



Innovazione Terapeutica e Sostenibilità del SSN. Interessi in
Conflitto, Interessi Allineati. Il caso dell'Oncologia.

Gestione dell'accesso dei nuovi farmaci oncologici

17 Maggio 2018, Roma

Mario Melazzini

m.melazzini@aifa.gov.it

[@mmelazzini](https://www.instagram.com/mmelazzini)

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

Accesso ai nuovi farmaci oncologici

- 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;
- **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.

Spesa totale antitumorali (ATC-L):

- Nel 2016: 2,16 miliardi €
- Gennaio - Novembre 2017: 3,8 miliardi €

La media dei costi per un intero ciclo di terapia antitumorale:

- 3.853 € nel periodo 1995-1999
- 44.900 € nel periodo 2010-2014
- 70.000-100.000 € proiezione per il periodo 2018-2020

MA Scientific Advice

Interoperabilita' e condivisione di (open)data al fine di verificare la coerenza con le valutazioni di HTA e le linee guida

Ruolo attivo del paziente nel supportare i processi e le decisioni regolatorie e la gestione della spesa

Nuovi strumenti?
Nuove attività?
Nuove strutture?
Nuovi modelli?

Horizon scanning

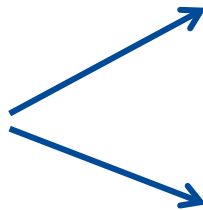
Collaborazione tra Stati Membri UE nella valutazione congiunta della negoziazione dei prezzi e dell'approvvigionamento

La disponibilita' dei big data puo' consentire accordi con nuovi modelli di pagamento

Farmacogenomica come parte della pratica clinica e del processo decisionale regolatorio

Data base and analysis office

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



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, %
Eculizumab (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



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

**Accelerated Approval and Expensive Drugs
 — A Challenging Combination**

Perspective
 MAY 25, 2017

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

**First FDA Approval Agnostic of Cancer Site
 — When a Biomarker Defines the Indication**

Perspective
 OCTOBER 12, 2017

Steven Lemerv. M.D., M.H.S., Patricia Keezan. 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

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>



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;

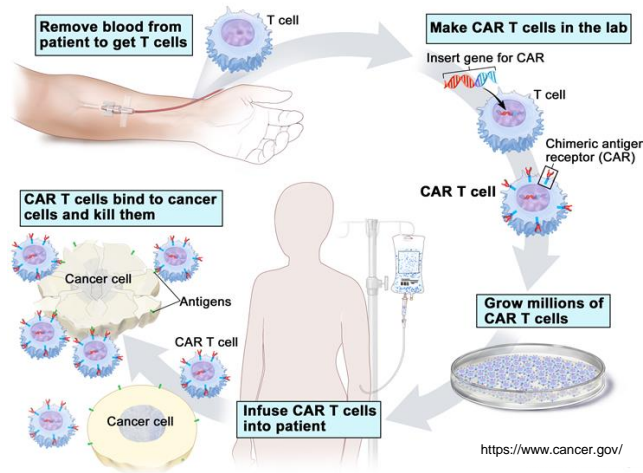
^bTranslational Bioinformatics, UCB Celltech, Slough, UK; ^cDepartment of Biomedical Sciences, University of North Dakota, School of Medicine & Health Sciences, Grand Forks, North Dakota, USA; ^dCollege of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA

ARTICLE HISTORY Received 1 September 2017; Accepted 17 October 2017

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

Terapie avanzate: CAR-T cells

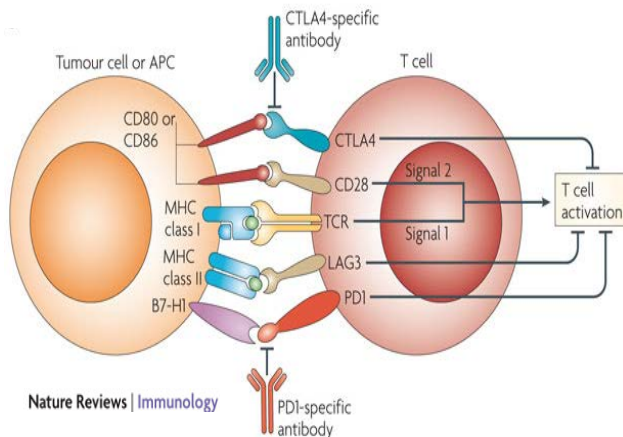
CAR T-cell Therapy



Tisagenlecleucel: trattamento della **Leucemia Linfoblastica Acuta** in pazienti fino a 25 anni di età nel caso di fallimento terapeutico delle terapie standard; LNH a grandi cellule B che non hanno risposto o hanno subito una ricaduta dopo almeno due precedenti trattati

Axicabtagene ciloleucel: 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

mAb: Immunoterapia e neoplasie



	Indicazione	Autorizzazione EU
atezolizumab	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale	21/09/2017
avelumab	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (Merkel Cell Carcinoma, MCC) metastatico	18/09/2017
nivolumab	per il trattamento del melanoma, cancro polmonare non a piccole cellule, carcinoma renale, linfoma Hodgkin, cancro a cellule squamose testa/collo, carcinoma uroteliale	19/06/2015

Medicinali innovativi oncologici: estensione di indicazioni

KEYTRUDA (pembrolizumab)

anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al recettore PD-1 (programmed cell death-1) e blocca la sua interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2

OPDIVO (nivolumab)

anticorpo monoclonale immunoglobulina G4 (IgG4) umano (HuMAb), che si lega al recettore programmed death-1[morte programmata 1] (PD-1) e blocca la sua interazione con il PD-L1 e il PD-L2.

LYNPARZA (olaparib)

inibitore degli enzimi umani poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP-1, PARP-2 e PARP-3)

Futuro: in arrivo della stessa classe **niraparib** e **rucaparib**

IBRANCE (palbociclib)

inibitore reversibile, altamente selettivo, delle chinasi ciclina-dipendenti CDK4/CDK6
indicazione carcinoma mammario (first in class).

Futuro: in arrivo della stessa classe **ribociclib** e **abemaciclib**.

Il futuro: consapevolezza concreta del presente

L'utile ed il funzionale per garantire risposte concrete ai bisogni dei pazienti che devono ricevere la terapia più appropriata, sulla base delle linee guida condivise dalla Comunità Scientifica internazionale, anche in termini di 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

