

Il valore della salute e il prezzo dei farmaci

Mario Melazzini

m.melazzini@aifa.gov.it

@mmelazzini

Bologna, 21 aprile 2017

AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

FESTIVAL DELLA SCIENZA MEDICA
FRA INNOVAZIONE
E TRADIZIONE



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
INTERESSI DIRETTI:				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Mario Melazzini**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

Contesto ed evoluzione dello scenario di riferimento

- ✓ Invecchiamento della popolazione
- ✓ Aumento delle patologie cronico degenerative
- ✓ Comorbidità
- ✓ **Sostenibilità della spesa farmaceutica**
- ✓ Maggiore necessità assistenziali per particolari fasce di popolazione
- ✓ Nuove povertà che impattano sulla salute
- ✓ Risparmio forzoso per bilanci pubblici vincolati a tetti di spesa
- ✓ Disomogeneità regionale
- ✓ Sviluppo delle conoscenze scientifiche e tecnologiche
- ✓ Complessità di modelli ed interventi basata su evidenze
- ✓ Crescente impegno sul versante delle procedure e degli esiti
- ✓ Relazione tra sistema sanitario, sociale e sviluppo socio economico
- ✓ Pazienti più informati e consapevoli



**Bisogni sanitari
e assistenziali**

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

**Accessibilità
VS
Sostenibilità**

Innovazione

**Costi alti e
risultati incerti**

La Costituzione della Repubblica Italiana

Art. 32.

La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.

Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

Legge n. 833 del 23 dicembre 1978 istituisce il “Servizio Sanitario Nazionale”: tutela la salute dei cittadini, garantisce, a partire dagli indigenti, l'accesso alle cure primarie anche tramite la dispensazione di **farmaci essenziali**.



L'uso dei farmaci in Italia

Nei primi 9 mesi del 2016 la spesa farmaceutica nazionale totale (pubblica e privata) è stata pari circa a **21,9 miliardi di euro**, di cui il **77,4% è stato rimborsato dal SSN**.

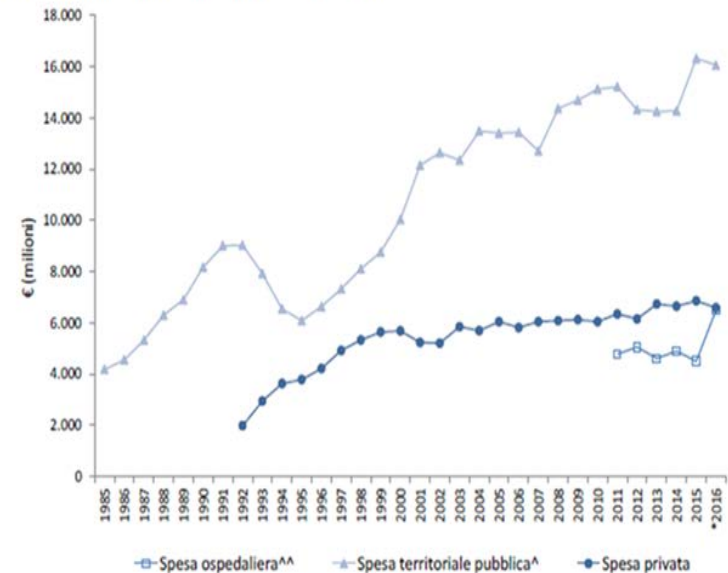


Tabella e Figura 1. Composizione della spesa farmaceutica nei primi nove mesi del 2016

	Spesa (milioni di euro)	%	Δ% 16/15
Spesa convenzionata lorda	7.950	36,4	-3,0
Distr. Diretta e per conto di fascia A	4.104	18,8	19,1
Classe A privato	902	4,1	-3,2
Classe C con ricetta	2.260	10,3	0,8
Automedicazione (farmacie pubbliche e private)	1.780	8,1	-1,8
ASL, Aziende Ospedaliere, RIA e penitenziari*	4.871	22,3	2,2
Totale	21.867	100,0	2,8

* al netto della spesa per i farmaci erogati in distribuzione diretta e per conto di fascia A e della spesa per vaccini

Figura 1a. Spesa farmaceutica in Italia nel periodo 1985-2016



*Valori stimati annualizzando la spesa relativa ai primi 9 mesi dell'anno

^ comprensiva della spesa farmaceutica convenzionata (a lordo del pay-back e sconto) e della distribuzione diretta e per conto di fascia A-SSN, incluse le compartecipazioni a carico del cittadino.

^^ spesa strutture sanitarie pubbliche (a lordo del pay-back) al netto della distribuzione diretta e per conto di fascia A-SSN

Fonte: elaborazione su dati OsMed e IMS Health

Spesa farmaceutica territoriale pubblica

È stata pari a **10.269 mln** di euro, con un decremento del **-2,2%** rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, imputabile ad una riduzione del **-3,8%** della spesa farmaceutica convenzionata netta, a fronte di un incremento del **+0,2%** della spesa per i medicinali di classe A erogati in distribuzione diretta e per conto.

La diminuzione della spesa farmaceutica convenzionata è correlata ad una diminuzione dei prezzi e a un concomitante spostamento dei consumi verso specialità medicinali meno costose.

Tabella 1a. Spesa farmaceutica territoriale: confronto fra i primi 9 mesi del periodo 2011-2016

		2011	2012	2013	2014	2015	2016	Δ %	Δ %	Δ %	Δ %	Δ %
		(milioni)	(milioni)	(milioni)	(milioni)	(milioni)	(milioni)	12/11	13/12	14/13	15/14	16/15
1+2+3+4	Spesa convenzionata lorda	9.375	8.666	8.450	8.244	8.194	7.950	-7,6	-2,5	-2,4	-0,6	-3,0
1+2	Compartecipazione del cittadino	975	1.052	1.074	1.121	1.137	1.154	7,9	2,1	4,4	1,4	1,5
1	Ticket per confezione	401	401	421	411	401	389	0,0	5,0	-2,4	-2,4	-3,0
2	Quota prezzo di riferimento	574	651	653	710	735	764	13,4	0,3	8,7	3,5	4,0
3	Sconto [^]	624	584	698	669	652	632	-6,4	19,5	-4,2	-2,5	-3,1
4	Spesa convenzionata netta	7.776	7.029	6.678	6.455	6.405	6.165	-9,6	-5,0	-3,3	-0,8	-3,8
5	Distr. Diretta di fascia A*	2.124	2.124	2.270	2.469	4.095	4.104	0,0	6,9	8,8	65,8	0,2
4+5	Spesa territoriale	9.900	9.153	8.948	8.924	10.501	10.269	-7,5	-2,2	-0,3	17,7	-2,2

[^] comprende lo sconto per fasce di prezzo posto a carico delle farmacie; l'extrascosto da Determinazione AIFA 9 Febbraio 2007, successivamente modificata dalla Determinazione AIFA 15 giugno 2012; e lo sconto a carico dell'industria da Determinazione AIFA 30 Dicembre 2005. Lo sconto non comprende gli eventuali importi di ripiano della spesa farmaceutica territoriale a carico delle aziende farmaceutiche e della filiera distributiva.

* spesa distribuzione diretta e per conto di fascia A, comprensiva –nel caso di Regioni con dati mancanti– del valore del 40% della spesa farmaceutica non convenzionata rilevata attraverso il flusso della "Tracciabilità del farmaco", ai sensi della L.222/2007. In particolare, è stata applicata tale procedura al Lazio (per il mese di settembre); il dato della distribuzione diretta e per conto gen-set 2016 non è consolidato e, pertanto, coincide con la stima sviluppata nell'ambito del monitoraggio periodico della spesa farmaceutica condotto dall'AIFA. Invece il dato relativo al 2013-2014-2015 coincide con i 9/12 esimi del valore annuale individuato nell'ambito della Determinazione n.1346 del 27-9-2016.

Fonte: elaborazione su dati OsMed e IMS Health

Spesa strutture sanitarie pubbliche

- Nei primi 9 mesi del 2016 la spesa per i medicinali acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche è stata pari a **150,94 euro procapite** , in crescita del 13,4% rispetto all'anno precedente.
- La categoria terapeutica a maggiore incidenza di spesa: farmaci antineoplastici e immunomodulatori.

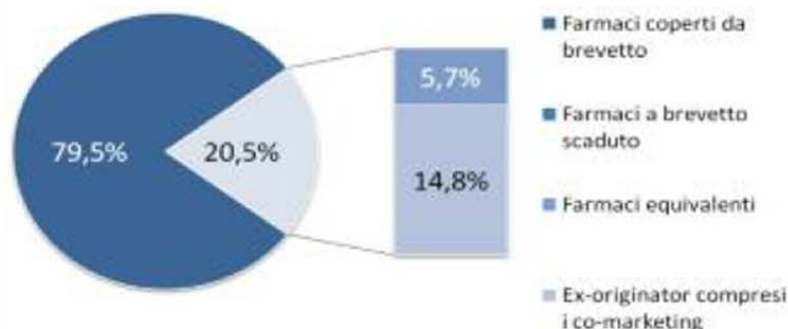
Composizione per classe di rimborsabilità della spesa per i medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera e ambulatoriale

	Classe A (euro)	Classe C (euro)	Classe H (euro)	Totale (euro)	Inc% A	Inc% C	Inc% H
Italia	245.539.852	411.057.309	1.667.013.098	2.323.610.259	10,6%	17,7%	71,7%

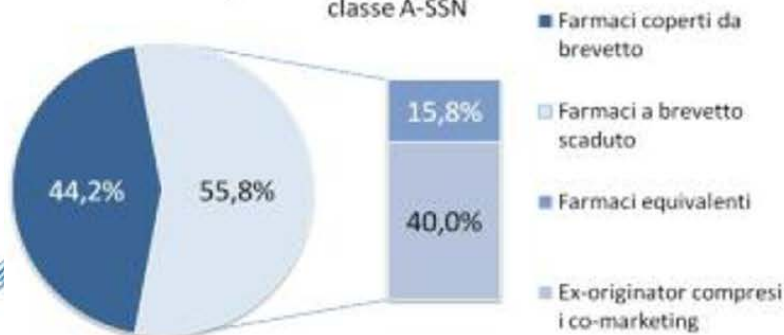
La spesa per i farmaci utilizzati in ambito ospedaliero è stata pari a **2,3 miliardi di euro**.

Farmaci a brevetto scaduto - Primi 9 mesi 2016

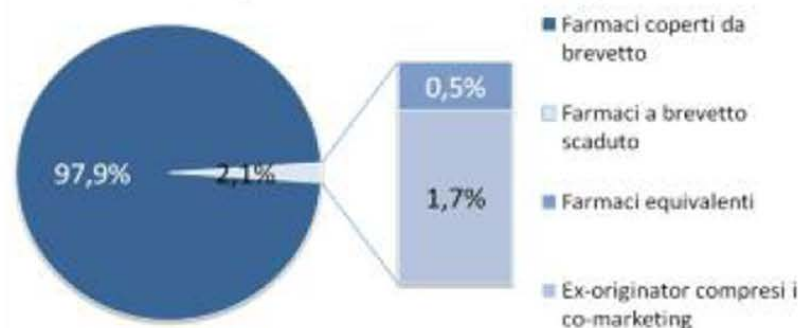
I farmaci a brevetto scaduto rappresentano il **55,8%** della spesa convenzionata e il **2,1%** della spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, costituendo complessivamente il **20,5%** della spesa SSN.



Farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata, classe A-SSN



Farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Industria farmaceutica e il paradosso dell'innovazione

- ✓ Per l'industria in genere la tecnologia aiuta a migliorare le performance e a ridurre i costi.
- ✓ Nel campo farmaceutico l'innovazione ha prodotto un notevole aumento dei costi.

The Costly Paradox of Health Care Technology

In every industry but one, technology makes things better and cheaper. Why is it that innovation increases the cost of health ca

By Jonathan S. Skinner on September 5, 2013

Si può parlare di innovazione quando non c'è sostenibilità?

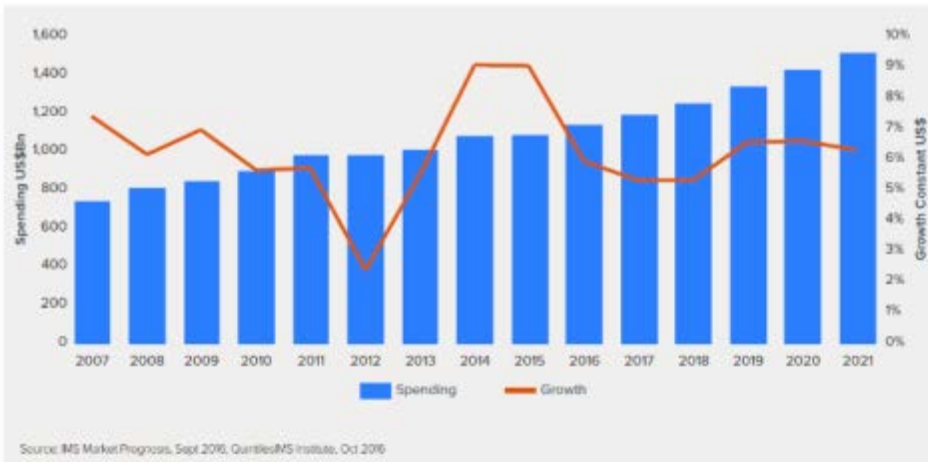
Il valore dell'innovazione non può essere inteso in termini assoluti ma va calato nella realtà del SSN e valutato rispetto all'impatto complessivo sulla salute dei cittadini e sui costi correlati.



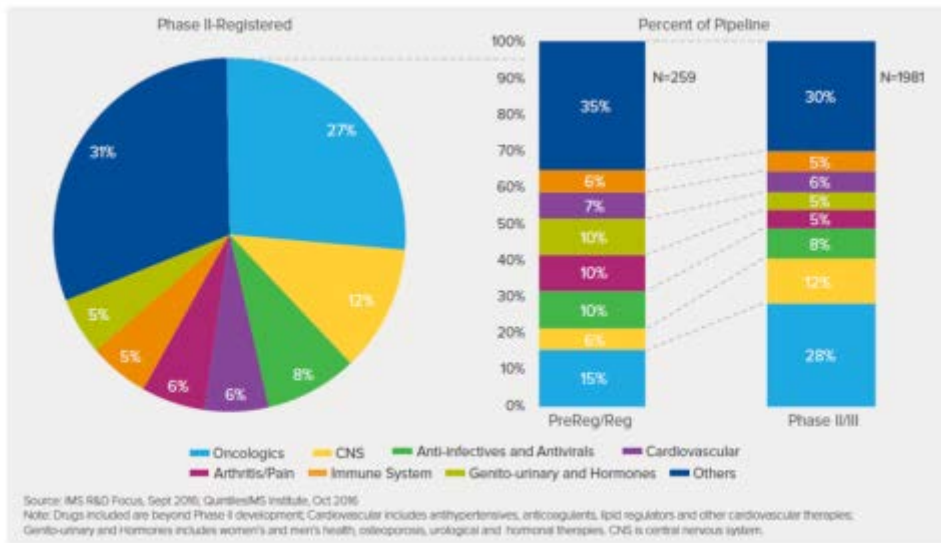
Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

L'evoluzione del mercato farmaceutico



Global Medicine Spending Will Reach Nearly \$1.5 Trillion by 2021 on an Invoice Price Basis, Up Nearly \$370 Billion from the 2016 Estimated Spending Level



The Number of New Medicines Reaching Patients Will Be Historically Large

Immunotherapy era: nuove armi contro le neoplasie

Anticancer Res. 2017 Feb;37(2):377-387.

Immune-based Therapies for Non-small Cell Lung Cancer.

Rafei H¹, El-Bahesh E², Finlanos A³, Nassereddine S¹, Tabbara J⁴.

Author information

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death worldwide. Treatment of non-small cell lung cancer has evolved tremendously over the past decade. Specifically, immune checkpoint inhibitors have become an increasingly interesting target of pharmacological blockade. These immune inhibitors have shown promising results in front-line therapy and after failure of multiple lines, as well as in monotherapy and combination with other therapies. Vaccination in non-small cell lung cancer is also an emerging field of research that holds promising results for the future of immunotherapy in non-small cell lung cancer. This review presents a concise update on the most recent data regarding the role of checkpoint inhibitors as well as vaccination in non-small cell lung cancer.

Int Rev Cell Mol Biol. 2017;331:289-383. doi: 10.1016/bs.icrmb.2016.10.002. Epub 2017 Jan 27.

Antibody-Based Cancer Therapy: Successful Agents and Novel Approaches.

Hendriks D¹, Choi G², de Ruyn M³, Wiersma VE⁴, Bremer E⁵.

Author information

Abstract

Since their discovery, antibodies have been viewed as ideal candidates or "magic bullets" for use in targeted therapy in the fields of cancer, autoimmunity, and chronic inflammatory disorders. A wave of antibody-dedicated research followed, which resulted in the clinical approval of a first generation of monoclonal antibodies for cancer therapy such as rituximab (1997) and cetuximab (2004), and infliximab (2002) for the treatment of autoimmune diseases. More recently, the development of antibodies that prevent checkpoint-mediated inhibition of T cell responses invigorated the field of cancer immunotherapy. Such antibodies induced unprecedented long-term remissions in patients with advanced stage malignancies, most notably melanoma and lung cancer, that do not respond to conventional therapies. In this review, we will recapitulate the development of antibody-based therapy, and detail recent advances and new functions, particularly in the field of cancer immunotherapy. With the advent of recombinant DNA engineering, a number of rationally designed molecular formats of antibodies and antibody-derived agents have become available, and we will discuss various molecular formats including antibodies with improved effector functions, bispecific antibodies, antibody-drug conjugates, antibody-cytokine fusion proteins, and T cells genetically modified with chimeric antigen receptors. With these exciting advances, new antibody-based treatment options will likely enter clinical practice and pave the way toward more successful control of malignant diseases.

REVIEW

From targeting the tumor to targeting the immune system: Transversal challenges in oncology with the inhibition of the PD-1/PD-L1 axis

Curr Opin Oncol. 2017 Mar 16. doi: 10.1097/CCO.0000000000000366. [Epub ahead of print]

Immunotherapy: a new treatment paradigm in bladder cancer.

Davaranpanah NN¹, Yuno A, Trepel JB, Apolo AB.

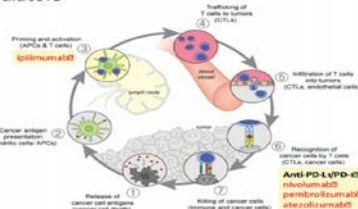
Author information

Abstract

PURPOSE OF REVIEW: T-cell checkpoint blockade has become a dynamic immunotherapy for bladder cancer. In 2016, atezolizumab, an immune checkpoint inhibitor, became the first new drug approved in metastatic urothelial carcinoma (mUC) in over 30 years. In 2017, nivolumab was also approved for the same indication. This overview of checkpoint inhibitors in clinical trials focuses on novel immunotherapy combinations, predictive biomarkers including mutational load and neoantigen identification, and an evaluation of the future of bladder cancer immunotherapy.

Agonists to costimulators

αOX40
αCD27
αCD137
αCD40
αGITR



Antagonists of negative regulators, Treg depleters

αLag-1 (MHCII blocker)
αKIR (NK cell activator)
αTim-3 (PS? Galectin? CEACAM?)
αTIGIT (PVR blocker, CD226 activator)
NKG2a,
IDO1

Farmaco	Indicazione	UE	Italia
Pembrolizumab (Keytruda) <i>Anti-PD1</i>	NSCLC metastatico PD-L1 ≥ 50% TPS in 1° linea	Autorizzato EC	In corso negoziazione del prezzo ed ammissione alla rimborsabilità (procedura in fase precoce)
	NSCLC localmente avanzato o metastatico PD-L1 ≥ 1% TPS dopo almeno un precedente trattamento chemioterapico	Autorizzato EC	In corso negoziazione del prezzo ed ammissione alla rimborsabilità (procedura in fase avanzata)
	Carcinoma uroteliale	In valutazione	-
Nivolumab (Opdivo) <i>Anti-PD1</i>	NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia	Autorizzato EC	Autorizzato e rimborsato
	Carcinoma uroteliale	In valutazione	-
Atezolizumab (Tecentriq) <i>Anti-PD-L1</i>	NSCLC	In valutazione	-
	Carcinoma uroteliale	In valutazione	-

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

EC: European Commission

NSCLC: Non small cell lung cancer

PD1: Programmed cell death protein 1

PD-L1: Programmed cell death-ligand 1

TPS: tumor proportion score

Futuro e Innovazione: realizzabilità e sostenibilità

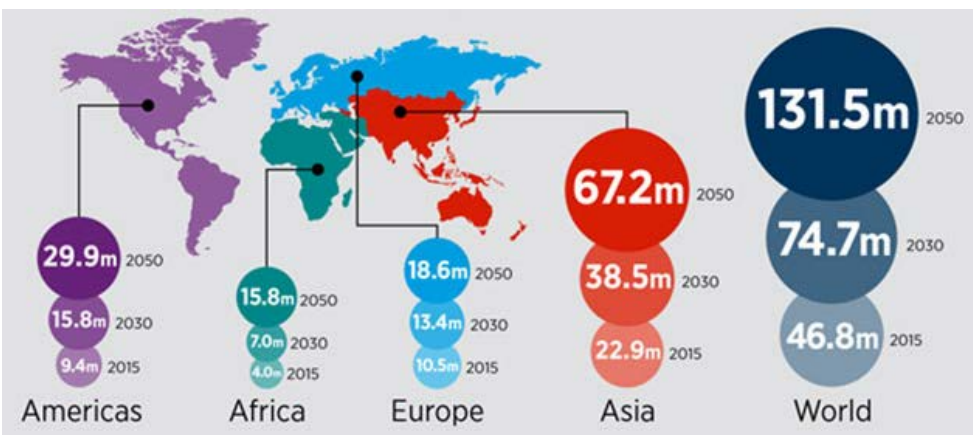
- ❖ Nuovi antitumorali;
- ❖ Altre terapie per l'epatite C;
- ❖ MoAb per Alzheimer e per demenze;
- ❖ Nuovi antiretrovirali.
- ❖ Terapia genica,
- ❖ Sensoristica,
- ❖ 3D printing,
- ❖ Cellule staminali,
- ❖ Wearable devices
- ❖ Robotica
- ❖ Farmaci combinati con nanotecnologie

Come può il nostro SSN sostenere tutto ciò?



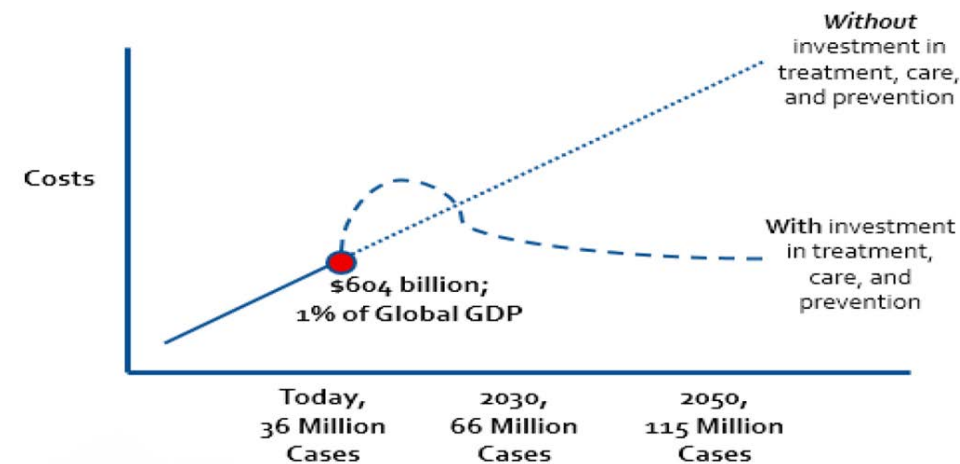
'There is a side effect with this new drug - the NHS goes bankrupt'

Demenze: la nuova epidemia globale



9,9 milioni di nuovi casi nel 2015
1 caso ogni 3 secondi

World Alzheimer Report 2015



Per la malattia di Alzheimer, si passerà dai 36 milioni di casi attuali ai 115 milioni del 2050, con un aumento vertiginoso dei relativi costi sanitari, se non ci saranno investimenti in prevenzione e trattamento.

Il costo dei farmaci oncologici in Italia

Costo medio di una intera terapia antitumorale:

- ✓ 3.853 euro nel periodo 1995-1999
- ✓ **44.900** euro nel periodo 2010-2014

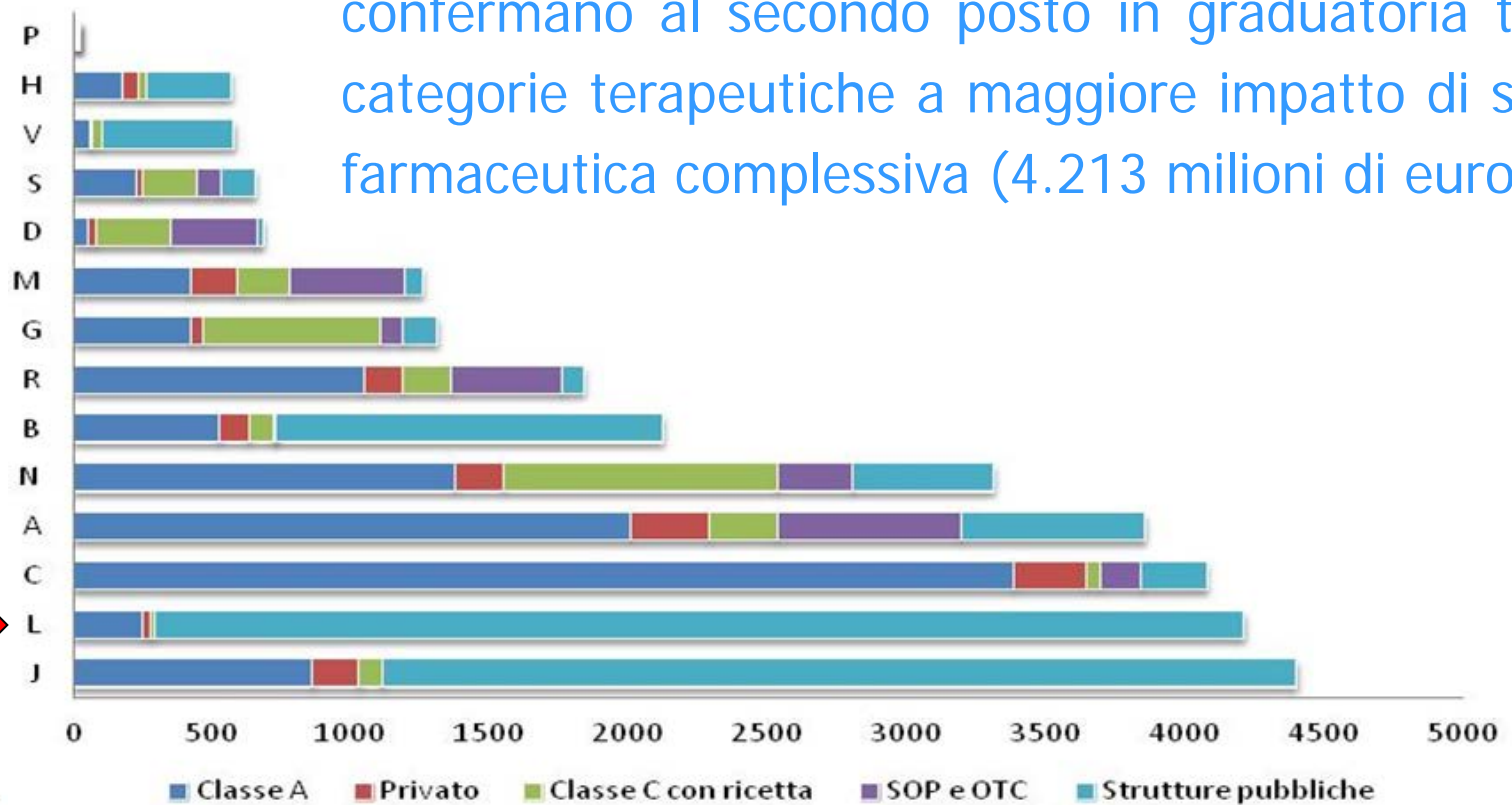
Spesa per farmaci oncologici, anni 2012-2014

Spesa	Anni			var.% ai prezzi correnti	
	2012	2013	2014	2012-2014	2013-2014
Spesa per farmaci oncologici					
v.a. in milioni di euro correnti	1.898,5	2.016,0	2.227,6	17,3	10,5
val. pro capite in euro	31,8	33,8	36,7	15,2	8,5
% sulla spesa farmaceutica pubblica	16,1	17,0	18,8	2,7 (1)	1,8 (3)

(1) Differenze tra le quote

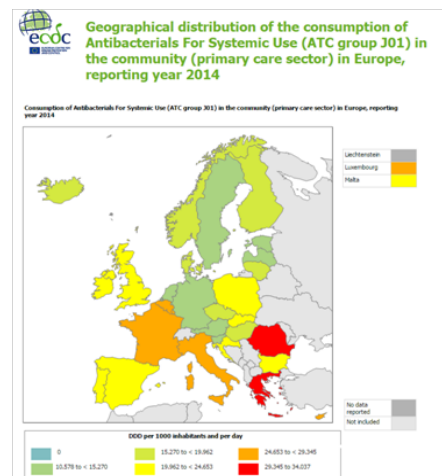
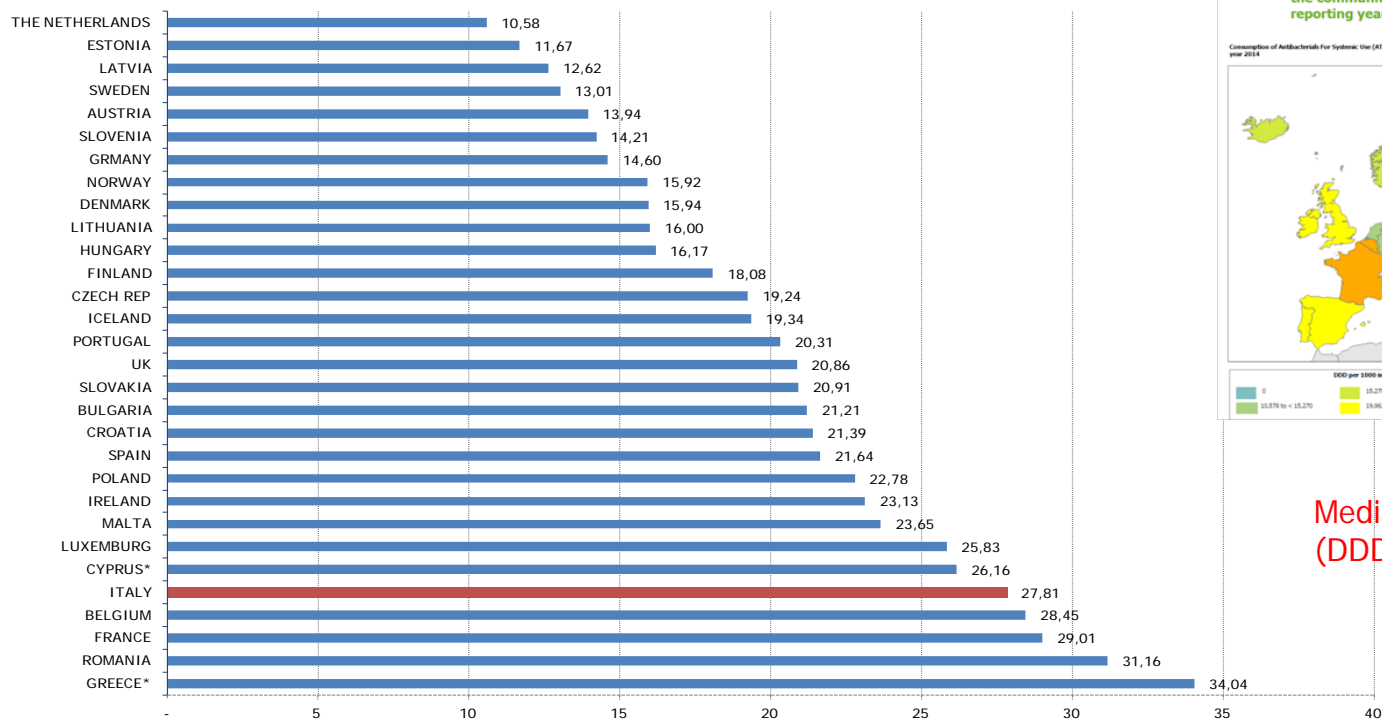
Impatto in termini di spesa sul SSN

I farmaci antineoplastici ed immunomodulatori si confermano al secondo posto in graduatoria tra le categorie terapeutiche a maggiore impatto di spesa farmaceutica complessiva (4.213 milioni di euro).



Spesa totale (milioni di euro)

Consumo Antibiotici (DDD/1000 inh. die)

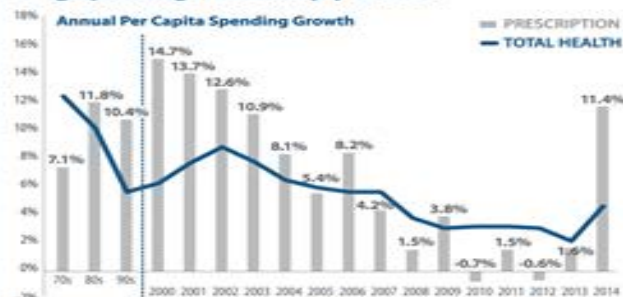


Media Europea = 21.5
(DDD/1000 inh. Die)

L'Italia, nell'ambito dei Paesi europei, è la nazione che presenta i consumi medi nazionali più elevati.

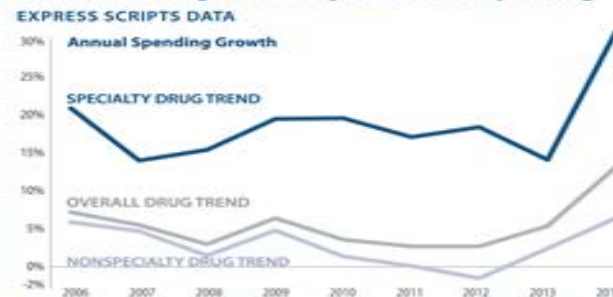
RECENT TRENDS IN PRESCRIPTION DRUG COSTS

After Several Years of Modest Growth, Prescription Drug Spending Rose Sharply in 2014

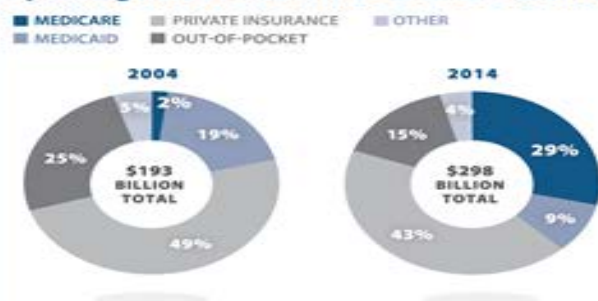


Prescription drug costs are projected to grow more modestly in coming years, averaging about 5% annual per capita growth through 2024.

Costly New Specialty Drugs Such as Hepatitis C and Cancer Drugs Are a Major Driver of Spending



Medicare's Share of National Prescription Drug Spending Rose From 2% in 2004 to 29% in 2014



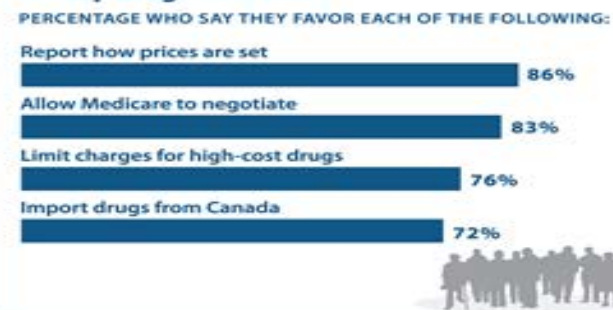
Nearly 1 in 4 People in the United States Taking Prescription Drugs Report Difficulty Affording Them



Many Specialty Drugs Are Priced Higher in the United States Than in Other Developed Countries



Most People in the United States Favor Action to Keep Drug Prices Down



Authors: Cynthia Cox, MPH; Rabah Kamal, Anne Jankiewicz, and David Rousseau, MPH; for the Kaiser Family Foundation.

Source: Kaiser Family Foundation analysis. Original data and detailed source information are available at http://kff.org/JAMA_04-05-2016.
Please cite as: JAMA. 2016;315(13):1326. 10.1001/jama.2016.2646

Farmaci innovativi

La terapia più giusta?

Quali rischi?

Trials clinici

Real World Data



Eventuali rivalutazioni

Valorizzare l'innovazione e migliorare l'accesso alle cure: il ruolo di AIFA

**Maggiore trasparenza sulle
dinamiche di formazione dei prezzi**

**Puntuale verifica del ritorno degli
investimenti pubblici in ricerca e
sviluppo in termini di salute prodotta**



Migliore valorizzazione dell'innovazione e una più tempestiva disponibilità di terapie dall'impatto significativo sulla vita dei pazienti e sulla tenuta dei sistemi sanitari

Valorizzare l'innovazione e migliorare l'accesso alle cure: Il ruolo di Aifa

Riconoscimento dell'innovatività

- ➔ inserimento nel fondo dei farmaci innovativi
- ➔ benefici economici
- ➔ inserimento nei Prontuari Regionali

- ✓ Rapido accesso ai medicinali per patologie gravi
- ✓ Evidenza di un rapporto favorevole rischio beneficio

Il valore dell'innovazione

Molti paesi hanno sistemi per valutare il **valore terapeutico aggiunto**, con l'obiettivo di autorizzare di conseguenza i prezzi in modo più accurato.

Table 11. Assessment of added therapeutic value and implications

Country	Assessment / Classification	Implication
Australia	Assessment of the number of QALY gained	Use of CEA or CUA (otherwise CMA) Reasonableness of ICER assessed against threshold
Belgium (CMR)	Class 1: added therapeutic value Class 2: analogous or similar therapeutic value Class 3: generics/copies (same active ingredient)	Class 1 drugs are entitled to negotiate a price above the comparator's price
Canada (PMPRB)	Four classes for new patented products: Breakthrough; Substantial Improvement; Moderate Improvement; Slight or No Improvement	Maximum selling prices are determined by reference to international benchmarking for breakthrough innovations. For other drugs, maximum prices are set by reference to the price of competitors in the Canadian market.
Canada (public drug plans)	Assessment of the number of QALY gained	Use of pharmaco-economics to make decisions.
Denmark	No assessment/classification. Health gains in natural units	
France (HAS)	ASMR I: Major improvement ASMR II: Significant improvement ASMR III: Modest improvement ASMR IV: Minor improvement ASMR V: No improvement	Medicines with ASMR I to III are entitled to a price premium, determined by the manufacturer and benchmarked to foreign prices. Idem for medicines with ASMR IV with limited market potential.
Germany (G-BA)	Considerable additional benefit Significant additional benefit Small additional benefit Additional benefit but not quantifiable No evidence of additional benefit Less benefit than comparator	Medicines with some additional benefit are not clustered in reference price groups and are given a price premium over comparators. The degree of innovation is referred to in the negotiation process.

Country	Assessment / Classification	Implication
Italy⁽¹⁾	Important, Moderate Modest innovation	Price advantages for innovative drugs (no formal rule)
Japan	Innovativeness Usefulness I Usefulness II Paediatric use Marketability I Marketability II	Price premium for each category (over price of comparator): 70-120% 35-60% 5-30% 5-20% 10-20% 5%
Korea	Number of QALY gained	Funding decisions based on cost-effectiveness
Netherlands	Annex 1A: similar therapeutic value Annex 1B: added therapeutic value	Annex 1B drugs are entitled to a price premium (evidence on Pharmacoeconomics and budget impact required)
Norway	Assessment of the number of QALY gained	Use of CEA or CUA Reasonableness of ICER assessed against threshold
Spain	Classification of therapeutic value: Significant Moderate Low No interest	Price premium of 10-20% if a drug has a significant or moderate added therapeutic value
Sweden	Assessment of the number of QALY gained	Price (premium) based on cost-effectiveness ratio
United Kingdom	Assessment of the number of QALY gained	Reasonable additional costs for QALYs gained/ incremental cost effectiveness ratio

Note: (1) Italy announced it will replace this classification in three categories by a score of innovation from September 2013.
Source: Adapted from KCE (2010), completed with country profiles

Il contesto europeo

Le Agenzie regolatorie sono impegnate a collaborare e a cercare possibili soluzioni per promuovere l'innovazione sul territorio europeo.

- The Adaptive Pathway
- New CTs Regulation N. 536/2014
- Compassionate Use Programs
- PRIME



Nuovi approcci per lo sviluppo di farmaci innovativi

REFLECTION PAPER ON METHODOLOGICAL ISSUES IN CONFIRMATORY CLINICAL TRIALS PLANNED WITH AN ADAPTIVE DESIGN

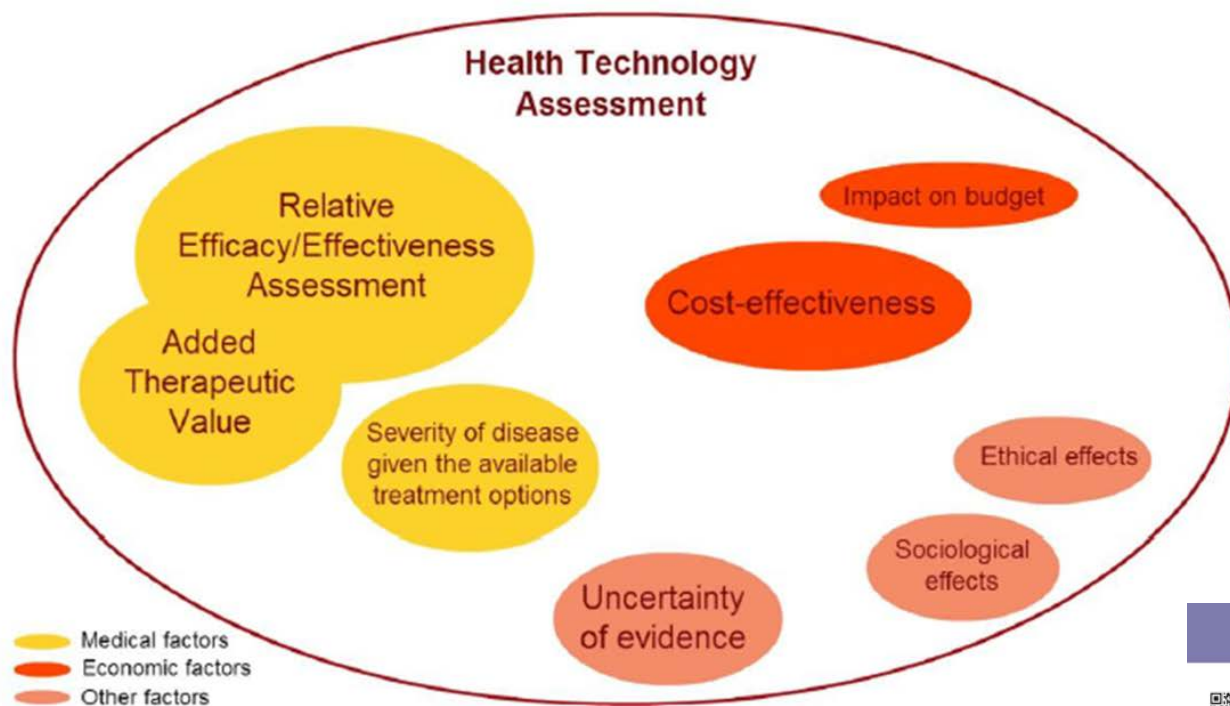
- In some instances studies can be planned with a so-called **adaptive design**, involving design modifications based on the results of an interim analysis.
- Such a design has the potential to speed up the process of drug development or can be used to allocate resources more efficiently without lowering scientific and regulatory standards.
- Adaptive designs would be best utilised as a tool for planning clinical trials in areas where it is necessary to cope with difficult experimental situations.



PRIME & Early Access

- PRIME (PRiority Medicines) è un progetto EMA per supportare lo sviluppo di medicinali che hanno come target “*unmet medical need*”.
- PRIME punta a migliorare i disegni degli studi clinici in modo che i dati generati siano idonei alla valutazione per la richiesta di AIC.
- Il dialogo precoce e gli *scientific advice* assicurano che i pazienti partecipino solo a sperimentazioni finalizzate all’ottenimento AIC, ottimizzando l’utilizzo delle risorse.

Criteri usati per la valutazione dei farmaci



Elenco dei farmaci innovativi- AIFA

Elenco dei farmaci innovativi aggiornato al 21 Dicembre 2016.doc



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Area Strategia ed Economia del Farmaco

Settore HTA ed economia del farmaco

Lista dei farmaci innovativi ai sensi dell'art.1 comma 1 e 2 dell'accordo Stato Regioni del 18 novembre 2010 (Rep.Atti n.197/csr).

Principi Attivi con parere sull'innovatività da parte della Commissione Tecnico Scientifica dell'Aifa in corso di validità - 36 mesi dalla data di pubblicazione in G.U. (data di efficacia del provvedimento).

La Commissione Consultiva Tecnico - Scientifica (CTS) dell'Aifa, nella seduta del 5, 6 e 7 giugno 2013, ha ritenuto necessario aggiornare la lista dei farmaci Innovativi e, in analogia con quanto previsto dall'art 5 della legge 222/2007 e successive modificazioni, stabilire la permanenza massima dei farmaci nella lista in 36 mesi dal momento della pubblicazione in G.U. del provvedimento (data di efficacia) di definizione del prezzo e della rimborsabilità. Ciò premesso, non esclude una più rapida estromissione dall'elenco in caso di evidenze negative su sicurezza e/o efficacia del farmaco. La CTS intende, altresì, rivalutare in modo completo i criteri per la definizione d'innovatività, anche alla luce della prossima entrata in uso del nuovo algoritmo, coinvolgendo nella discussione tutti gli attori interessati. Nelle riunioni straordinarie del 12/01/2015 e del 03/03/2015, la CTS ha rimodulato la definizione di innovazione in innovatività e innovatività potenziale, entrambe riferite esclusivamente alla ricaduta in ambito clinico.

Dati aggiornati al: 21/12/2016

Elenco in base all'Art.1 comma 1

Atc4 livello	Farmaco	Principio attivo	Classe	Innovazione Terapeutica	Data parere CTS	Data G.U. (data efficacia)	Data scadenza requisito
L01XC	ADCETRIS	Brentuximab vedotin	H	Innovatività Potenziale	02/12/2013	08/07/2014	07/07/2017
L01XC	PERJETA	Pertuzumab	H	Innovatività Importante	02/12/2013	08/07/2014	07/07/2017
L04AX	REVLIMID	Lenalidomide	H	Innovatività Potenziale	13/02/2014	30/09/2014	29/09/2017
J05AX	TIVICAY	Dolutegravir	H	Innovatività Potenziale	10/03/2014	02/11/2014	01/11/2017
J04AK	SIRTURO	Bedaquilina	H	Innovatività Potenziale	11/03/2014	01/10/2014	30/09/2017
L01XC	KADCYLA	Trastuzumab emtansine	H	Innovatività Potenziale	07/04/2014	11/10/2014	10/10/2017
L01CD	ABRAXANE	Nab paclitaxel	H	Innovatività Importante	07/04/2014	21/02/2015	20/02/2018
V10XX	XOFIGO	Radio ra 223 cloruro	H	Innovatività Potenziale	13/05/2014	11/06/2015	10/06/2018
J05AX	SOVALDI	Sofosbuvir	A	Innovatività Importante	15/05/2014	20/12/2014	19/12/2017
L01XE	XALKORI	Crizotinib	H	Innovatività Potenziale	09/06/2014	11/04/2015	10/04/2018
J05AE	OLYSIO	Simeprevir	A	Innovatività Potenziale	10/11/2014	24/02/2015	23/02/2018
J05AX	VIEKIRAX	Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir	A	Innovatività Importante	21/01/2015	24/05/2015	23/05/2018
J05AX	EXVIERA	Dasabuvir	A	Innovatività Importante	21/01/2015	24/05/2015	23/05/2018
J05AX	DAKLINZA	Daclatasvir	A	Innovatività	16/02/2015	05/05/2015	04/05/2018
R07AX	KALYDECO	Ivacaftor	A	Innovatività	16/02/2015	05/05/2015	04/05/2018
J05AX	HARVONI	Ledipasvir + sofosbuvir	A	Innovatività	24/03/2015	14/05/2015	13/05/2018
L01XX	ZYDELIG	Idelalisib	H	Innovatività	18/02/2015	11/09/2015	10/09/2018
L04AX	IMNOVID	Pomalidomide	H	Innovatività	18/02/2015	20/08/2015	19/08/2018
L01XE	IMBRUVICA	Ibrutinib	H	Innovatività	13/07/2015	05/01/2016	04/01/2019
L01XC	OPDIVO	Nivolumab	H	Innovatività	14/09/2015	25/03/2016	24/03/2019
L01XC	KEYTRUDA	Pembrolizumab	H	Innovatività	13/10/2015	11/05/2016	10/05/2019
N.A.	STRIMVELIS	Cellule autologhe CD34+	H	Innovatività	04/05/2016	16/08/2016	15/08/2019

IMMUNOTERAPICI

Innovatività e sostenibilità

AIFA ha definito i criteri per la classificazione di:

- **farmaci innovativi e a innovatività condizionata**
- **farmaci oncologici innovativi.**

Il requisito di innovatività potrà valere per un massimo di **36 mesi**.

400. A decorrere dal 1° gennaio 2017, nello stato di previsione del Ministero della salute è istituito un Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi, con una dotazione di **500 milioni di euro annui**.

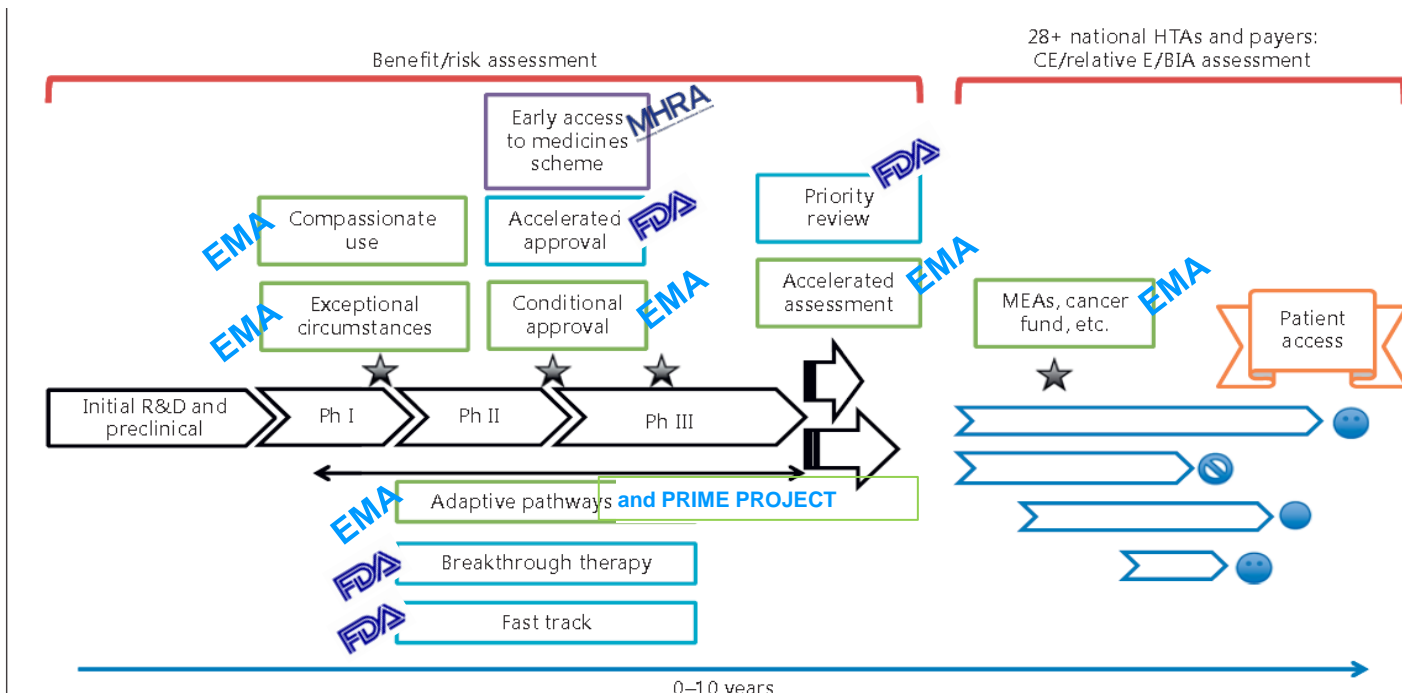
401. A decorrere dal 1° gennaio 2017, nello stato di previsione del Ministero della salute è istituito un Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali oncologici innovativi, con una dotazione di **500 milioni di euro annui**.

Innovatività

- Per il SSN ha interesse l'innovatività legata al **valore terapeutico aggiunto** (inteso come entità del beneficio clinico rispetto alle alternative disponibili) **nel trattamento di una patologia grave** (intesa come una malattia ad esito potenzialmente mortale, oppure che induca ospedalizzazioni ripetute, o che ponga il paziente in pericolo di vita o che causi disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita).
- ✓ **bisogno terapeutico**
- ✓ **valore terapeutico aggiunto**
- ✓ **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 **importante**
- Innovatività terapeutica **potenziale o condizionata**



Processi di approvazione dei farmaci: canali di accesso all'innovazione



D.M. 8 maggio 2003

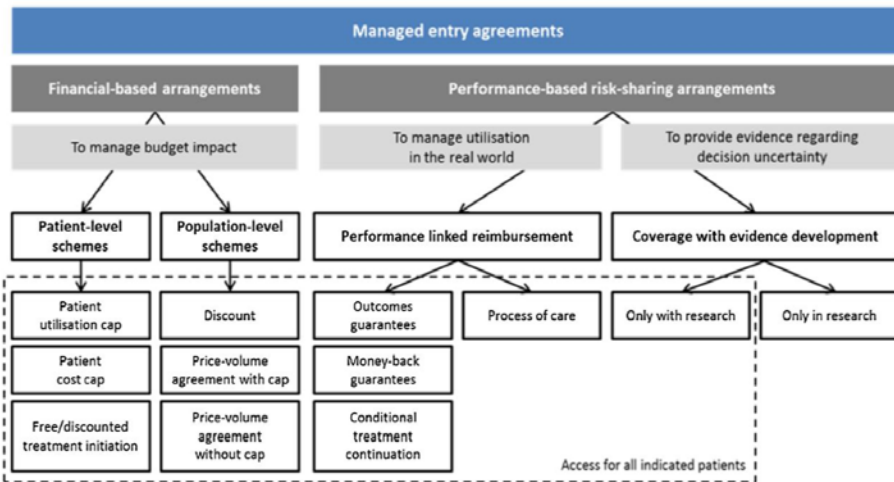
Legge 648/1996

Legge 326/2003 fondo AIFA



Managed Entry Agreements (MEAs)

- Per accelerare l'accesso ai medicinali dopo l'approvazione;
- Per evitare l'esclusione dal rimborso di medicinali potenzialmente utili;
- Per raccogliere i dati sull'uso nella pratica clinica;
- Per ottimizzare l'allocazione delle risorse e la sostenibilità del sistema.



Adapted from Garrison et al. (2013) – ISPOR taxonomy

Figure 1 A taxonomy of managed entry agreements (MEAs).

Klemp, et al., 2011

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	OPDIVO (nivolumab) - NSCLC
O	Campo obbligatorio	
<p><i>OPDIVO è indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti</i></p> <p>Tutti i prescrittori di OPDIVO devono familiarizzare con le Informazioni per il Medico e le Linee Guida per la Gestione. Il prescrittore deve discutere con il paziente i rischi associati alla terapia con OPDIVO. Ad ogni prescrizione, deve essere consegnata al paziente la Scheda di Allerta per il Paziente.</p>		
1- Scheda Registrazione paziente (RP)		
E	Età	≥18

2- Scheda Eleggibilità e Dati		E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	Opdivo (nivolumab) RCC
		O	Campo obbligatorio	
<p><i>OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti.</i></p> <p>Tutti i prescrittori di OPDIVO devono familiarizzare con le Informazioni per il Medico e le Linee Guida per la Gestione. Il prescrittore deve discutere con il paziente i rischi associati alla terapia con OPDIVO. Ad ogni prescrizione, deve essere consegnata al paziente la Scheda di Allerta per il Paziente.</p>				
1- Scheda Registrazione paziente (RP)				
E	Età (anni)	≥18		
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)				
Caratteristiche della malattia				
O	Diagnosi	Carcinoma a cellule renali avanzato		
O	Tipo istologico	Carcinoma a cellule renali con almeno una componente a cellule chiare Carcinoma a cellule renali non a cellule chiare		
O	Stato di malattia	Stadio III non operabile Stadio IV metastatico		
O	Se selezionato Stadio IV metastatico, indicare sedi di malattia	Biene Linfonodi Fegato Polmone Osso Encefalo Altro: specificare		
O	Valutazione dello status di PD-L1 effettuato	Sì No Non quantificabile		
O	Se selezionato Sì, indicare il livello di espressione	<1% ≥1% e <5% ≥5% e <10% ≥10%		

Qual è il prezzo ragionevole di un nuovo farmaco?

VIEWPOINT

Payer and Policy Maker Steps to Support Value-Based Pricing for Drugs

Peter B. Bach, MD
Health Outcomes
Research Group,
Memorial Sloan
Kettering Cancer
Center, New York,
New York.

**Steven D. Pearson,
MD, MSc**
Institute for Clinical and
Economic Review,
Boston, Massachusetts.

Prescription drugs is the only major category of health care services for which the producer is able to exercise relatively unrestrained pricing power. By law, drug manufacturers can set the price that Medicare and Medicaid programs pay for new drugs, and they also benefit from significant negotiating advantages over private insurers, who are required to cover most new drugs and are unable to obtain significant price concessions from manufacturers, particularly for drugs that offer some clinical advantage or use alternative mechanisms of action compared with available treatment options. As a result, drug prices in the United States are generally 2 to 6 times higher than prices

B-cell acute lymphoblastic leukemia that is Philadelphia chromosome negative), at \$65 000 per month of treatment, costs 5 times as much as its value supports, but bendamustine HCL (approved for treatment of chronic lymphocytic leukemia), at \$7725 per month, costs 60% less than its DrugAbacus price.⁹

Now that value-based prices can be determined for drugs, insurers and policy makers can consider steps toward a value-driven pricing system (Table) that does not require Medicare negotiation, price setting, or mandates. What will be needed, however, is a shift toward providing an array of incentives to bolster the business case

JAMA December 15, 2015 Volume 314, Number 23

Will drug companies' price-transparency efforts fall short?



In January, 2017, Merck and Co disclosed its aggregate drug price increases since 2010 in an annual Corporate Responsibility Report and has pledged to update those figures each year. Despite headlines and widespread outrage about massive price hikes in the industry in recent years, Merck's

Care Taskforce. "I am sceptical that it will be so obvious as to make the high prices rational and understandable."

"Every new drug appears to cost more than the last; prices rise even when competitors appear, when the market size expands, when drugs work less well than hoped," said Peter Bach (Memorial

Unless firms specify to whom and why they offer rebates and discounts, "you're not being transparent, in my mind," Kinch said.

According to the figures from the Merck & Co report, after rebates, discounts, and returns to insurers and other payers, the average net annual

The path forward with drug companies, "as with any other for-profit company, is to correlate the price of the product, drugs in this case, to the value it brings to patients, the health-care system, and society", said Bach.

Il giusto prezzo

La questione morale nell'assistenza sanitaria: la politica dei prezzi dei farmaci tra etica e legge di mercato



14/09/2015

Il dibattito internazionale intorno alla questione dell'arrivo sul mercato di nuovi farmaci specialistici sempre più costosi, con le implicazioni etiche e morali che ne derivano per le istituzioni sanitarie così come per le aziende produttrici, si fa sempre più intenso e interessante. Ne è un esempio un [editoriale](#) di Uwe E. Reinhardt, professore di economia sanitaria, sistemi sanitari comparati, microeconomia e gestione finanziaria alla Princeton University, recentemente apparso su JAMA Forum.

JAMA Forum: Probing our Moral Values in Health Care: the Pricing of Specialty Drugs

BY NEWS@JAMA on AUGUST 11, 2015



A to Z Index Search

People - Calendar - myHarvardChan - Email - News

News

News Home

Press Releases

Features

[Home](#) > [News](#) > [In the News](#) > Poll: Most Americans support government action to keep drug prices down

Poll: Most Americans support government action to keep drug prices down

Etica e morale: assistenza sanitaria

EFPIA

EFPIA response to Reuters article "Industry weighs radical shake up of European Drug Pricing"

EFPIA notes today's article published by Reuters, entitled: "Industry weighs radical shake up of European Drug pricing". As an industry, we acknowledge the affordability challenges faced by healthcare systems, under pressure from rising healthcare demand. Our industry wants to be part of the solution in making medicines more accessible and healthcare more sustainable.

Adottare un modello di definizione del prezzo basato sugli *outcomes* prodotti e sul valore generato in termini di salute effettiva, piuttosto che sulla monetizzazione degli investimenti in ricerca e sviluppo e sui volumi di vendita dei medicinali.



Agenscia Italiana del Farmaco

AIFA

Il valore del farmaco considerato non come silos, ma elemento integrato nel sistema sanità

Costo di un
nuovo
antibiotico
ospedaliero



dimissione precoce
dall'ambito ospedaliero,
riducendo la durata di
degenza (DRG)

minore esposizione
all'ambiente nosocomiale,
con diminuzione del rischio
di contrarre infezioni

abbattimento dei costi
diretti ed indiretti con una
dimissione precoce e del
rischio di successive
nuove ospedalizzazioni



Aderenza alla terapia e costi

- Un farmaco può offrire il suo massimo beneficio clinico sia in termini di efficacia sia di sicurezza solo in caso di aderenza da parte del paziente al trattamento.
- La scarsa aderenza alle prescrizioni è associata a un aumento degli interventi di assistenza sanitaria, della morbilità e della mortalità. Le riospedalizzazioni conseguenti la mancata aderenza ad un trattamento hanno un forte impatto socio-economico. Oltre ai costi delle ospedalizzazioni esiste la difficoltà nel reinserimento lavorativo del paziente e il conseguente peggioramento della qualità dei rapporti sociali e della qualità di vita.

[J Public Health Res](#), 2016 Dec 21;5(3):762. doi: 10.4081/jphr.2016.762. eCollection 2016.

Intentional and Unintentional Medication Non-Adherence in Hypertension: The Role of Health Literacy, Empowerment and Medication Beliefs.

[Náfrádi L¹](#), [Galimberti E¹](#), [Nakamoto K¹](#), [Schulz PJ¹](#).

[J Affect Disord](#), 2010 Dec;127(1-3):77-83. doi: 10.1016/j.jad.2010.05.021. Epub 2010 Jun 25.

Poor adherence to treatment associated with a high recurrence in a bipolar disorder outpatient sample.

[Gutiérrez-Rojas L¹](#), [Jurado D](#), [Martínez-Ortega JM](#), [Gurpegui M](#).

[Int J Clin Pharm](#), 2017 Feb;39(1):45-51. doi: 10.1007/s11096-016-0375-5. Epub 2016 Nov 23.

The relationship between patients' knowledge of diabetes therapeutic goals and self-management behaviour, including adherence.

[Waheedi M¹](#), [Awad A²](#), [Hatoum HT³](#), [Enlund H⁴](#).

[Patient Educ Couns](#), 2016 May;99(5):706-17. doi: 10.1016/j.pec.2015.11.004. Epub 2015 Nov 14.

The necessity-concerns framework predicts adherence to medication in multiple illness conditions: A meta-analysis.

[Foot H¹](#), [La Caze A²](#), [Gujral G²](#), [Cottrell N²](#).

Quali strategie?

- ✓ programmi di auto-monitoraggio e auto-gestione;
- ✓ regimi semplificati di dosaggio;
- ✓ coinvolgimento diretto nella informazione al paziente, di tutti gli attori coinvolti nella risposta al bisogno salute.

La nuova era della terapia dell'epatite C

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIALS



A New Era of Hepatitis C Therapy Begins

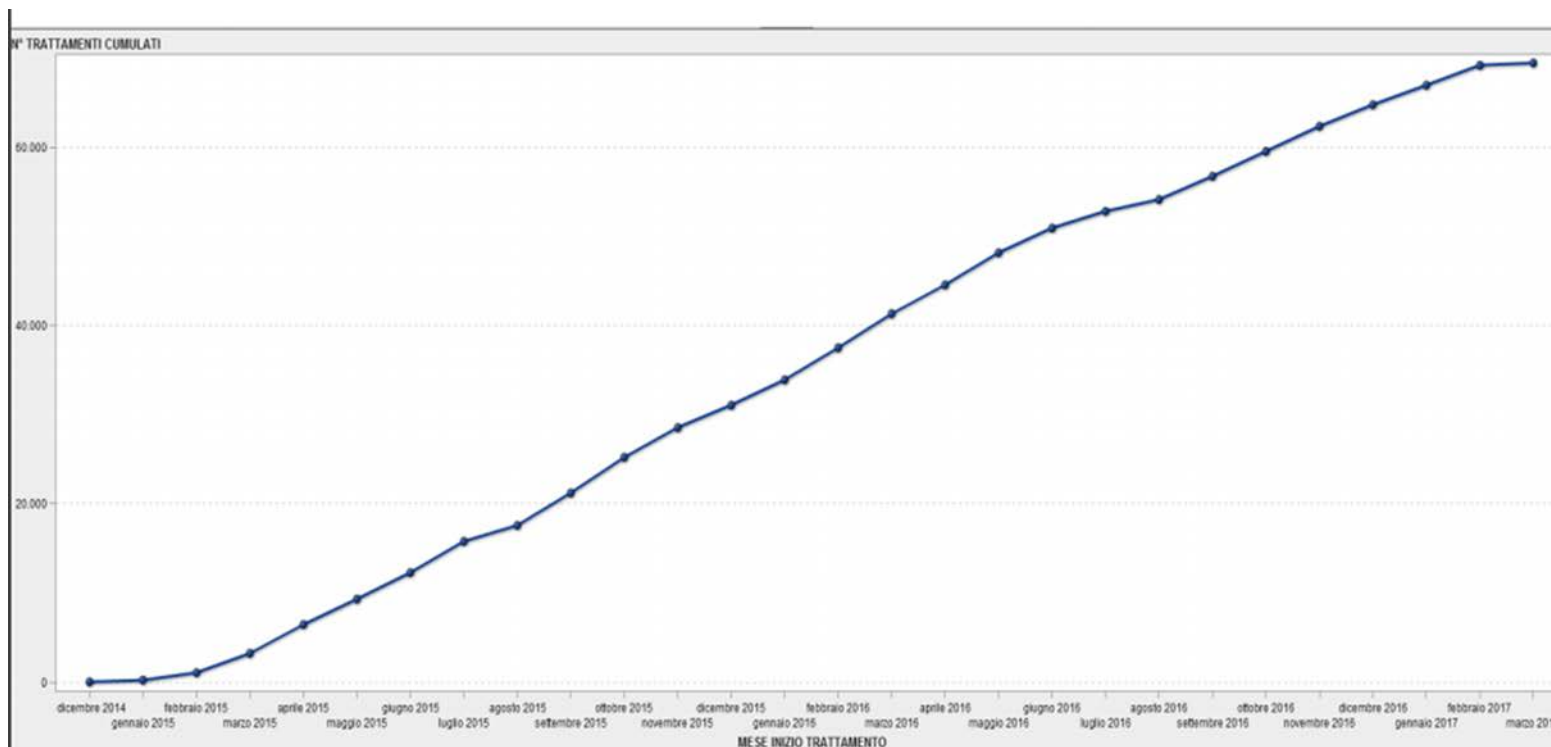
Donald M. Jensen, M.D.

A new era of therapy for hepatitis C virus (HCV) infection is dawning with the development of two effective HCV protease inhibitors, boceprevir and telaprevir. In this issue of the *Journal*, the results of two phase 3 trials involving boceprevir, in combination with peginterferon and ribavirin, are presented: the SPRINT-2 (Serine Protease Inhibitor Therapy 2) trial (ClinicalTrials.gov number, NCT00705432), by Poordad and colleagues,¹ and HCV RESPOND-2 (Retreatment with HCV Serine Protease Inhibitor Boceprevir and PegIntron/Rebetol 2; NCT00708500), by Bacon and colleagues.² Both studies focused on patients in-

phase before boceprevir (or placebo) was added. There were three treatment groups. The first received a standard regimen of peginterferon and ribavirin for 44 weeks after the lead-in period (control). The second received response-guided triple therapy consisting of boceprevir plus peginterferon-ribavirin for 24 weeks, after which patients with undetectable HCV RNA levels between weeks 8 and 24 after the lead-in period could stop all treatment. The third received fixed-duration triple therapy for 44 weeks after the lead-in period. In both nonblack and black cohorts, the use of boceprevir achieved a substan-

Trend cumulativo dei trattamenti avviati

(aggiornamento del 17 aprile 2017)



73.262 «avviati» sono i trattamenti (solo pazienti eleggibili) con almeno una scheda di Dispensazione farmaco



Agenzia Italiana del Farmaco

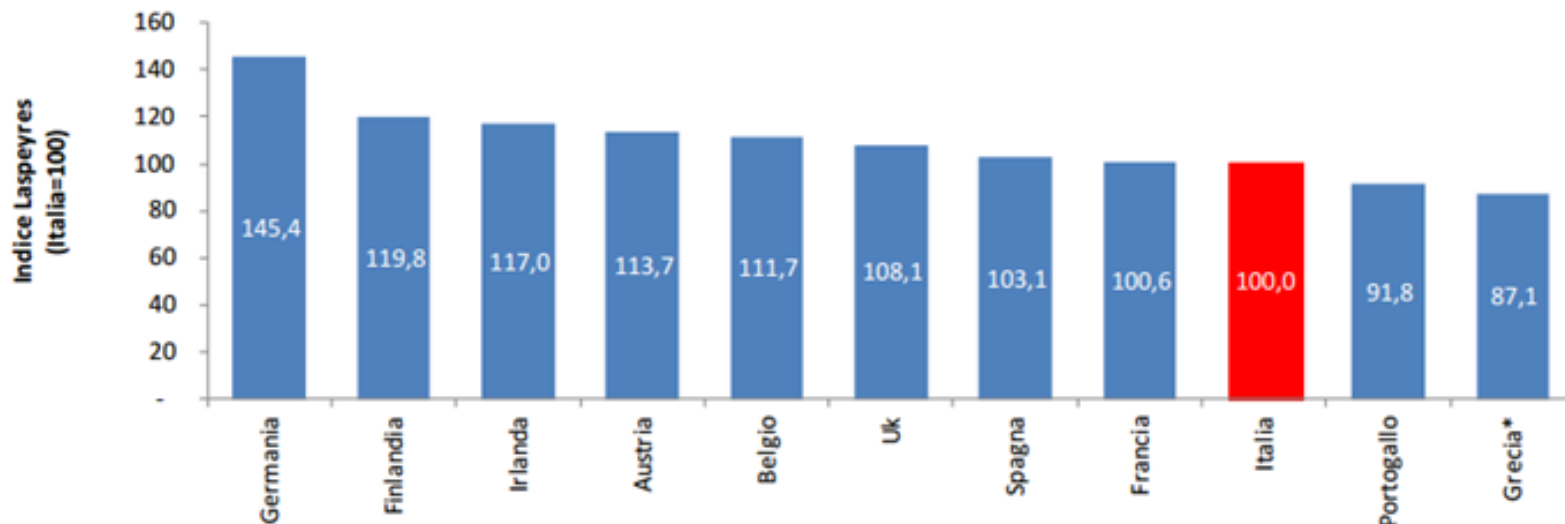
AIFA

Powerful Ideas for Global Access to Medicines

Suerie Moon, M.P.A., Ph.D.

“Terapie non sostenibili e innovazione non adeguata sono diventate questioni globali. Così come i cambiamenti climatici, hanno bisogno di nuove politiche pubbliche e di cooperazione internazionale”

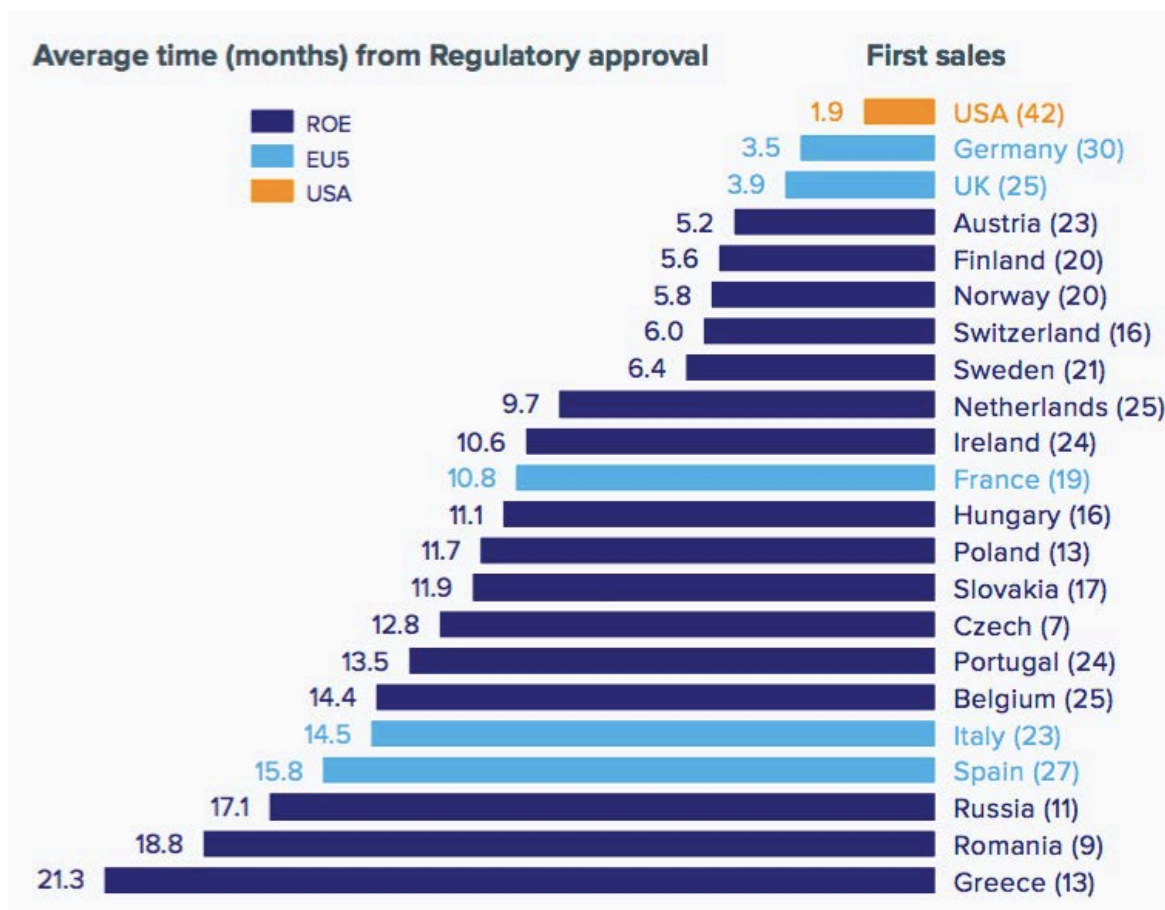
Prezzi dei farmaci in Italia: tra i più bassi in Europa



* non include il dato ospedaliero

Confronto del prezzo dei farmaci nel 2015, nei diversi Paesi europei (indice di Laspeyres applicato ai prezzi a realizzo industria)

Tempi di accesso al mercato dopo l'approvazione

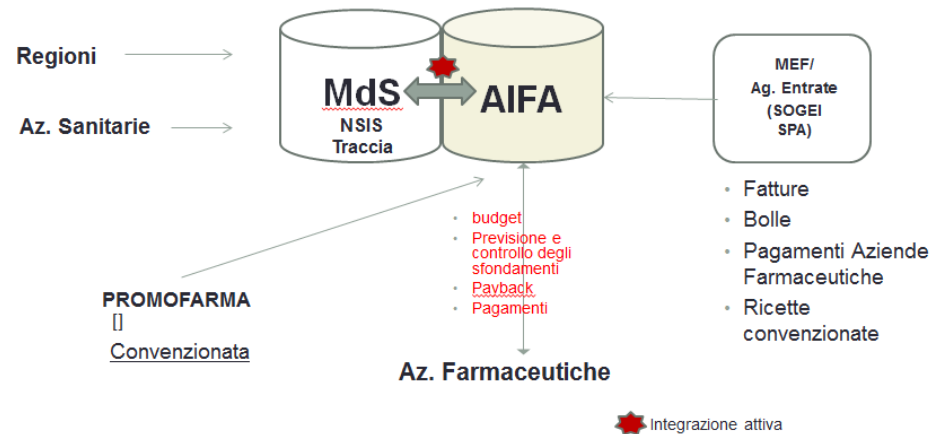


- Conciliare la **promozione della ricerca e la valorizzazione dell'innovazione** con l'**accesso ai nuovi farmaci e la sostenibilità** è una priorità per il nostro SSN.
- AIFA si impegna a fare in modo che ogni paziente riceva la terapia più mirata, basata sui criteri sostenuti dalla Comunità Scientifica internazionale e garantendo che il farmaco sia il più **appropriato**, in termini di rapporto costo-beneficio e in relazione alla patologia:
 - ✓ **Approccio etico**
 - ✓ **Responsabilità sociale**
 - ✓ **Sostenibilità economica del Sistema**
- **Nuova governance del farmaco**, nella consapevolezza dell'impatto della gestione del trattamento farmacologico del malato cronico sull'assistenza sanitaria.



Nuova Governance 2017-2019

Revisione del sistema di controllo e tracciatura della spesa farmaceutica



L'AIFA è in grado di realizzare quanto esposto, ciò è condizionato al decisionismo di tutti gli attori compreso la realizzazione del progetto stesso che è parte fondamentale per il raggiungimento dell'obiettivo prefissato .

Fondamentale coinvolgere tutti gli attori richiesti (Ministero Salute, MEF - Ufficio delle Entrate, SOGEI S.p.A- , MISE, Aziende farmaceutiche)

- ✧ Strategia organizzativa;
- ✧ Pianificazione delle attività;
- ✧ Analisi/validazione delle informazioni;
- ✧ Analisi/sviluppo delle modalità di integrazione dei sistemi.

Il futuro:

L'utile ed il funzionale per garantire risposte concrete ai bisogni dei pazienti

"Intelligence is the ability to adapt to change"

"Ricordatevi di guardare le stelle e non i vostri piedi...Per quanto difficile possa essere la vita, c'è sempre qualcosa che è possibile fare, e in cui si può riuscire."

Stephen Hawking

