



II GIORNATA  
**FARMACI INNOVATIVI**  
**QUALITA' EFFICACIA APPROPRIATEZZA**  
Garanzia dell'Universalità delle Cure sul Territorio Nazionale

**Tra Consumismo e Appropriatezza nei 21 Sistemi Diversi di Accesso:  
Miracolo o Miraggio**

Venerdì 18 dicembre 2009 ore 08.30 – 14.00

**CAMERA DEI DEPUTATI**  
**Palazzo Marini – Sala delle Conferenze**  
Roma

**FARMACI AD ALTO COSTO**

**Dott. Massimo Di Maio**

Dirigente Medico c/o Unità di Sperimentazioni Cliniche. Istituto Nazionale Tumori – Napoli

Negli ultimi anni, l'armamentario farmacologico disponibile per il trattamento dei tumori si è arricchito di numerosi farmaci, la maggior parte dei quali a meccanismo d'azione bio-molecolare. Tali farmaci sono mediamente caratterizzati da un prezzo notevolmente elevato, e hanno comportato, di conseguenza, un incremento notevole del costo della terapia rispetto ai "vecchi" trattamenti.

I risultati ottenuti nelle sperimentazioni cliniche rappresentano la base per la valutazione dei nuovi farmaci da parte delle autorità regolatorie, che, in caso di parere positivo, autorizzano l'impiego dei farmaci nella pratica clinica. Molti autori, in Italia e nel mondo, hanno recentemente sottolineato l'importanza di valutare in maniera critica, oltre alla significatività statistica che consente di definire formalmente la positività del risultato ottenuto, anche la **rilevanza clinica** del beneficio associato all'impiego del nuovo farmaco. In altre parole, un risultato statisticamente significativo non necessariamente corrisponde a un vantaggio clinicamente rilevante.

Un modo importante per ottimizzare l'impiego dei nuovi farmaci anti-tumorali, impiegandoli solo nei pazienti che potenzialmente se ne beneficiano e viceversa evitandone l'impiego in quanti non se ne beneficiano, consiste nell'**identificazione di fattori predittivi** dell'efficacia del trattamento. La corretta identificazione di tali fattori predittivi dovrebbe essere una tappa essenziale della sperimentazione clinica, ma, ad oggi, soltanto per alcuni farmaci abbiamo una conoscenza adeguata di quali sono le caratteristiche molecolari delle cellule tumorali la cui determinazione consente al clinico di selezionare i pazienti a cui somministrare o non somministrare il farmaco. E' auspicabile che la ricerca clinica oncologica ponga questo obiettivo tra le priorità dello sviluppo dei nuovi farmaci.

Naturalmente, in assenza di fattori predittivi che consentano la selezione dei pazienti, è giusto che il farmaco innovativo, di provata efficacia e approvato dall'autorità regolatoria per quella specifica indicazione (sempre quindi nel rispetto dell'**appropriatezza**), venga somministrato a tutti i pazienti. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha adottato, per alcuni farmaci ad alto costo, un sistema di rimborso definito "*payment for results*": in pratica, il trattamento viene inizialmente pagato dal servizio sanitario nazionale ma, in caso di fallimento precoce, valutato secondo criteri prestabiliti, l'azienda farmaceutica rimborsa il costo del trattamento per quel paziente, facendo sì che il servizio pubblico paghi il trattamento solo per i singoli pazienti che ne ottengono un beneficio. Un'alternativa, adottata dall'AIFA per altri farmaci ad alto costo, è il sistema cosiddetto "*cost sharing*": in pratica il costo della fase iniziale del trattamento, che ricevono tutti i pazienti, è più basso, mentre la

fase successiva di trattamento, a cui arrivano solo i pazienti che ottengono beneficio dalla terapia, è più costosa.

Consapevoli dell'importanza della valutazione della rilevanza clinica, dell'identificazione dei fattori predittivi, della necessità di identificare sistemi di rimborso che consentano la sostenibilità dei trattamenti, siamo però fermamente convinti dell'importanza della **parità nell'accessibilità alle cure per tutti i cittadini italiani.**

Attualmente invece, dopo il rilascio dell'autorizzazione all'impiego clinico da parte dell'AIFA, un nuovo farmaco, prima di essere fisicamente disponibile nelle farmacie degli ospedali, deve completare una trafila che non solo può essere diversa da Regione a Regione ma che, all'interno di una stessa Regione, può variare nelle varie Aziende Sanitarie Locali e nei vari ospedali. Tra l'autorizzazione nazionale e la possibilità per l'oncologo di utilizzare il farmaco, si possono frapporre commissioni territoriali e locali di vario livello, che presiedono ad altrettanti prontuari, con potere di filtro o di blocco per l'area di loro competenza. L'esistenza di livelli gerarchici di valutazione dei farmaci, con i relativi prontuari regionali o provinciali o di area vasta, nonché aziendali o ospedalieri, rappresenta un potenziale elemento di disuguaglianza tra i cittadini italiani rispetto all'accessibilità ai trattamenti farmacologici. In ambito oncologico, **la recente indagine condotta dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica** (vedi relazioni precedenti, in particolare dr. Marco Venturini e dr.ssa Stefania Gori) ha evidenziato che le decisioni di escludere un farmaco autorizzato all'impiego clinico dal Prontuario regionale appaiono numericamente abbastanza limitate, ma questo non salvaguarda da differenze temporali nell'approvazione, e soprattutto non garantisce che in futuro il numero delle situazioni di disparità non vada aumentando.

In una situazione ideale, gli oncologi dovrebbero poter prendere in considerazione e prescrivere per i propri pazienti, per le rispettive indicazioni terapeutiche, tutti i farmaci che hanno ricevuto autorizzazione all'immissione in commercio. E' nella loro stessa ragione d'essere che le commissioni preposte alla stesura dei prontuari territoriali lavorino nell'ottica della riduzione della spesa farmaceutica, ma i livelli gerarchici inferiori dovrebbero perseguire quest'ultimo obiettivo anche contribuendo a monitorare l'appropriatezza dei comportamenti prescrittivi, sviluppando sistemi di verifica che stimolino un comportamento virtuoso da parte dei medici.



II Giornata

## FARMACI INNOVATIVI

**Qualità Efficacia Appropriatelyzza**

Garanzia dell'Universalità delle Cure  
sul Territorio Nazionale

Tra Consumismo e Appropriatelyzza  
nei 21 Sistemi Diversi di Accesso:  
Miracolo o Miraggio

**Venerdì, 18 Dicembre 2009**  
ore 8.30 - 14.00

**CAMERA DEI DEPUTATI**  
**Palazzo Marini - Sala delle Conferenze**  
Via del Pozzetto, 158  
Roma (Piazza San Silvestro)

# Farmaci ad alto costo

Massimo Di Maio



Unità Sperimentazioni Cliniche  
Istituto Nazionale Tumori  
Fondazione "G.Pascale", Napoli

[dimaio\\_max@libero.it](mailto:dimaio_max@libero.it)



Associazione Italiana di Oncologia Medica  
WG Rapporti con sezioni regionali





# Sostenibilità dei farmaci ad alto costo in oncologia

JNCI Journal of the National Cancer Institute Advance Access published June 29, 2009

COMMENTARY |

## How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non-Small Cell Lung Cancer, and the \$440 Billion Question

Tito Fojo, Christine Grady

*“The spiraling cost of cancer care, in particular the cost of cancer therapeutics that achieve only marginal benefits, is under increasing scrutiny.”*



# Sostenibilità dei farmaci ad alto costo in oncologia

- Valutazione critica della **rilevanza clinica** dei risultati
- Identificazione dei **fattori predittivi** di efficacia del trattamento
- Rispetto dell'**appropriatezza** delle cure
- Parità nell'**accessibilità** alle cure



# Sostenibilità dei farmaci ad alto costo in oncologia

- **Valutazione critica della **rilevanza clinica** dei risultati**
- Identificazione dei fattori predittivi di efficacia del trattamento
- Rispetto dell'appropriatezza delle cure
- Parità nell'accessibilità alle cure



# Sostenibilità dei farmaci ad alto costo in oncologia

JNCI Journal of the National Cancer Institute Advance Access published June 29, 2009

COMMENTARY |

## **How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non-Small Cell Lung Cancer, and the \$440 Billion Question**

Tito Fojo, Christine Grady

*What is the minimum amount of benefit needed to adopt a therapy as the new standard?*

*How much should cost factor into deliberations?*

*Who should decide?*



VOLUME 27 · NUMBER 35 · DECEMBER 10 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

COMMENTS AND CONTROVERSIES

# Incremental Advance or Seismic Shift? The Need to Raise the Bar of Efficacy for Drug Approval

Alberto Sobrero, *Ospedale San Martino, Genova, Italy*

Paolo Bruzzi, *Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy*

Sobrero A, Bruzzi P. J Clin Oncol 2009; 27: 5868-5873



## 15 studi “*pivotal*” registrativi

- Median Hazard Ratio of progression: **0.57**
- Median Hazard Ratio of death: **0.73**



## 15 studi “*pivotal*” registrativi

- Median Hazard Ratio of progression: 0.57
- Median advantage in PFS: **2.7 months**
  
- Median Hazard Ratio of death: 0.73
- Median advantage in survival: **2.0 months**



# Incremental advances...

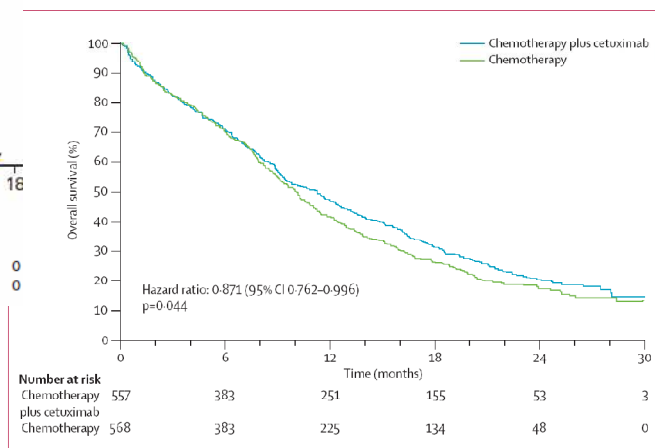
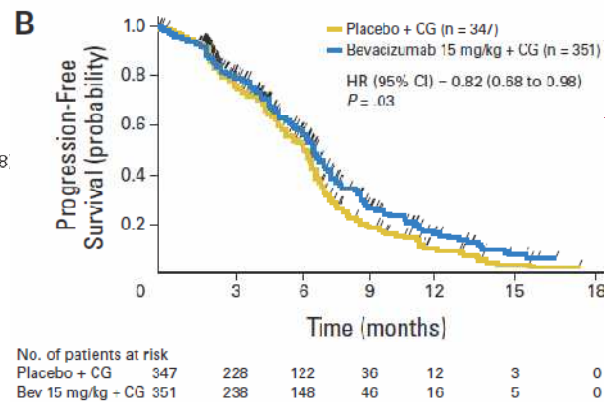
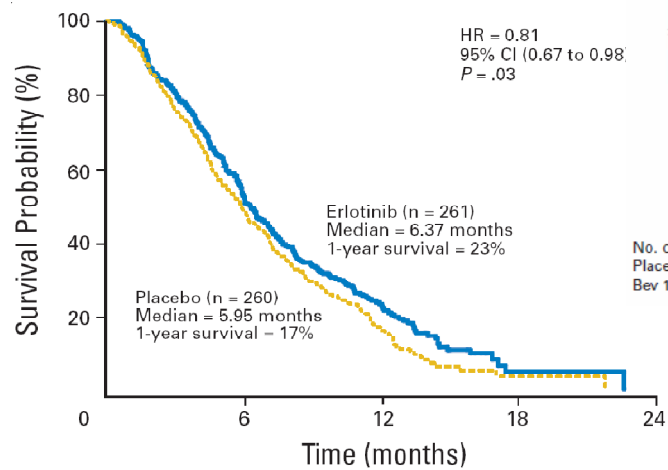
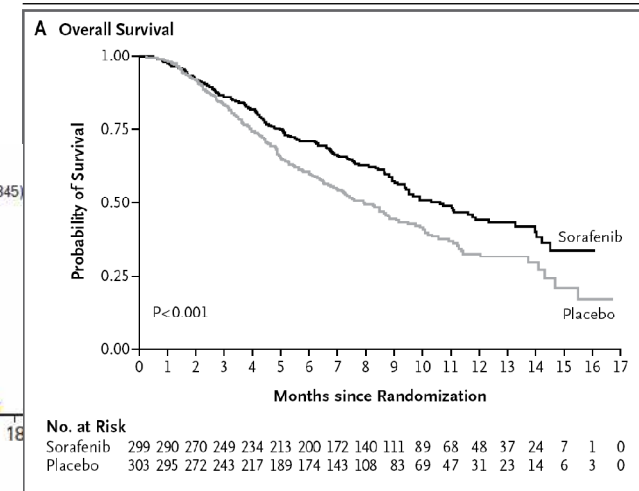
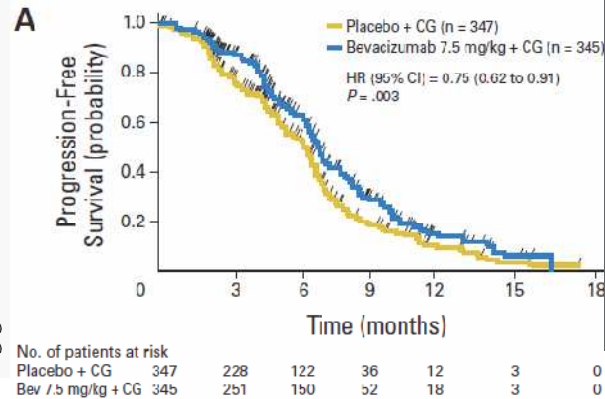
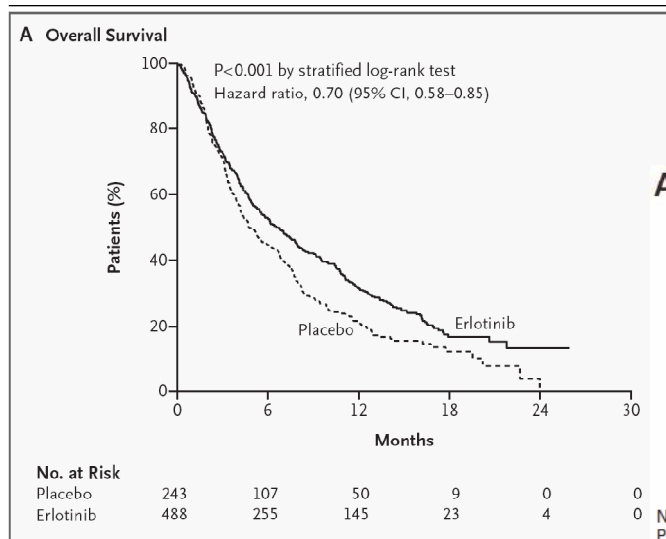


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of overall survival time in the intention-to-treat population



## Domande chiave per la scelta del $\delta$

- Quale differenza è plausibile osservare in termini di effetti clinicamente misurabili?
- Quale differenza vale la pena di cercare (*worthwhile*) in termini di sostanziale beneficio clinico?



## Domande chiave per la scelta del $\delta$

- Quale differenza è **plausibile osservare** in termini di effetti clinicamente misurabili?
- Quale differenza vale la pena di cercare (*worthwhile*) in termini di sostanziale beneficio clinico?



## Domande chiave per la scelta del $\delta$

- Quale differenza è plausibile osservare in termini di effetti clinicamente misurabili?
- Quale differenza **vale la pena di cercare** (*worthwhile*) in termini di sostanziale beneficio clinico?



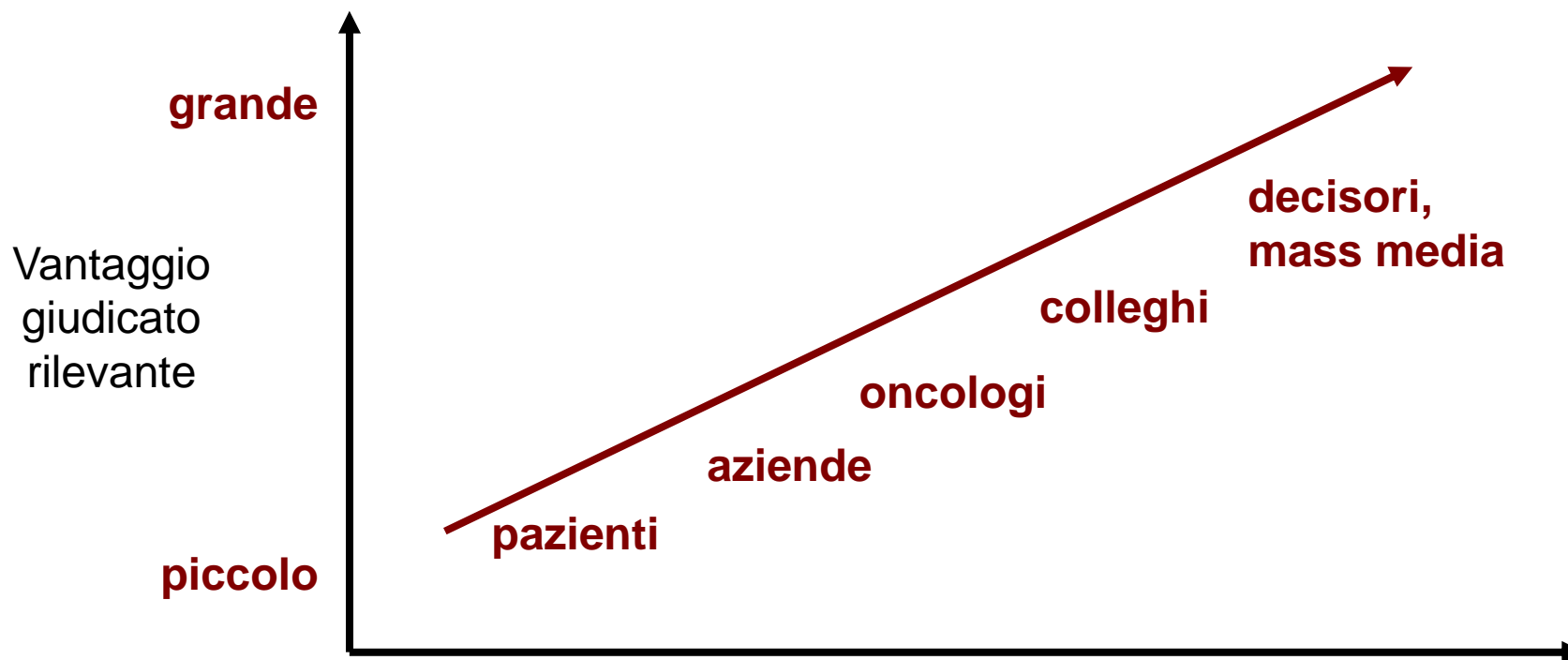
## La rilevanza clinica dei risultati...

Dipende dal punto di vista...

- Dei pazienti
- Delle aziende farmaceutiche
- Degli oncologi
- Degli altri medici
- Dei mass media
- Delle agenzie regolatorie
- ...

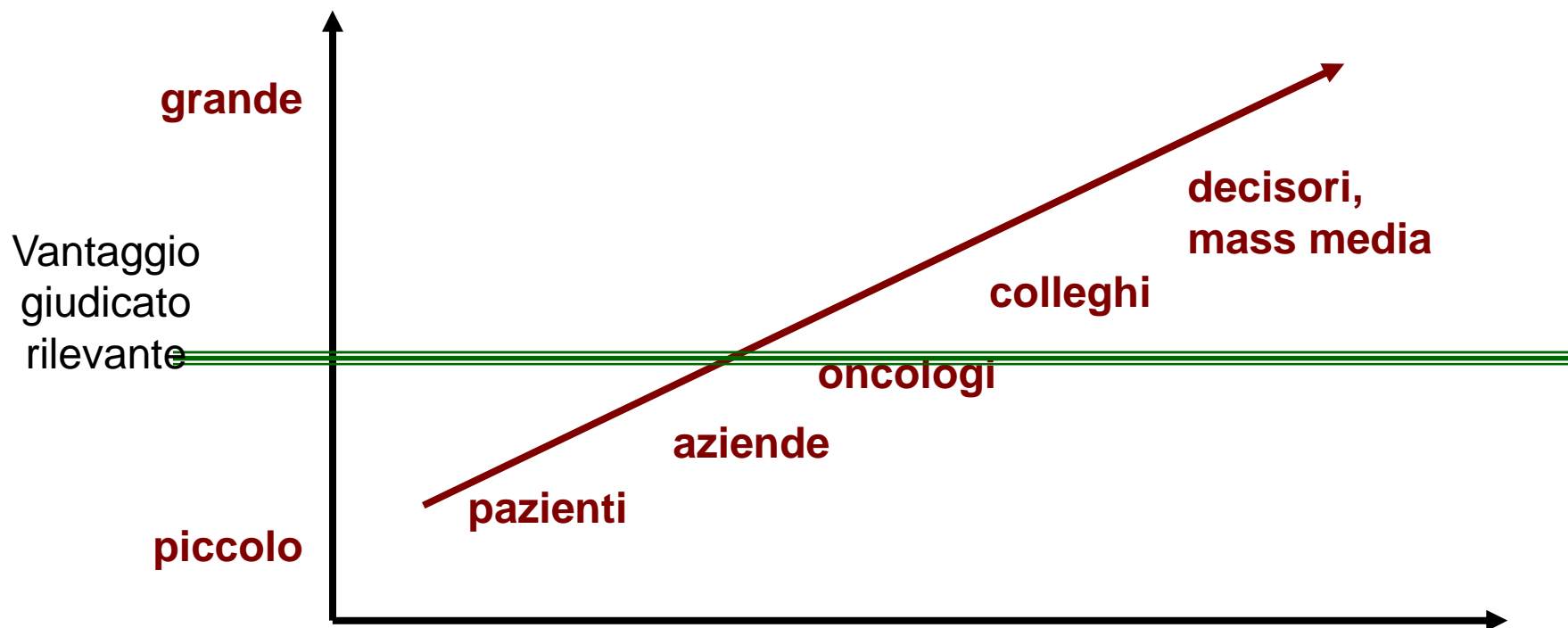


## La rilevanza clinica dei risultati...





# Raising the bar...





# Sostenibilità dei farmaci ad alto costo in oncologia

- Valutazione critica della rilevanza clinica dei risultati
- **Identificazione dei fattori predittivi di efficacia del trattamento**
- Rispetto dell'appropriatezza delle cure
- Parità nell'accessibilità alle cure



JNCI Journal of the National Cancer Institute Advance Access published June 29, 2009

COMMENTARY |

---

## **How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non-Small Cell Lung Cancer, and the \$440 Billion Question**

Tito Fojo, Christine Grady

*“Do we really believe that soon we will be able to identify the small percentage of patients who had some marginal benefit?”*

*Who will fund this research?*

*And who will conduct it?”*



## L'identificazione dei fattori predittivi

- Dovrebbe essere una tappa fondamentale della **sperimentazione clinica** in oncologia.
- Ad oggi, sono pochi i farmaci per i quali abbiamo adeguata conoscenza delle caratteristiche molecolari che consentano la **selezione dei pazienti**.
- E' auspicabile che la ricerca oncologica ponga questo obiettivo tra le **priorità dello sviluppo** dei nuovi farmaci.



# Sostenibilità dei farmaci ad alto costo in oncologia

- Valutazione critica della rilevanza clinica dei risultati
- Identificazione dei fattori predittivi di efficacia del trattamento
- **Rispetto dell'appropriatezza delle cure**
- Parità nell'accessibilità alle cure



# AIFA: monitoraggio farmaci oncologici

- Con specifiche determinazioni dell'AIFA pubblicate in varie Gazzette Ufficiali, l'utilizzo di alcuni **farmaci oncologici** richiede la **compilazione di schede di raccolta dati**, al fine di garantire **l'appropriatezza d'uso** degli stessi

<http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/>





Home | AIFA - Microsoft Internet Explorer

File Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?

Indietro Cerca Preferiti

Indirizzo <http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/> Vai Collegamenti

# AIFA

*Agenzia Italiana del Farmaco*

REGISTRATI SCHEDE NORMATIVA FAQ INFORMAZIONI ed AGGIORNAMENTI **New** HELP

**Rapporto RFOM**

## Registro farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio

- Alimta
- Atriance
- Avastin
- Erbix
- MabThera + 648
- Nexavar
- Revlimid
- Sprycel
- Sutent
- Revlimid - legge 648/96
- Tarceva
- Tasigna
- Thalidomide Celgene
- Torisel
- Tyverb
- Vectibix
- Velcade + 648
- Yondelis
- Zevalin

### Arruolamento chiuso (solo aggiornamento dati):

- Eloxatin adiuvante
- Emend
- Faslodex
- Foscan
- Gliadel
- Herceptin adiuvante
- Kepivance
- Herceptin - legge 648/96

Con specifiche Determinazioni dell'AIFA pubblicate in varie Gazzette Ufficiali, l'utilizzo di alcuni farmaci oncologici richiede la compilazione di schede di raccolta dati al fine di garantire l'appropriatezza d'uso degli stessi.

Aiom e SIFO supportano tale iniziativa e invitano i rispettivi soci ad adoperarsi affinché la raccolta delle schede sia fatta al meglio e per il tempo necessario, allo scopo di consentire da una parte la verifica dell'appropriato uso di questi farmaci e dall'altra di produrre dati sul loro uso nella pratica clinica, che potranno in alcuni casi essere utili ad integrare le conoscenze emerse dalle sperimentazioni condotte a fini registrativi. Inoltre, la realizzazione da parte di AIFA di un sistema informatico semplice ed efficace, oltre che ridurre al minimo l'impegno richiesto per la compilazione delle schede costituisce elemento per una fattiva collaborazione tra Istituzioni e Società Scientifiche. Tale collaborazione va vista con grande interesse, in un periodo in cui è necessario individuare le soluzioni che aiutino a trattare gli ammalati di cancro sempre al meglio.

In collaborazione con:

- Aiom
- CHARITAS
- CINECA

Risoluzione consigliata: 1024 x 768



## **AIFA: risk sharing e sostenibilità dei farmaci ad alto costo**

L'AIFA ha elaborato sistemi di **rimborsabilità** in grado di **garantire l'accesso, per tutti i pazienti, alle cure oncologiche innovative**, attraverso la stipula di accordi di ***risk sharing***, o condivisione del rischio, con le industrie farmaceutiche.





# **AIFA: risk sharing e sostenibilità dei farmaci ad alto costo**

## **Nuovi farmaci antitumorali:**

1. Scarsa conoscenza dei fattori predittivi di efficacia clinica
2. Immissione in commercio in seguito a studi registrativi ma con necessità di definire il valore terapeutico nella pratica clinica
3. Costi elevati



## Payment-by-results

- Il paziente è registrato nel sito AIFA, a tutela dell'**appropriatezza**.
- Il trattamento viene inizialmente pagato dal SSN.
- Se fallisce (progressione di malattia precoce), l'azienda farmaceutica rimborsa il trattamento fatto.
- **Il servizio pubblico paga solo quello che funziona.**





## Cost-sharing

- Costo non regolato dall'*outcome* del singolo paziente.
- **Sconto** per la fase iniziale del trattamento (in cui vengono trattati anche pazienti che non se ne beneficiano).
- **Costo più elevato** per la fase successiva (a cui arrivano solo i pazienti che si beneficiano del trattamento).



# Risk sharing: stato dell'arte in Italia (Aprile 2009)

<b>Cost-sharing</b>	<b>Payment by results</b>
<i>7 farmaci</i>	<i>7 farmaci</i>
Erlotinib (polmone) Sunitinib (rene) Sorafenib (rene) Bevacizumab (tutti) Lenalidomide (mieloma) Panitumumab (colon -retto) Bortezomib (mieloma)	Sorafenib (fegato) Dasatinib (leucemia) Nilotinib (leucemia) Temsirolimus (rene) Trabectedin (sarcomi) Lapatinib (mammella) Cetuximab (colon-retto)



# Sostenibilità dei farmaci ad alto costo in oncologia

- Valutazione critica della rilevanza clinica dei risultati
- Identificazione dei fattori predittivi di efficacia del trattamento
- Rispetto dell'appropriatezza delle cure
- **Parità nell'accessibilità alle cure**

## Progetto AIOM: farmaci ad alto costo

L'esistenza di:

- livelli gerarchici di valutazione dei farmaci (con i loro prontuari regionali o provinciali o di area vasta, aziendali o ospedalieri)



rappresenta un **potenziale elemento di diseguaglianza** tra i cittadini italiani rispetto all'accessibilità ai trattamenti farmacologici.



## Progetto AIOM: farmaci ad alto costo

- In ambito oncologico, le decisioni di escludere dal Prontuario Terapeutico locale un farmaco autorizzato da AIFA all'impiego clinico appaiono numericamente abbastanza limitate.



## Progetto AIOM: farmaci ad alto costo

- Questo non salvaguarda da differenze regionali di accesso ai nuovi farmaci di tipo temporale  
e
- soprattutto non garantisce che in futuro il numero delle situazioni di disparità tra regione e regione non vada aumentando.



## Conclusioni / 1

- In fase di disegno di studio e di interpretazione dei risultati da parte delle autorità regolatorie, bisognerebbe prestare attenzione alla **rilevanza clinica** dei risultati statisticamente significativi.
- Gli oncologi medici dovrebbero avere a disposizione, naturalmente nel rispetto dell'**appropriatezza**, tutti i farmaci che hanno ricevuto indicazione all'impiego clinico.



## Conclusioni / 2

- L'esistenza di livelli gerarchici sub-nazionali di valutazione dei farmaci rappresenta un potenziale elemento di **diseguaglianza** tra i cittadini italiani.
- I livelli gerarchici sub-nazionali potrebbero perseguire l'obiettivo del controllo della spesa farmaceutica sviluppando **sistemi di verifica e monitoraggio dell'appropriatezza** dei comportamenti prescrittivi.





**Grazie per l'attenzione!**



Il Golfo di Napoli visto da Sorrento