



I nuovi farmaci: una sfida per la sostenibilità dei sistemi sanitari

11° Forum Nazionale PHARMA
24 Maggio 2018, Stresa

Mario Melazzini

m.melazzini@aifa.gov.it

[@mmelazzini](#)

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.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

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**.

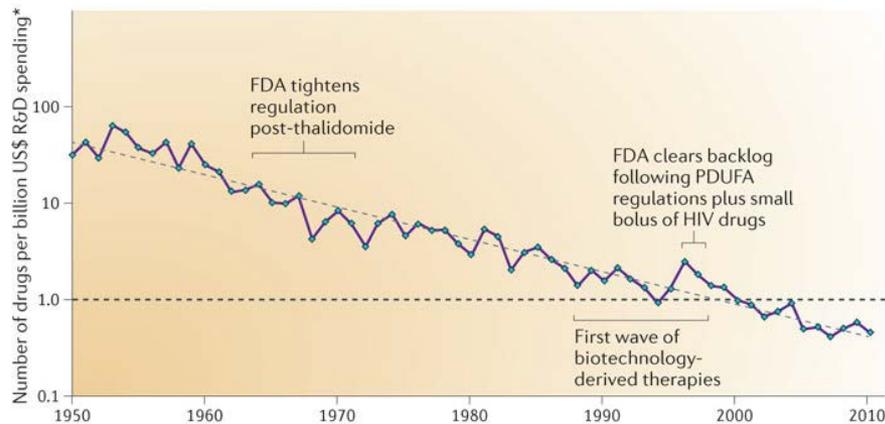
AIFA: tutela della Salute attraverso i farmaci; garantire unitarietà ed omogenità del sistema farmaceutico; favorire l'equilibrio economico della spesa farmaceutica

L. 24 novembre 2003, n. 326 "Conversione in legge, DL 30 settembre 2003, n. 269"
Art. 48 comma 5 c) provvedere entro il 30 settembre di ogni anno, o semestralmente nel caso di sfondamenti del tetto di spesa di cui al comma 1, a redigere l'elenco dei farmaci rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale, sulla base dei criteri di costo e di efficacia in modo da assicurare, su base annua, il rispetto dei livelli di spesa programmata nei vigenti documenti contabili di finanza pubblica, nonché, in particolare, il rispetto dei livelli di spesa definiti nell'Accordo tra Governo, regioni e province autonome di Trento e Bolzano

- **Invecchiamento della popolazione**
- **Aumento delle patologie cronico degenerative**
- **Comorbidità**
- **Disomogeneità regionale**
- **Risparmio forzoso** per bilanci pubblici vincolati a **tetti di spesa;**
- **Sviluppo delle conoscenze** scientifiche e tecnologiche;
- **Relazione** tra sistema sanitario, sociale e sviluppo socio economico;
- **Sostenibilità** della spesa farmaceutica;
- **Garanzia** per i pazienti di un **accesso rapido ai nuovi farmaci, garantendo** e la **sostenibilità economica e la “governance”** del sistema in un contesto caratterizzato da nuovi farmaci ad alto costo.

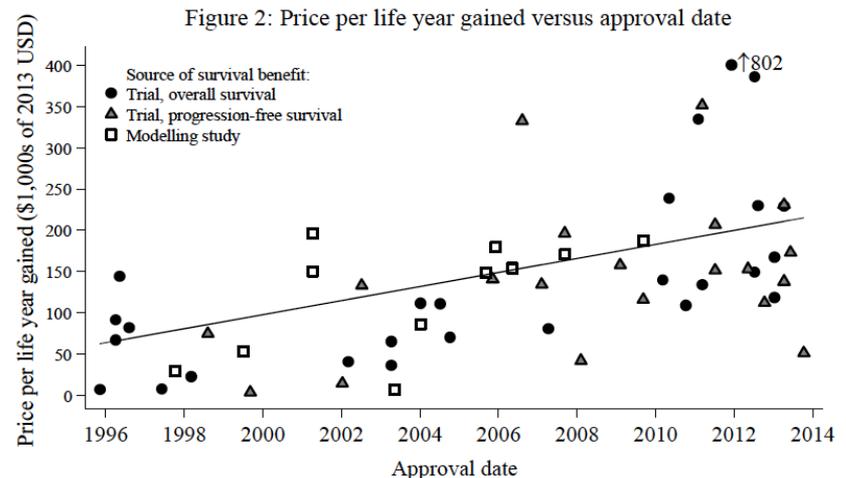
Ragioni dell'incremento del prezzo:

- 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



[Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency,](#)

Jack W. Scannell, *Nature Reviews Drug Discovery* 11, 191-200 (March 2012)



[Pricing in the market for anticancer drugs](#)

David H Howard, et al., *NBER Working Paper* 1 No. 20867, January 2015



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Accelerated Approval and Expensive Drugs — A Challenging Combination

Walid F. Gellad, M.D., M.P.H., and Aaron S. Kesselheim, M.D., J.D., M.P.H.

Selected Drugs That Have Received Accelerated Approval since 2011 and Their Listed Cost.*

Approval Year	Drug (Brand Name)	Initial Indication	Surrogate Measure Used for Approval	Current Cost (\$/mo)
2011	Crizotinib (Xalkori)	Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer	Overall response rate based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	14,353
2012	Bedaquiline (Sirturo)	In combination therapy for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis	Time to sputum culture conversion	6,000
2013	Pomalidomide (Pomalyst)	Multiple myeloma that has progressed despite receipt of two prior therapies	Overall response rate, based on European Group for Blood and Marrow Transplant criteria	14,165
2014	Blinatumomab (Blinicyto)	Philadelphia chromosome-negative relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia	Complete remission or complete remission with partial hematologic recovery rate	56,262
2014	Pembrolizumab (Keytruda)	Unresectable or metastatic melanoma with disease progression	Overall response rate based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	9,252
2014	Ceritinib (Zykadia)	ALK-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer with disease progression or intolerance to crizotinib	Overall response rate based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	14,628
2015	Panobinostat (Farydak)	Multiple myeloma that has progressed despite receipt of two prior therapies	Progression-free survival based on European Group for Blood and Marrow Transplant criteria	10,625
2015	Palbociclib (Ibrance)	Postmenopausal women with metastatic estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer	Progression-free survival based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	11,224
2016	Eteplirsen (Exondys 51)	Duchenne's muscular dystrophy in patients with confirmed mutation amenable to exon 51 skipping	Increase in dystrophin in skeletal muscle	57,600

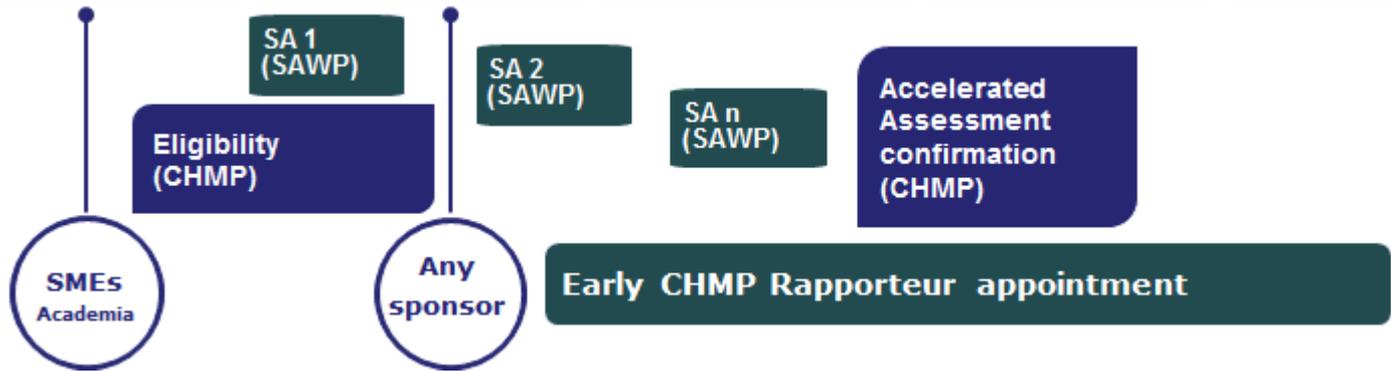
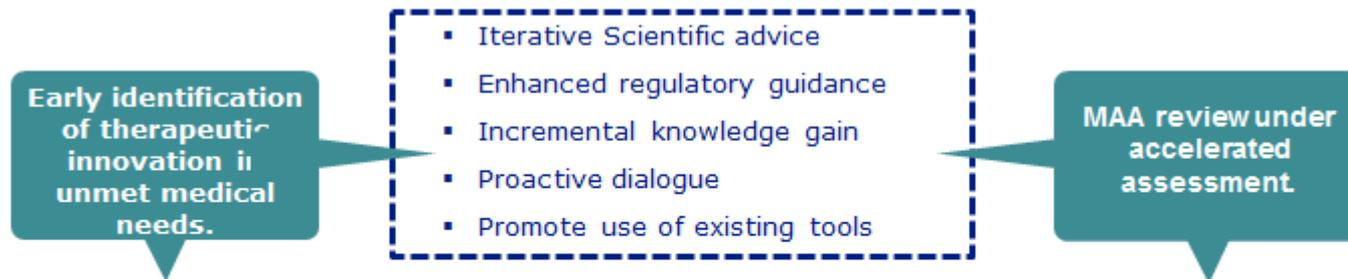
Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval

Vinay Prasad, MD, MPH; Sham Mailankody, MBBS

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

➤ Procedura Centralizzata
 ➤ Strumenti di rapido accesso al farmaco:
PRIME & Early Access



Legge n.222/2007 e n.135/2012



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

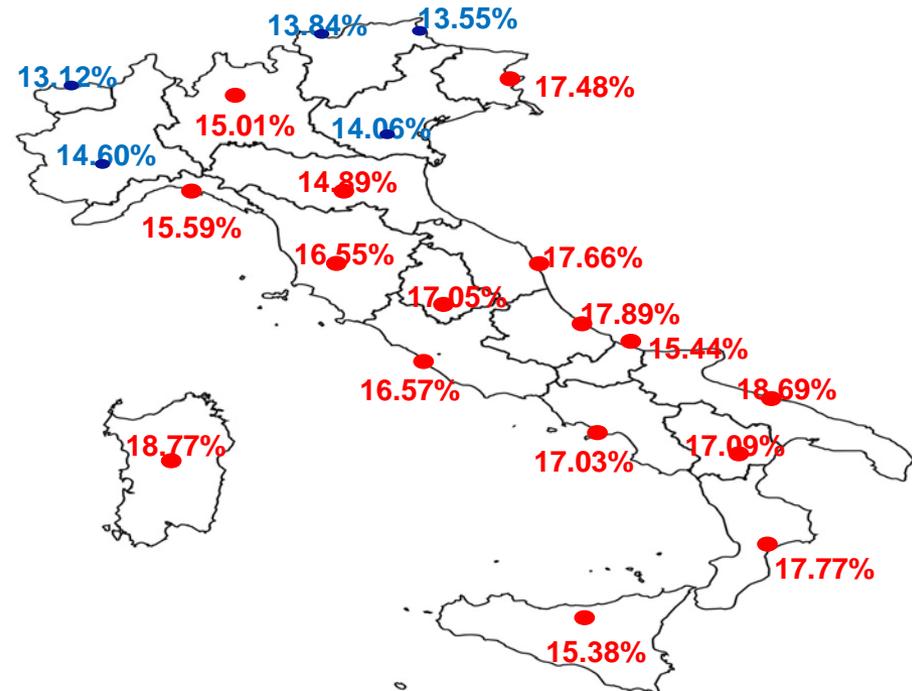
	A	B=A*7,96%	C	D	E	F	G=C-D+E-F	H=G-B	I=G/A*100
Regione	FSN gen-nov 2017	Tetto 7,96%	Spesa netta DCR [^]	Payback 1,83%	Ticket fisso per ricetta	Payback ^{^^}	Spesa convenzionata	Scostamento assoluto (#)	Inc.% su FSR
ABRUZZO	2.253.983.663	179.417.100	206.512.739	4.138.811	7.605.234	4.361.023	205.618.139	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%)

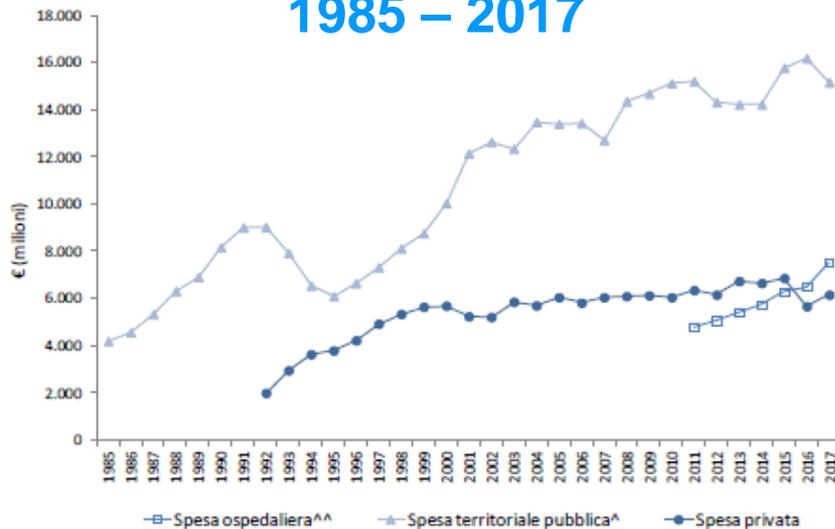
Regione	A FSN gen-nov 2017	B Tetto 6,89%	C Spesa tracciabilità* (Solo A e H – colonne B e C tab.12)	D Payback**	E Spesa coperta dal fondo Farmaci innovativi non oncologici***(#)	F Spesa coperta dal fondo Farmaci innovativi oncologici***(#)	G=C-D-E-F Spesa Acquisti diretti (#)	H=G-B Scostamento assoluto (#)	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**

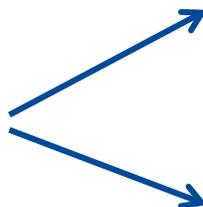


*Public spending on health and long-term care: a new set of projections. OECD
ECONOMIC POLICY PAPERS, NO.6 © OECD 2013*

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

Fondi per i farmaci innovativi oncologici e non oncologici

gennaio-novembre 2017

	A	B	C	D	E=B-C-D	F	G	H	I=E-H	J	K
Regione	Spesa tracciabilità totale^	Spesa tracciabilità (SOLO A e H - Colonne B e C Tab.12)	Spesa tracciabilità Innovativi Non Oncologici^	Spesa tracciabilità Innovativi Oncologici	Spesa tracciabilità A e H farmaci non Innovativi	Payback totale**	Payback Farmaci innovativi	Payback Farmaci non Innovativi	Acquisti diretti farmaci Non Innovativi	Scostamento spesa Innovativi non Oncologici dal fondo	Scostamento spesa Innovativi Oncologici dal fondo innovativi (Cfr. Colonna F Tab.9bis)
PIEMONTE	753.338.093	711.148.420	73.485.276	24.647.640	613.015.505	85.293.328	60.250.673	25.042.655	587.972.850	-33.748.234	-22.335.197
V .D'AOSTA	16.647.714	15.519.651	954.481	500.010	14.065.159	1.511.221	944.394	566.827	13.498.333	10.087	500.010
LOMBARDIA	1.554.904.203	1.481.846.431	203.287.451	51.935.105	1.226.623.874	176.060.501	130.731.880	45.328.621	1.181.295.253	5.318.557	-15.301.910
P.A. BOLZANO	80.092.833	75.186.914	4.398.891	3.657.473	67.130.550	5.128.601	2.473.033	2.655.568	64.474.981	1.925.859	3.657.473
P.A. TRENTO	70.581.174	66.101.648	4.026.240	2.539.569	59.535.839	5.391.603	3.133.820	2.257.783	57.278.056	892.419	2.539.569
VENETO	790.960.432	746.679.317	65.557.250	24.867.686	656.254.381	71.083.768	47.054.099	24.029.668	632.224.712	-21.615.953	-15.251.419
FRIULI V.G.	232.773.313	221.271.078	13.533.273	10.502.793	197.235.011	15.333.535	7.533.569	7.799.966	189.435.045	5.999.704	10.502.793
LIGURIA	309.571.576	294.188.883	26.776.530	12.494.481	254.917.873	29.740.776	20.243.813	9.496.963	245.420.910	-4.568.832	1.392.932
E. ROMAGNA	859.217.185	810.634.132	68.533.002	34.390.832	707.710.298	84.803.435	61.483.622	23.319.813	684.390.485	-30.452.730	-3.111.278
TOSCANA	773.998.239	738.524.514	50.761.009	31.471.118	656.292.387	79.720.952	56.562.032	23.158.920	633.133.467	-27.673.592	9.598.549
UMBRIA	180.920.077	171.383.201	12.692.224	6.319.570	152.371.407	11.803.725	6.831.657	4.972.068	147.399.339	-3.401.607	-2.942.604
MARCHE	311.961.311	289.173.057	17.094.236	11.618.762	260.460.059	22.014.189	13.676.966	8.337.224	252.122.835	-6.093.375	2.108.116
LAZIO	1.018.180.354	976.606.147	76.315.457	38.278.334	862.012.356	99.604.328	65.404.112	34.200.217	827.812.139	-44.645.907	-17.278.918
ABRUZZO	240.375.164	229.921.306	13.732.834	8.402.641	207.785.832	19.872.093	9.709.738	10.162.355	197.623.476	-4.507.577	-128.032
MOLISE	54.709.348	52.767.615	3.383.864	1.606.569	47.777.182	4.967.263	3.435.929	1.531.334	46.245.848	-3.674.387	-2.015.754
CAMPANIA	1.113.155.621	1.065.213.707	142.829.175	38.525.439	883.859.093	159.256.887	128.054.542	31.202.346	852.656.748	-61.629.305	-37.878.499
PUGLIA	832.516.422	799.533.400	74.005.963	26.733.649	698.793.788	93.538.978	66.824.398	26.714.581	672.079.207	-19.267.276	284.808
BASILICATA	116.004.090	108.528.377	9.906.766	3.440.889	95.180.723	8.340.967	5.455.320	2.885.647	92.295.076	145.727	-864.829
CALABRIA	372.530.943	356.526.362	33.454.065	8.299.961	314.772.336	39.041.921	27.485.710	11.556.210	303.216.126	-11.577.377	-9.245.771
SICILIA	810.124.061	775.229.404	74.623.864	22.019.335	678.586.205	82.585.410	58.757.627	23.827.783	654.758.422	-6.464.617	-311.518
SARDEGNA	380.637.571	329.647.255	30.359.876	10.335.733	288.951.646	42.353.113	29.399.269	12.953.844	275.997.802	960.606	10.335.733
ITALIA	10.873.199.725	10.315.630.819	999.711.727	372.587.589	8.943.331.504	1.137.446.597	805.446.204	332.000.393	8.611.331.111	-264.067.810	-85.745.745

Lista farmaci innovativi (aggiornata per il periodo gennaio-novembre 2017)

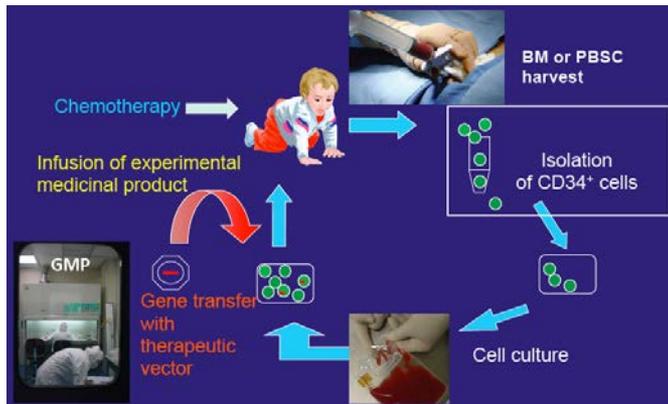
Innovativi non oncologici	Innovativi oncologici
SOVALDI	ABRAXANE
OLYSIO	PERJETA
KALYDECO	ZYDELIG
DAKLINZA	IMBRUVICA
HARVONI	OPDIVO
EXVIERA	KEYTRUDA*
VIEKIRAX	
EPCLUSA	
ZEPATIER	
STRIMVELIS	
SPINRAZA	
MAVIRET	

* Il farmaco KEYTRUDA (AIC 044386023) risulta movimentato dal mese di Luglio 2017.

Con Determina AIFA del 22 maggio 2017, (G. U. n.126 del 01/06/2017) le specialità Sovaldi e Harvoni a partire dal 02/06/2017 sono riclassificati in fascia C pertanto non contribuiscono più alla spesa farmaceutica del SSN; a partire da tale data essi sono inoltre esclusi dal Fondo degli Innovativi.

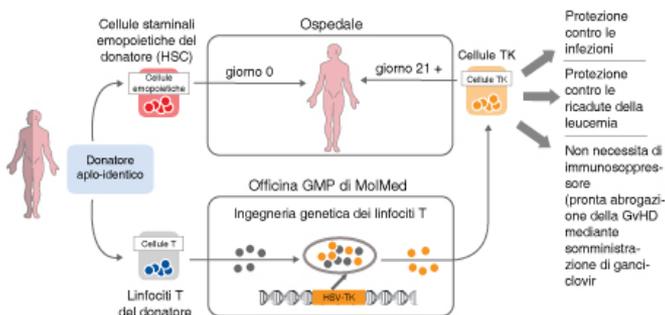
Per il farmaco STRIMVELIS non compaiono dati nel flusso della tracciabilità.

Fonte: *Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale* 30/03/2018



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)



Sources: adapted from Bonini et al., Science 1997; Bonini et al., Nat. Med. 2003; Recchia et al., FMS 2006; Cicci et al., Blood 2007; Cicci, Bonini et al., The Lancet Oncology 2009; Oliveira, Curr Opin Hematol 2012

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)

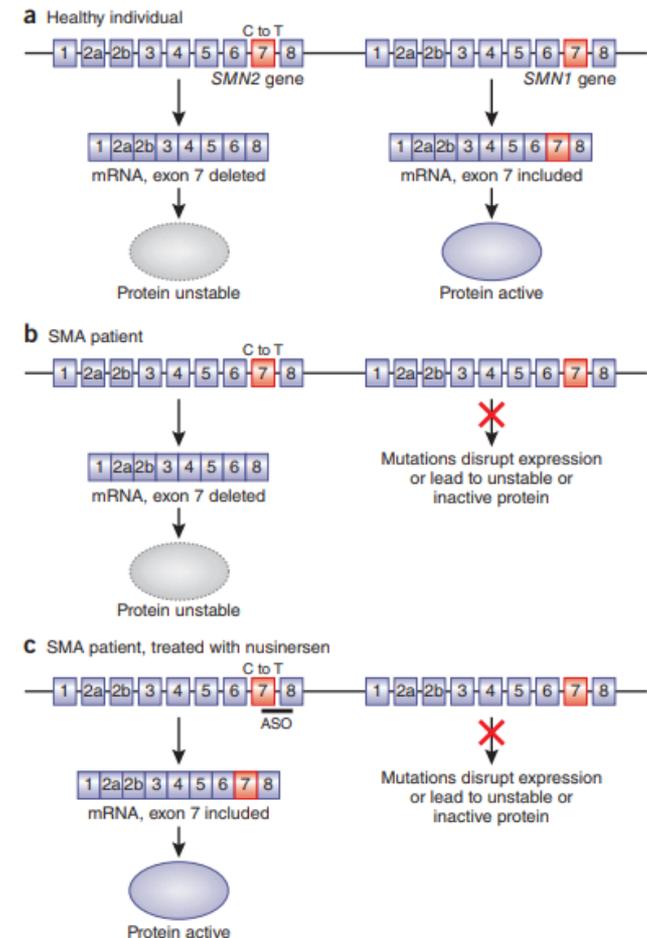
Terapia SMA (atrofia muscolare spinale)

Nusinersen (Spinraza®)

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

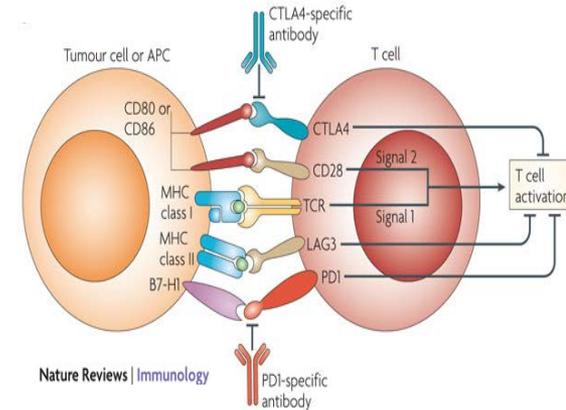
Registri di monitoraggio AIFA (aggiornamento 21 maggio 2018)

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)

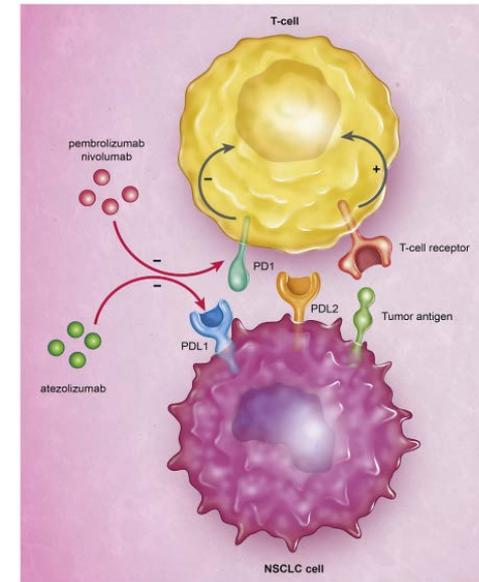


Registri di monitoraggio AIFA (aggiornamento 7 maggio 2018)

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

Pembrolizumab (Keytruda®)

- melanoma avanzato
- carcinoma polmonare non a piccole cellule
- linfoma di Hodgkin classico (cHL)
- carcinoma uroteliale

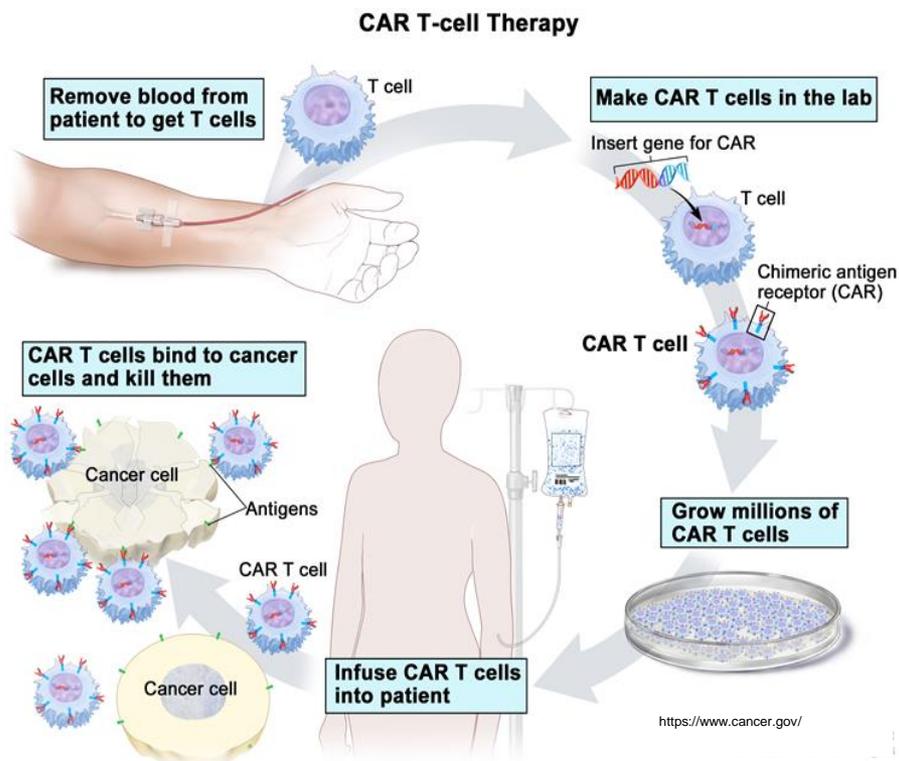


In prima linea per **trattamento del carcinoma polmonare**
(Determina n. 1094/2017 - GU Serie Generale n.145 del 24-06-2017)

Primi trenta principi attivi* a maggiore variazione di spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto primi 9 mesi 2017-2016

ATC	Principio attivo	Spesa pro capite	Δ% 17/16	DDD/1000 ab die	Δ% 17/16
L	secukinumab	0,59	3299,2	0,1	3313,5
L	pembrolizumab	0,55	507,1	0,0	841,8
J	darunavir/cobicistat	0,42	459,1	0,1	461,2
J	dolutegravir/abacavir/lamivudina	0,74	288,6	0,1	284,3
J	vaccino morbillo, parotite, rosolia e varicella	0,60	232,7	0,0	88,8
L	nivolumab	2,05	218,7	0,0	282,4

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

- **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



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. Zeff, 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)

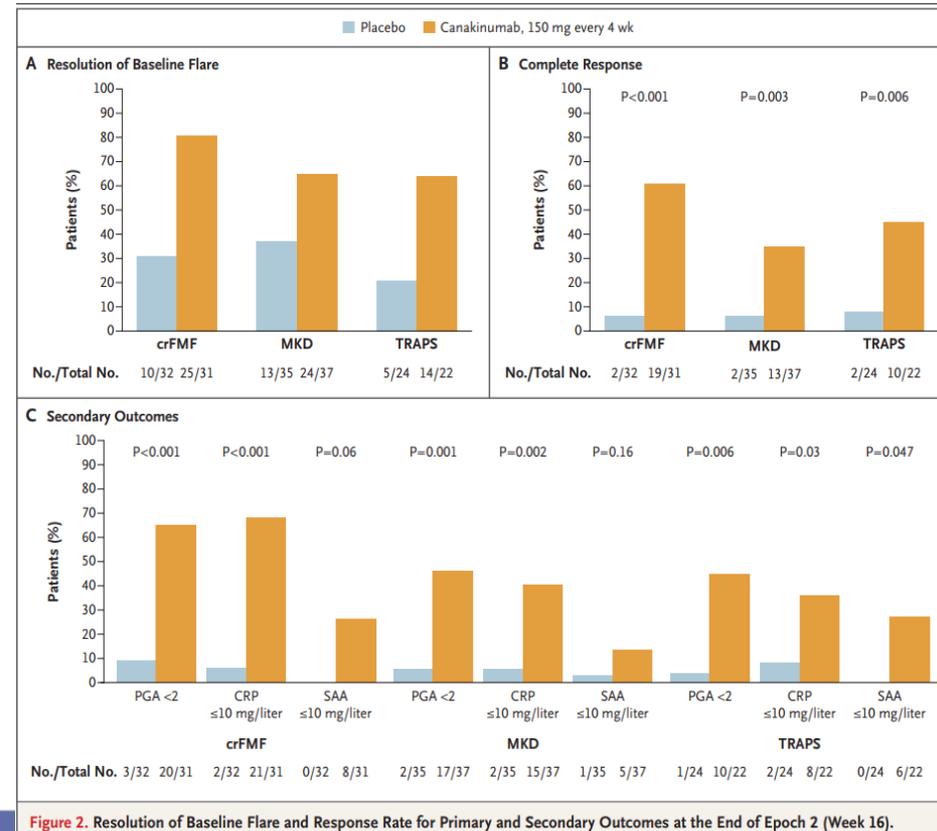


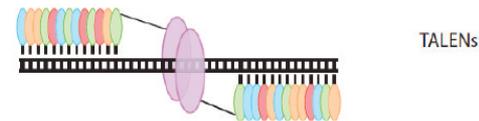
Figure 2. Resolution of Baseline Flare and Response Rate for Primary and Secondary Outcomes at the End of Epoch 2 (Week 16).

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

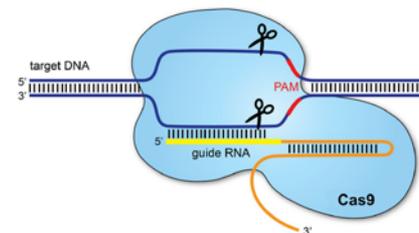
Zinc finger nucleases (ZFNs)



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

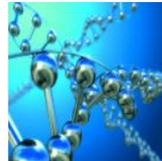
2 trial clinici ongoing che utilizzano la tecnica **TALENs** - China

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



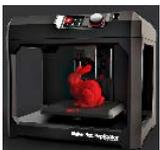
Virtual / Augmented Reality

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



The **NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**
First FDA Approval Agnostic of Cancer Site
— When a Biomarker Defines the Indication

Perspective
 OCTOBER 12, 2017

Steven Lemery, M.D., M.H.S., Patricia Keegan, M.D., and Richard Pazdur, M.D.

Il modello di R&D e MA

Presente	Futuro
Istologia	Biomarker
Popolazione - Biomarker	Farmaco
Farmaco	Indicazione
Indicazione	Indipendente da istologia

SPECIAL ARTICLE

**Association of Reference Pricing
 with Drug Selection and Spending**

James C. Robinson, Ph.D., M.P.H., Christopher M. Whaley, Ph.D.,
 and Timothy T. Brown, Ph.D.

- ❖ 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?

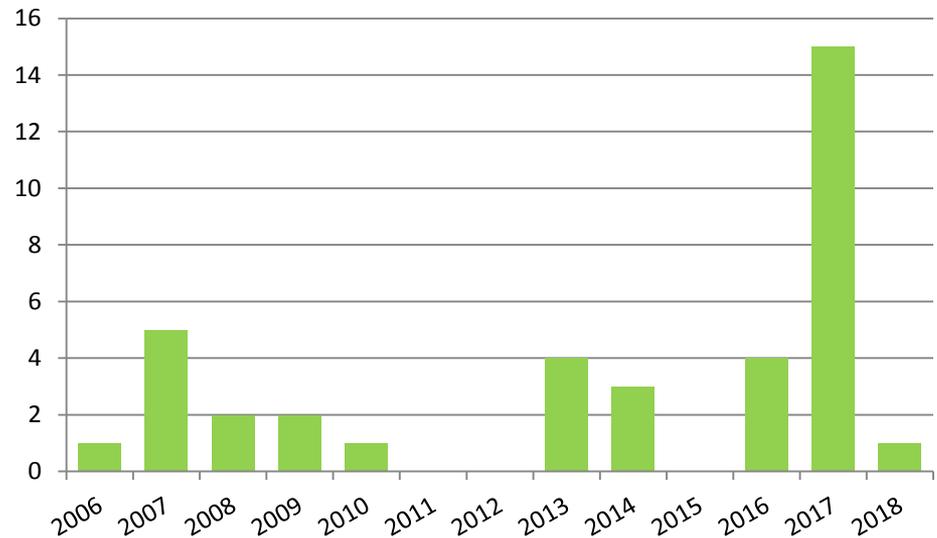
(tetti spesa tot-14,85%-convenzionata 7,96%-acquisti diretti 6,89%)



I Farmaci Biosimilari

- La perdita della copertura brevettuale permette l'entrata sulla scena terapeutica dei farmaci "biosimilari"
- Opzione terapeutica e accesso ai farmaci ad un numero maggiore di pazienti
- Concorrenza del mercato
- Riduzione dei costi sanitari

Biosimilari approvati in Europa 2006 - 2018



➤ 38 Biosimilari autorizzati

➤ 15 sostanze

(aggiornamento 22 marzo 2018)

Determina n. 629/2018 - Gazzetta Ufficiale n.104 del 07 Maggio 2018

In Italia la posizione dell'AIFA chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti generici, o equivalenti.

Pur considerando che la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari.

Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti *naïve* quanto per i pazienti già in cura.

Inoltre, in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto, dall'EMA e dalle Autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale.

Previsione di risparmio (in milioni di €)

PRODOTTO	Flusso Tracciabilità 12 mesi	Fatturato			Previsione risparmio 0,1			Previsione risparmio 0,25			DM Scagioni	Previsione risparmio		
		3 anni	5 anni	10 anni	3 anni	5 anni	10 anni	3 anni	5 anni	10 anni		3 anni	5 anni	10 anni
		adalimumab Humira®	€ 285,0	€ 855	€ 1.425	€ 2.850	€ 85	€ 142	€ 285	€ 214		€ 356	€ 712	0,5
bevacizumab Avastin®	€ 223,0	€ 669	€ 1.115	€ 2.230	€ 67	€ 111	€ 223	€ 167	€ 279	€ 557	0,5	€ 334	€ 557	€ 1.115
trastuzumab Herceptin®	€ 280,1	€ 840	€ 1.400	€ 2.801	€ 84	€ 140	€ 280	€ 210	€ 350	€ 700	0,5	€ 420	€ 700	€ 1.400
pegfilgrastim Neulasta®	€ 27,7	€ 83	€ 138	€ 277	€ 8	€ 14	€ 28	€ 21	€ 35	€ 69	0,32	€ 27	€ 44	€ 89
TOTALE	€ 816	€ 2.447	€ 4.078	€ 8.157	€ 245	€ 408	€ 816	€ 612	€ 1.020	€ 2.039		€ 1.209	€ 2.014	€ 4.029

Impatto di spesa dei farmaci per il diabete

Spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN (confronto primi 9 mesi 2017-2016)

ATC I livello	Sottogruppi	Spesa lorda pro capite	DDD/1000 ab die	Δ% 17-16				Δ% Costo medio DDD
				Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
A-Apparato gastrointestinale e metabolismo		24,57	152,2	2,3	-0,1	0,0	2,2	2,4
	Inibitori della pompa acida	9,92	67,9	-2,2	-1,6	-0,1	-0,5	-0,6
	Vitamina D e analoghi	3,15	12,0	24,5	22,1	0,0	1,0	2,0
	Insuline e analoghi, ad azione rapida	2,89	7,7	1,6	1,3	0,0	0,3	0,3
	Acido aminosalicilico ed analoghi	1,34	4,6	3,5	3,7	0,0	-0,2	-0,2
	Antibiotici	1,13	2,0	1,0	1,1	0,0	-0,1	-0,1
	Biguanidi	1,08	21,1	5,5	2,8	0,0	2,6	2,6
	Altri antiulcera peptica	0,63	4,0	-1,2	-1,6	0,0	0,4	0,4
	Preparati a base di acidi biliari	0,49	2,2	2,7	2,9	0,0	-0,3	-0,3
	Insuline e analoghi, ad azione lunga	0,43	0,6	15,9	18,2	-0,5	2,2	-2,0
	Sulfonamidi, derivati dell'urea	0,43	9,9	0,4	-5,2	0,0	5,9	6,0
	Biguanidi e sulfonamidi in associazione	0,35	2,9	-4,8	-17,5	0,0	15,3	15,3
	Calcio, associazioni con altri farmaci	0,33	4,8	-3,6	-4,5	0,0	0,9	0,9
	Altri ipoglicemizzanti orali	0,30	2,9	-9,8	-10,5	0,0	0,7	0,7
	Associazioni e complessi fra composti di alluminio, calcio e magnesio	0,30	1,8	-0,2	-0,6	0,0	0,5	0,5
	Antagonisti dei recettori H2	0,24	2,1	-0,1	-1,5	0,0	1,5	1,5
	Corticosteroidi per uso topico	0,21	0,4	3,8	-1,2	0,0	5,1	5,1
	Insuline e analoghi, ad azione intermedia e ad azione rapida associate	0,18	0,5	-18,9	-19,1	0,0	0,2	0,2
	Antagonisti della serotonina (5HT3)	0,16	0,0	3,5	-0,8	1,0	3,3	4,3
	Preparati a base di enzimi	0,15	0,5	3,7	3,6	0,0	0,0	0,0
	Analoghi del recettore GLP-1	0,14	0,1	64,8	80,9	0,0	-8,9	-8,9
	Inibitori dell'alfa glucosidasi	0,13	0,7	-2,2	-2,8	0,0	1,9	0,6
	Inibitori della Dipeptil Peptidasi 4 (DPP-4)	0,13	0,2	19,3	18,6	-0,2	0,8	0,6

Spesa e consumi per i farmaci erogati dalle strutture pubbliche (confronto primi 9 mesi 2017-2016)

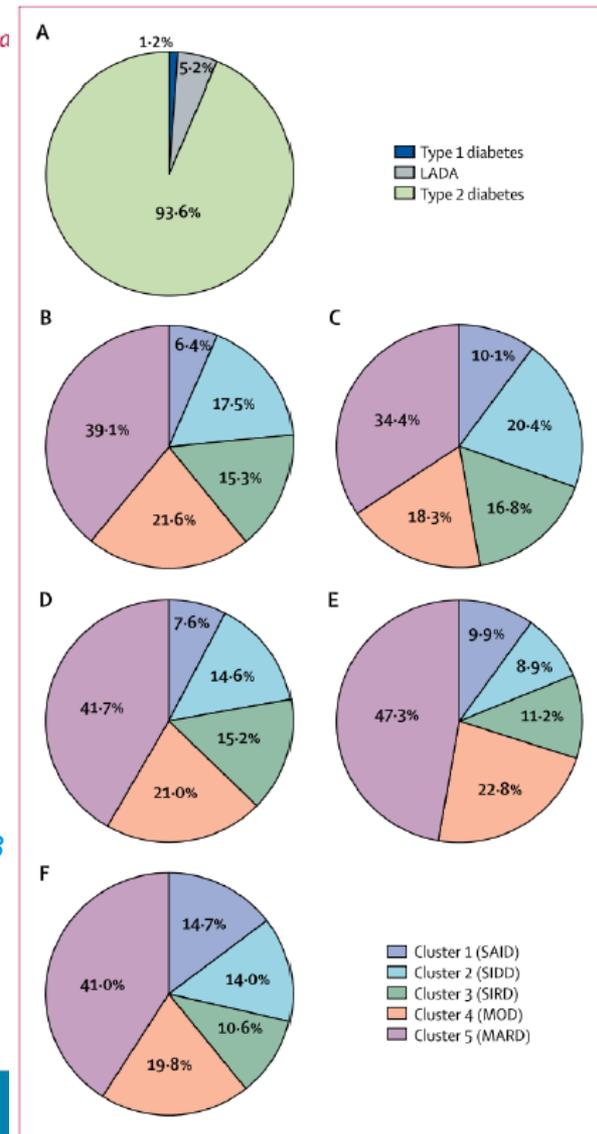
ATC I livello	Sottogruppi	Spesa SSN pro capite	%	Δ% 17-16	DDD/1000 ab die	%	Δ% 17-16
	Enzimi	3,28	34,5	5,9	0,0	0,0	7,3
	Insuline e analoghi, ad azione lunga	1,76	18,6	-9,0	5,8	18,6	5,1
	Biguanidi e Sulfonamidi in associazione	1,27	13,4	-4,6	4,2	13,4	6,4
	Analoghi del recettore GLP-1	0,84	8,8	19,6	1,2	3,8	27,8
	Inibitori della Dipeptil Peptidasi 4 (DPP-4)	0,71	7,5	-7,4	2,0	6,5	4,7
	Prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e metabolismo	0,23	2,4	0,5	0,0	0,0	-4,6
	Inibitori del co-trasportatore SGLT-2	0,21	2,2	64,9	0,6	1,9	66,7
	Insuline e analoghi, ad azione rapida	0,18	1,9	7,6	0,9	2,9	6,1

Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables

Emma Ahlqvist, Petter Storm, Annemari Käräjämäki, Mats Martinell*, Mozghan Dorkhan, Annelie Carlsson, Petter Vikman, Rashmi B Prasa Dina Mansour Aly, Peter Almgren, Ylva Wessman, Nael Shaat, Peter Spégel, Hindrik Mulder, Eero Lindholm, Olle Melander, Ola Hansson, Ulf Malmqvist, Åke Lernmark, Kaj Lahti, Tom Forsén, Tiinamajja Tuomi, Anders H Rosengren, Leif Groop*

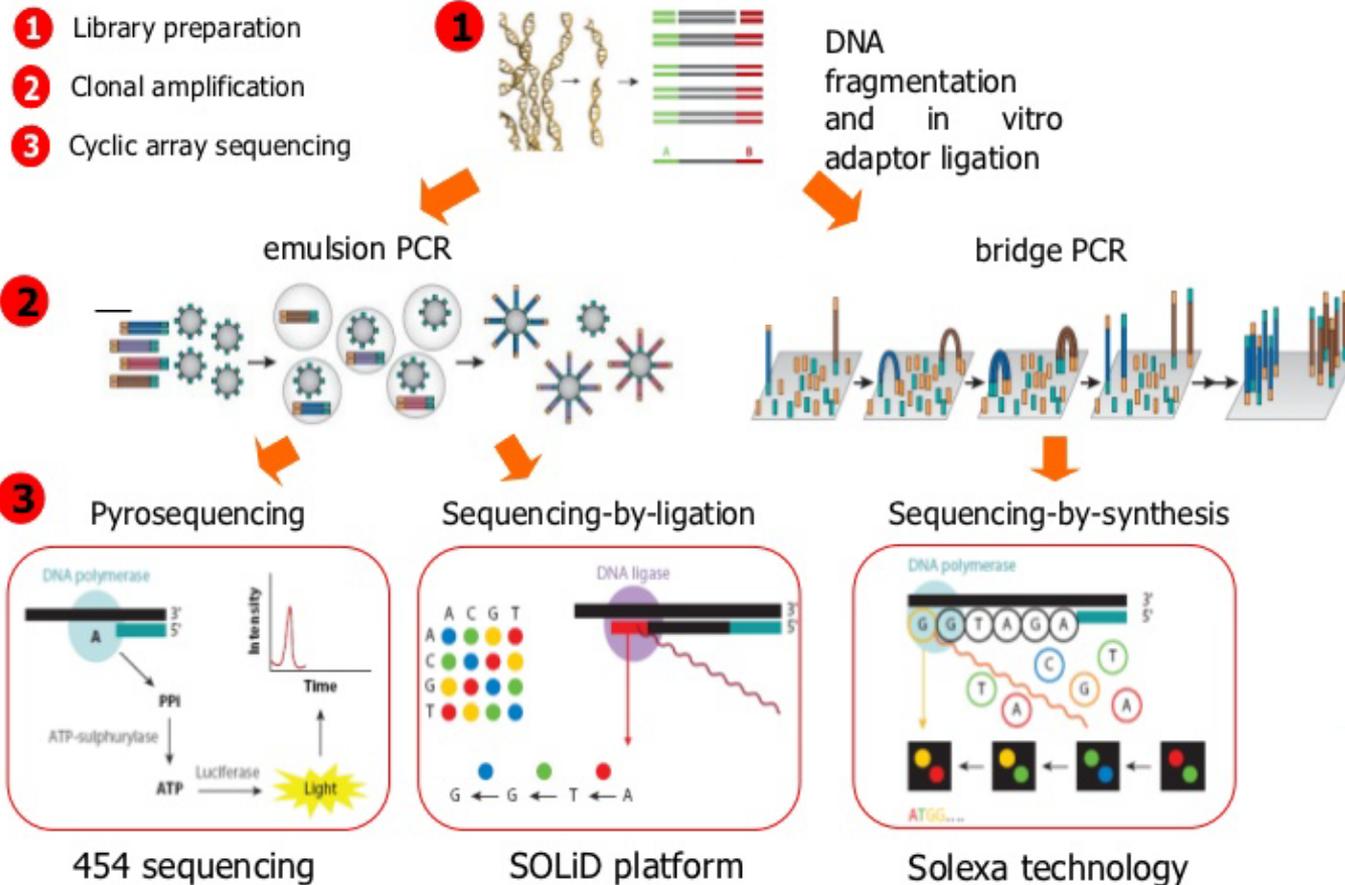
- **Identificati 5 cluster di pazienti** in base a diverse caratteristiche (es. progressione della malattia, diverse caratteristiche, rischi di complicazioni..).
- Questa nuova stratificazione potrebbe essere utile **per definire nuovi trattamenti di medicina di precisione**, ovvero disegnati sulle caratteristiche dei cluster.

Lancet Diabetes Endocrinol 2018, Published Online March 1, 2018



Next – generation sequencing

L'identificazione dei **biomarcatori predittivi** di risposta alla terapia hanno permesso l'**arruolamento** solo di pazienti che potevano trarre **maggiore beneficio** dalle nuove terapie.



Vantaggi

- Alta sensibilità
- Alta specificità
- Rapporto costo – beneficio vantaggioso

REVIEW

Open Access



Precision medicine: from pharmacogenomics to pharmacoproteomics

Allison B. Chambliss^{1,2*} and Daniel W. Chan¹

Published in final edited form as:

Metabolomics. 2016 July ; 12(7): . doi:10.1007/s11306-016-1066-x.

Pharmacometabolomics informs Pharmacogenomics

Drew Neavin¹, Rima Kaddurah-Daouk², and Richard Weinshilboum¹

¹Department of Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics, 200 First Street SW, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905

²Department of Psychiatry and Behavioral Medicine, Duke Institute for Brain Sciences, 3552, Blue Zone, Duke South, Durham, NC 27710

EXPERT OPINION ON DRUG DISCOVERY, 2018
<https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1394839>



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

EDITORIAL



Advances in omics for informed pharmaceutical research and development in the era of systems medicine

Jane P. F. Bai^a, Ioannis N. Melas^b, Junguk Hur^c and Ellen Guo^d

^aOffice of Clinical Pharmacology, Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, USA;

^bTranslational Bioinformatics, UCB Celltech, Slough, UK; ^cDepartment of Biomedical Sciences, University of North Dakota, School of Medicine & Health Sciences, Grand Forks, North Dakota, USA; ^dCollege of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA

ARTICLE HISTORY Received 1 September 2017; Accepted 17 October 2017

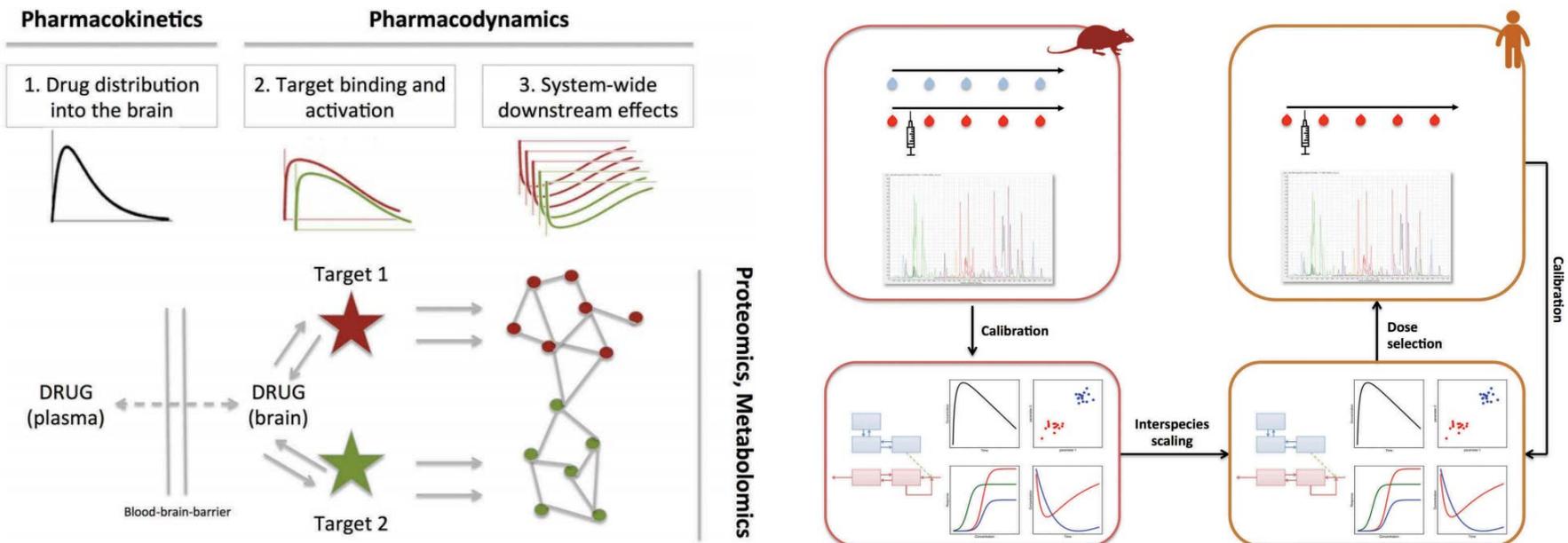
KEYWORDS Omics; drug discovery and development; genetic disorders; systems medicine; disease-on-chip; cancers

Bundling arrows: improving translational CNS drug development by integrated PK/PD-metabolomics

EXPERT OPINION ON DRUG DISCOVERY, 2018
VOL. 13, NO. 6, 539–550
<https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1446935>

W. J. van den Brink ^{1b}, T. Hankemeier^a, P. H. van der Graaf^{a,b} and E. C. M. de Lange^a

- L'interazione fra metabolomica e PK/PD permetterà di comprendere gli effetti dei farmaci sul SNC e migliorerà lo sviluppo translazionale di tali farmaci.
- Un approccio integrato di successo richiede una valutazione a diversi livelli dei biomarker e un campionamento da diversi organi e tessuti.
- L'approccio meccanicistico è alla base di questo nuovo modello di sviluppo



- **Drug discovery:** selezionare **proteine candidate** attraverso **algoritmi**
- **Database** di composti con proprietà simili a farmaci chimicamente realizzabili
- **Machine learning** per:
 - ✧ Partire da un farmaco noto per esaminare delle varianti promettenti
 - ✧ Individuare nuovi candidati senza predefinire il target terapeutico
- Progettazione di **nuove molecole in silico** per estrapolare un candidato per un nuovo farmaco.
- Funzionale alla **polifarmacologia**
- Funzionale alla **medicina di precisione**

NATURE | NEWS FEATURE

How machine learning and big data are helping chemists search the vast chemical universe for better medicines.

Asher Mullard

CellPress

Cell Chemical Biology

Letter

Multi-targeting Drug Community Challenge

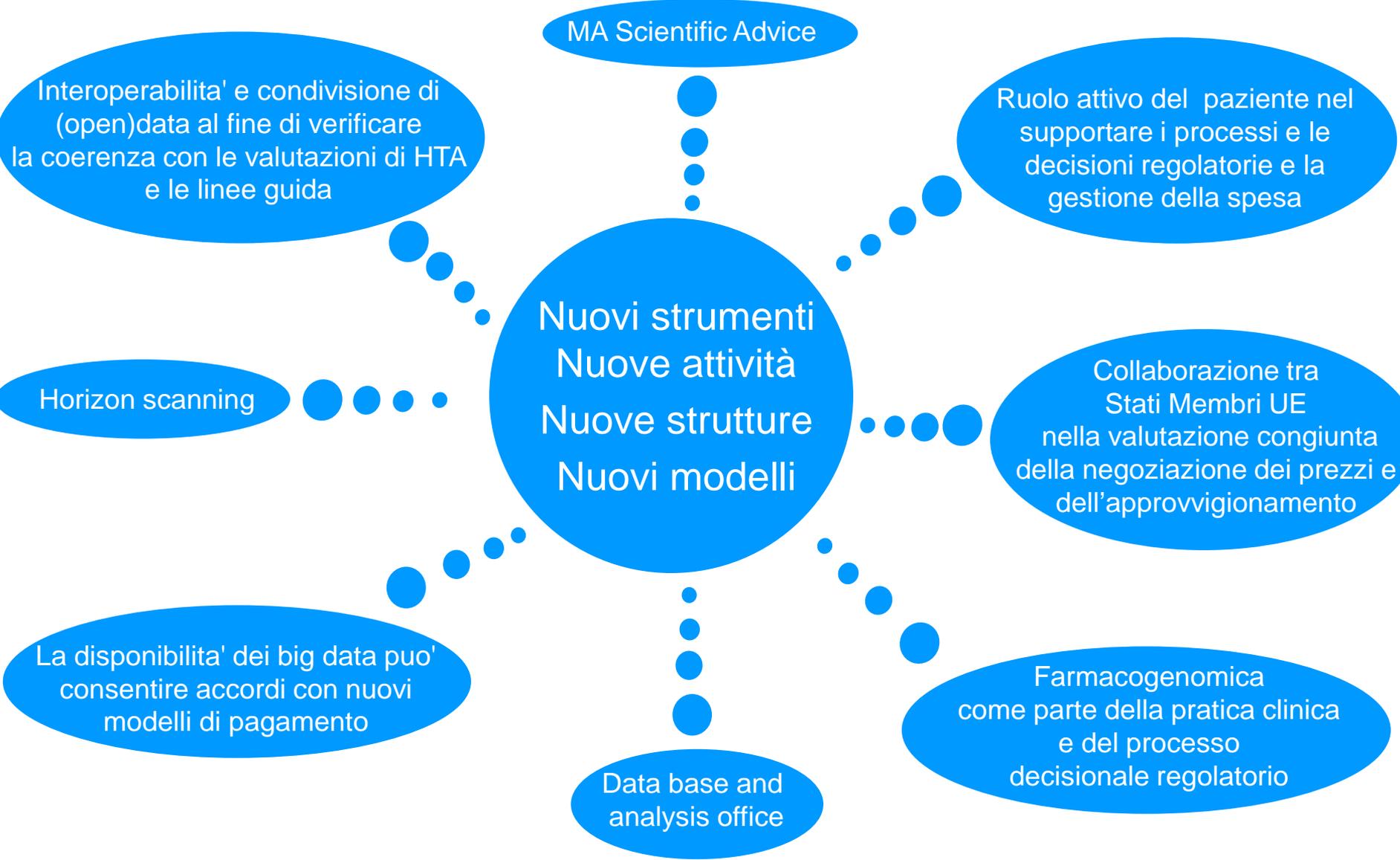
Avner Schlessinger,^{1*} Ruben Abagyan,² Heather A. Carlson,³ Kristen K. Dang,⁴ Justin Guinney,⁴ and Ross L. Cagan⁵



OPEN

A machine learning approach to integrate big data for precision medicine in acute myeloid leukemia

Su-In Lee^{1,2,3}, Safiye Celik¹, Benjamin A. Logsdon⁴, Scott M. Lundberg¹, Timothy J. Martins⁵, Vivian G. Oehler^{6,7}, Elihu H. Estey^{6,7}, Chris P. Miller⁷, Sylvia Chien⁷, Jin Dai⁷, Akanksha Saxena⁷, C. Anthony Blau^{3,7} & Pamela S. Becker^{3,6,7}



Circa 100 specialità medicinali con Budget Cap

Budget Cap

(definito durante la negoziazione P&R)

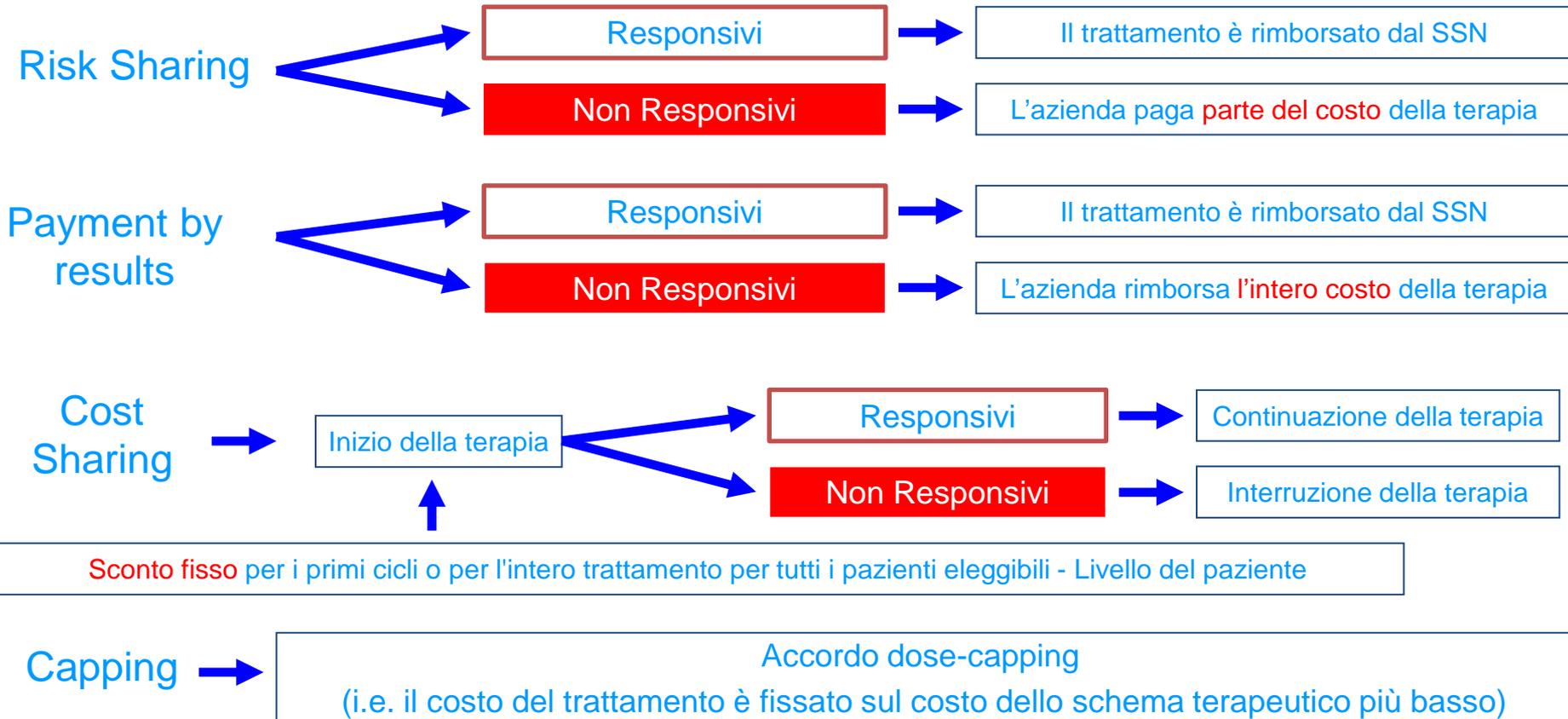
- assicurare l'appropriatezza prescrittiva
- gestire il budget (budget impact)

Alla fine della negoziazione, AIFA verifica che sia rispettato il budget cap. Il caso di sfornamento, l'industria farmaceutica ripaga l'eccesso al SSN.

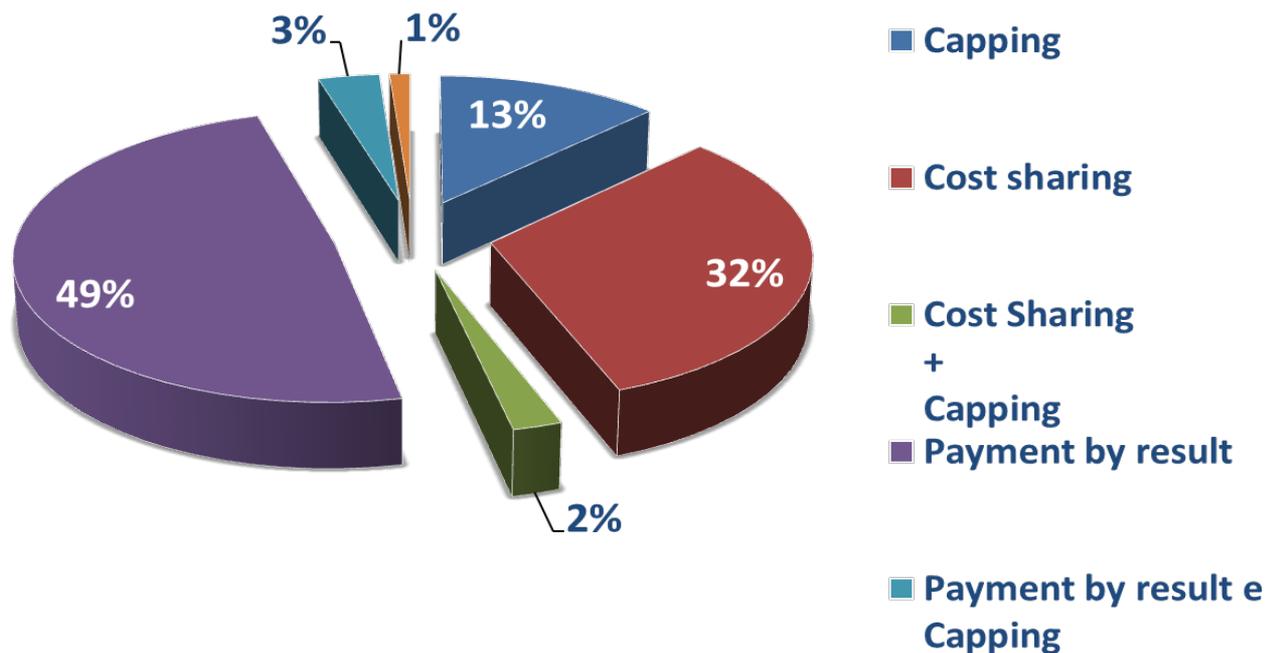
Payback 2017: 235 millions (€)

Price Volume: 317 millions (€)

Procedure di rimborso condizionato



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

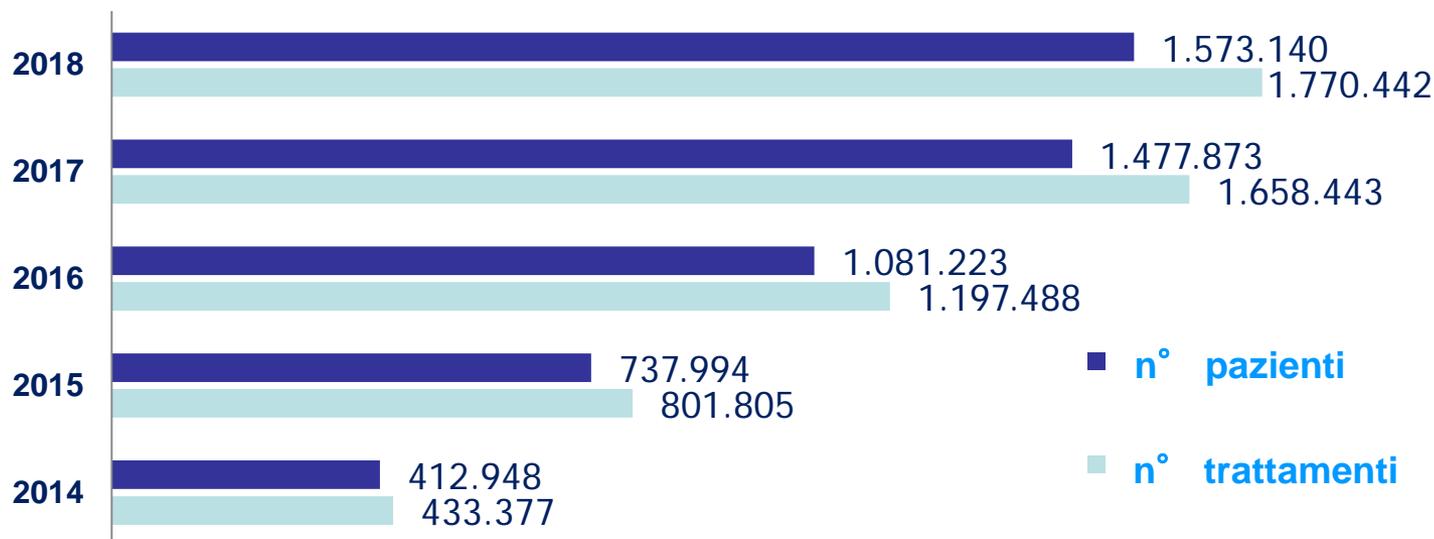


MEAs	Rimborsi (2017)
Financial based (Cost sharing; Capping)	454.983.215,19
Outcome based (Payment by result; Risk sharing)	41.260.441,11

**aggiornamento febbraio 2018*

- 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



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*

- Attualmente, i MEAs (inclusi gli accordi di carattere finanziario) sono applicabili attraverso i Registri al termine di ciascun trattamento
- Assicurare i rimborsi per gli accordi di carattere finanziario insieme al trattamento per garantire l'applicazione tempestiva dell'accordo.
- I Registri necessari a supportare i MEAs possono porre ostacoli anche quando la raccolta di RWD è ampiamente possibile (qualità variabile delle informazioni inserite nei registri, complessità amministrativa, difficoltà a definire periodi precisi di raccolta dati e endpoint e conseguenti problemi durante il processo di negoziazione).
- Semplificazione e disponibilità dei Registri al momento del market access
- Non ritardare ulteriormente la pubblicazione dei dati dei Registri
- AIFA sta attualmente finalizzando la pubblicazione dei dati raccolti attraverso i Registri su specifiche aree terapeutiche

Indication-specific Pricing: strategie emergenti

- Indication-specific MEAs: accordo applicato per specifica indicazione terapeutica attraverso registro AIFA
- L'accordo viene applicato nell'ambito delle negoziazioni di farmaci con indicazioni multiple, dove i risultati attesi in termini di efficacia e di impatto per il SSN sono sostanzialmente diversi
- Lo sconto applicato tramite tale MEA viene negoziato in funzione dell'impatto di budget atteso per la specifica indicazione e/o attraverso il confronto verso le alternative terapeutiche individuate

REGENERATIVE MEDICINE

New Payment And Financing Models For Curative Regenerative Medicines

BY TED SLOCOMB, MICHAEL WERNER,
TED HAACK, SATISH VALLURI AND
BETH RADER

- **maggiore appropriatezza** per i nuovi trattamenti (es. terapia genica e cellulare)
 - consentono **l'accesso** del paziente a nuove terapie
 - minimizzano **il peso economico** a carico del paziente/caregiver
 - garantiscono che **non ci sia disincentivazione** a gestire terapie ad alto costo
 - riconoscono **il valore dell'innovatività**
 - rispondono alle **incertezze** degli stakeholder sui **costi e outcome** delle nuove terapie
- ✧ La **flessibilità** dovuta all'**adozione di strumenti multipli** permetterebbe di **adattare il sistema** in situazioni di farmaci innovativi e particolari.

Annuity Payments per ATMP: strategie future?

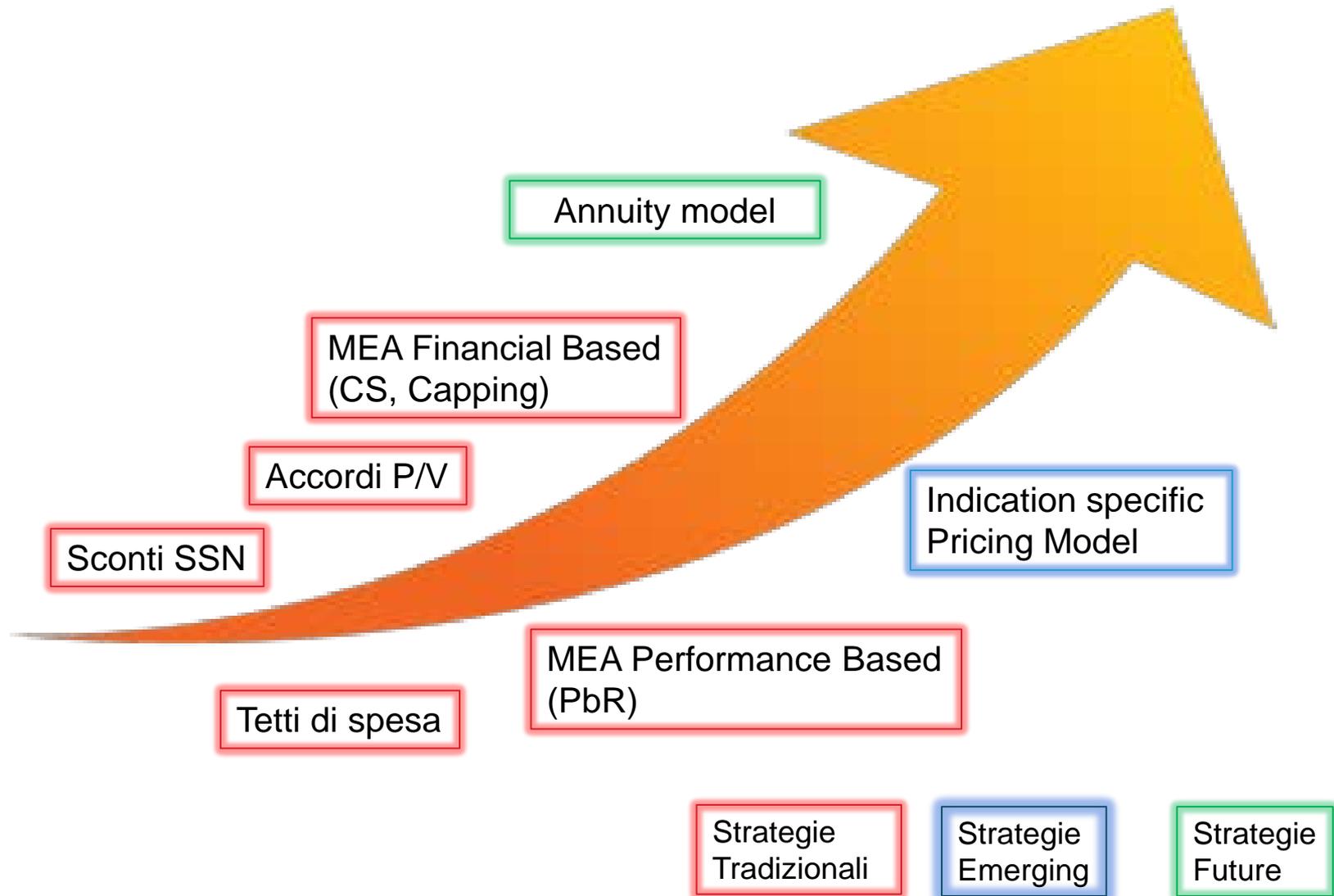
- **Pagamento di una quota fissa annuale** per un periodo di **tempo specificato**.
- **ATMP** pagate **come** se fossero **trattamenti in corso**, piuttosto che addebitare l'intero importo al momento della somministrazione.
- **I pagamenti vengono interrotti** se il paziente non sostiene la risposta desiderata



- **Riduzione** dell'impatto del budget annuale per i pagatori
- **Riduzione dell'incertezza** in merito alle prestazioni e al valore a lungo termine
- **Assunzione** da parte del produttore **del rischio degli outcome** a lungo termine
- **Non compromissione sul valore potenziale di ATMP** a causa di preoccupazioni di bilancio a breve termine.

Modelli P&R Models

Strategie tradizionali, emergenti e future



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

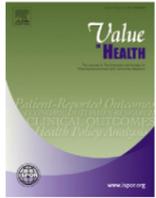
✓ Legge n. 3/2018



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

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?

Il futuro: consapevolezza concreta del presente

L'utile ed il funzionale per garantire risposte concrete ai bisogni dei pazienti che devono ricevere la terapia appropriata, sulla base delle linee guida condivise dalla Comunità Scientifica nazionale e internazionale nel miglior rapporto costo-beneficio

"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

