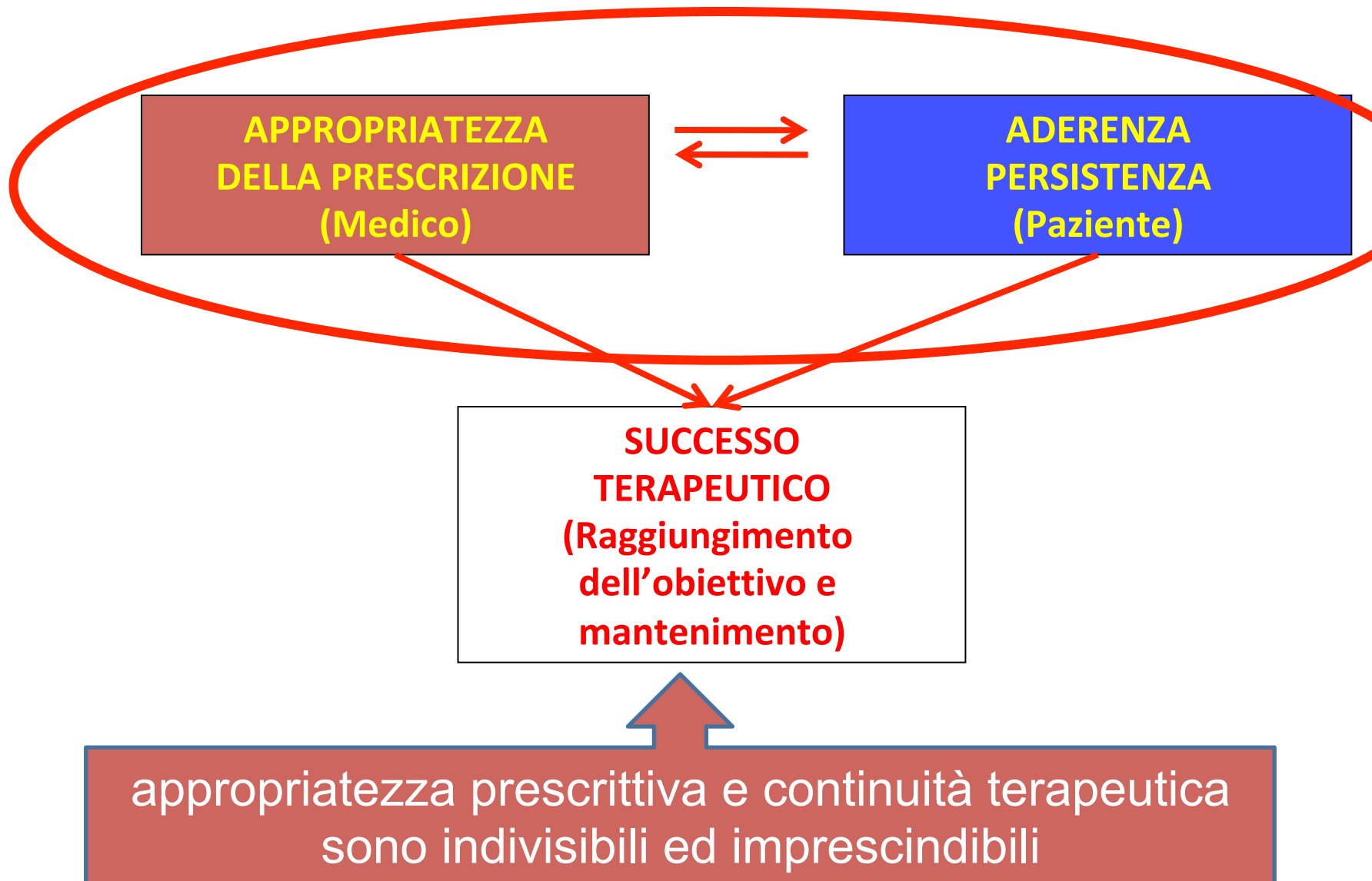
Terapia medica non solo principio attivo

Influenza del farmaco sul
sistema in cui il bersaglio è
inserito

Accettabilità ,compliance
Terapie concomitanti, Interazioni,
Funzione epatica e renale,
Ambiente



Efficacia della terapia farmacologica



Efficacia della terapia farmacologica

Il medico deve conoscere e aver fiducia nelle terapie che prescrive

Il Paziente deve aver fiducia nel medico e nelle terapie che riceve

**APPROPRIATEZZA
DELLA PRESCRIZIONE
(Medico)**

**ADERENZA
PERSISTENZA
(Paziente)**



**SUCCESSO
TERAPEUTICO
(Raggiungimento
dell'obiettivo e
mantenimento)**

Physician Perceptions About Generic Drugs

Table 2. Results of Logistic Regression Assessing the Relationship Between Physician Characteristics and the Odds of Reporting Negative Perceptions About Generic Medications

Variable	OR (95% CI)			
	Generics Have the Same Efficacy as Branded Drugs	Generics Are the Same Quality as Branded Drugs	I Prefer to Take Generics	I Recommend Generics to My Family
Age, y ^a				
35-54				
≥55				

Shrank W. H. et al. *Ann Pharmacother* 2011;45:31-8.

Il Medicinale, come ogni altro prodotto,
racchiude valori simbolici
che ne determinano l'acceptabilità
da parte del Medico e del Paziente.

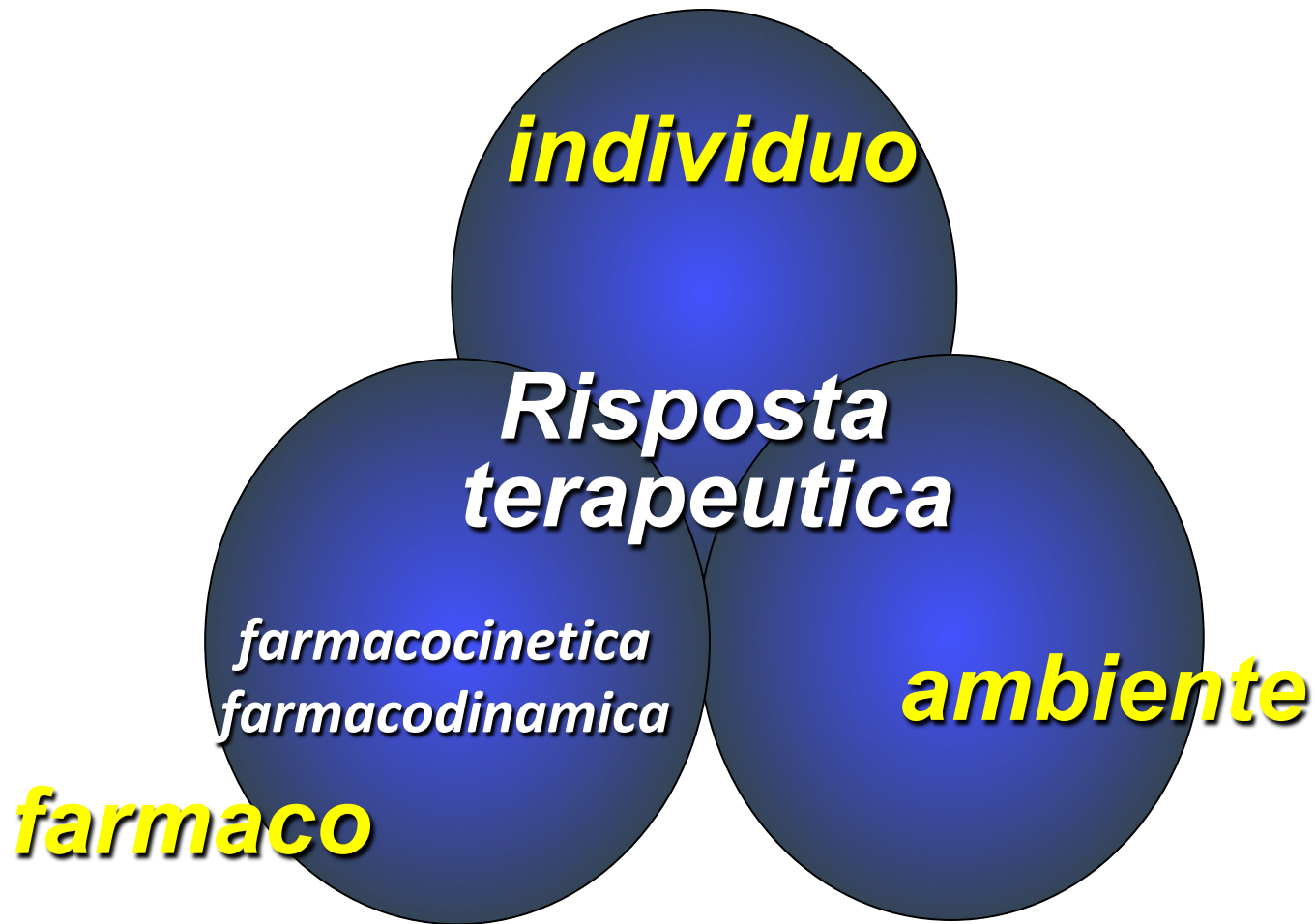
Questi fattori

**entrano nel rapporto Medico-Paziente
sono parte dell'effetto placebo-nocebo**

Farmaci Equivalenti

problematiche percepite

- *Produzione*
- *Autorizzazione all'immissione in Commercio*
- *Distribuzione e Dispensazione*
- *Tematiche connesse alla
assunzione*



individuo

***Risposta
terapeutica***

farmacocinetica
farmacodinamica

ambiente

farmaco

farmarmacogenomica
consapevolezza e motivazione
stato emotivo
precedenti esperienze

individuo

credenze
atteggiamenti
temperamenti
stili di vita

Principio attivo

**Risposta
terapeutica**

farmaco

farmacocinetica
farmacodinamica

ambiente

cultura
scolarità
informazioni
relazioni



Elderly are an heterogeneous group

ADR ed interazioni tra farmaci nell'anziano

- **25% degli anziani a casa lamentano effetti avversi/collaterali**
- **5-30% dei ricoveri ospedalieri degli anziani (>65 anni) sono dovuti a reazioni avverse da farmaci**
- **60% di questi pazienti assumevano 11 o piu' principi attivi**
- **Il rischio con 5 farmaci e' 4%, con 6 - 10 del 7%, con 11 -15 del 24%, con 16 - 20 del 40%**
- **Gli anziani istituzionalizzati hanno un rischio ancora maggiore di sviluppare ADR che sale fino al 54%.**

Age Ageing. 2008 Mar;37(2):138-41

The Annals of Pharmacotherapy, 2002, 36: 1675-1680.

DALLA PARTE DEL PAZIENTE

Per alcuni pazienti la possibile e ripetuta sostituzione di un farmaco, inizialmente somministrato, può risultare complessa soprattutto se sono coinvolti farmaci:

1. di uso cronico,
2. di scarsa maneggevolezza,
3. a basso indice terapeutico, come gli antiepilettici, gli antiaritmici, gli anticoagulanti.

DALLA PARTE DEL PAZIENTE

Il cittadino è **disorientato** da:

- continui mutamenti delle condizioni di accesso alla terapia (nuovi prezzi, nuovo Prontuario),
- regole diverse di compartecipazione alla spesa,
- difficoltà nel reperimento del farmaco generico prescritto.
- Sostituzioni multiple

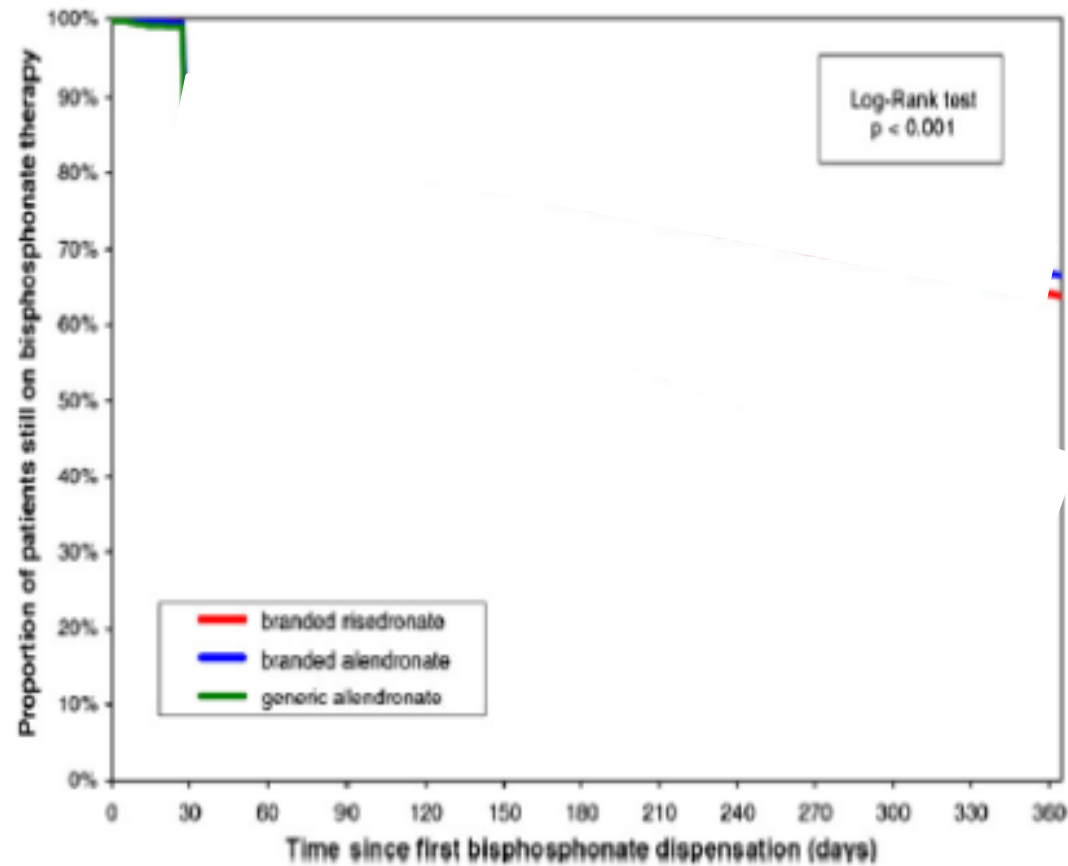
I pazienti hanno necessità di maggiori informazioni e garanzie che li confortino nelle aspettative di salute e di sicurezza.

DALLA PARTE DEL PAZIENTE

E' frequente riscontrare, tra i pazienti:

- a) l'assunzione ripetuta di uno stesso farmaco (confezioni diverse)**
- b) la non assunzione di uno o più farmaci tra quelli prescritti, con importanti conseguenze su efficacia, sicurezza, ma anche di possibile aggravio di costi per il SSN.**
- c) scambio tra farmaci (errore nell'identificazione delle confezioni)**

Sheehy O, Kindundu C, Barbeau M, LeLorier J (2009) Adherence to weekly oral bisphosphonate therapy: cost of wasted drugs and fractures. *Osteoporos Int* 20:1583–1594



Kaplan–Meier curves for the risk of early discontinuation during the year following index date (first dispensation of bisphosphonate)

I Costi Nascosti Indotti dalla Sostituibilità del Generico

- Ansia ed insicurezza del paziente
- Riduzione della compliance
- Aumento del lavoro di informazione e counselling del medico e del farmacista
- Rischio di reazioni avverse da “nocebo”
- Rischio di reazioni avverse da inequivalenza terapeutica intrasoggetto
- Necessità di creare un’immagine positiva al farmaco generico ed all’azienda farmaceutica



“gli sprechi sono generati da attività che consumano risorse senza produrre *value*”

Taiichi Ohno, Toyota

Impatto degli sprechi su SSN

Categoria sprechi	%	Mld*	(± 20%)
1. Sovra-utilizzo	30	7,69	(6,15 – 9.23)
2. Frodi e abusi	20	5,13	(4,10 – 6.15)
3. Acquisti a costi eccessivi	16	4,10	(3,28 – 4.92)
4. Sotto-utilizzo	12	3,08	(2,46 – 3,69)
5. Complessità amministrative	12	3,08	(2,46 – 3,69)
6. Inadeguato coordinamento assistenza	10	2,56	(2,05 – 3.08)

*25,64 mld calcolati proiettando la stima di Don Berwick (23% della spesa sanitaria) sui 111,475 miliardi di spesa sanitaria pubblica nel 2014

DECRETI LEGGE

Carico Burocratico !!

*hanno imposto ai medici prescrittori
nuovi obblighi
sulla modalità di compilazione della ricetta.*

NON SOSTITUIBILITA'

sintetica motivazione

Come già previsto dall'articolo 11, comma 12, del decreto-legge n.

1/2

ess

mo

1. Ip

ad

Carico Burocratico !!

2. Obiettive difficoltà di assunzione

3. Terapia complessa / Problematiche assistenziali

LISTA DI TRASPARENZA

L'inclusione di farmaci a brevetto scaduto nelle
Liste di Trasparenza,
implica la loro automatica sostituibilità (interscambiabilità).

alcune (recenti) raccomandazioni,

da parte delle istituzioni regolatorie, circa la non sostituibilità per alcuni farmaci presenti nelle Liste di Trasparenza, ha creato qualche perplessità e potenziali difficoltà prescrittive.

Il Medico e la Prescrizione

*La responsabilità prescrittiva ricade
interamente sul Prescrittore*

1. in relazione agli effetti che produce sul paziente,
2. riguardo l'appropriatezza della prescrizione stessa.



**Può darsi che non
siate responsabili
per la situazione
in cui vi trovate,
ma lo diventerete
se non fate nulla
per cambiarla.**

(Martin Luther King)

Per non ritrovarci....

