

# **Cosa è cambiato nell'uso dei farmaci in Italia negli ultimi 12 anni per i farmaci oncologici**

Francesco Perrone

Unità Sperimentazioni Cliniche  
Istituto Nazionale Tumori di Napoli

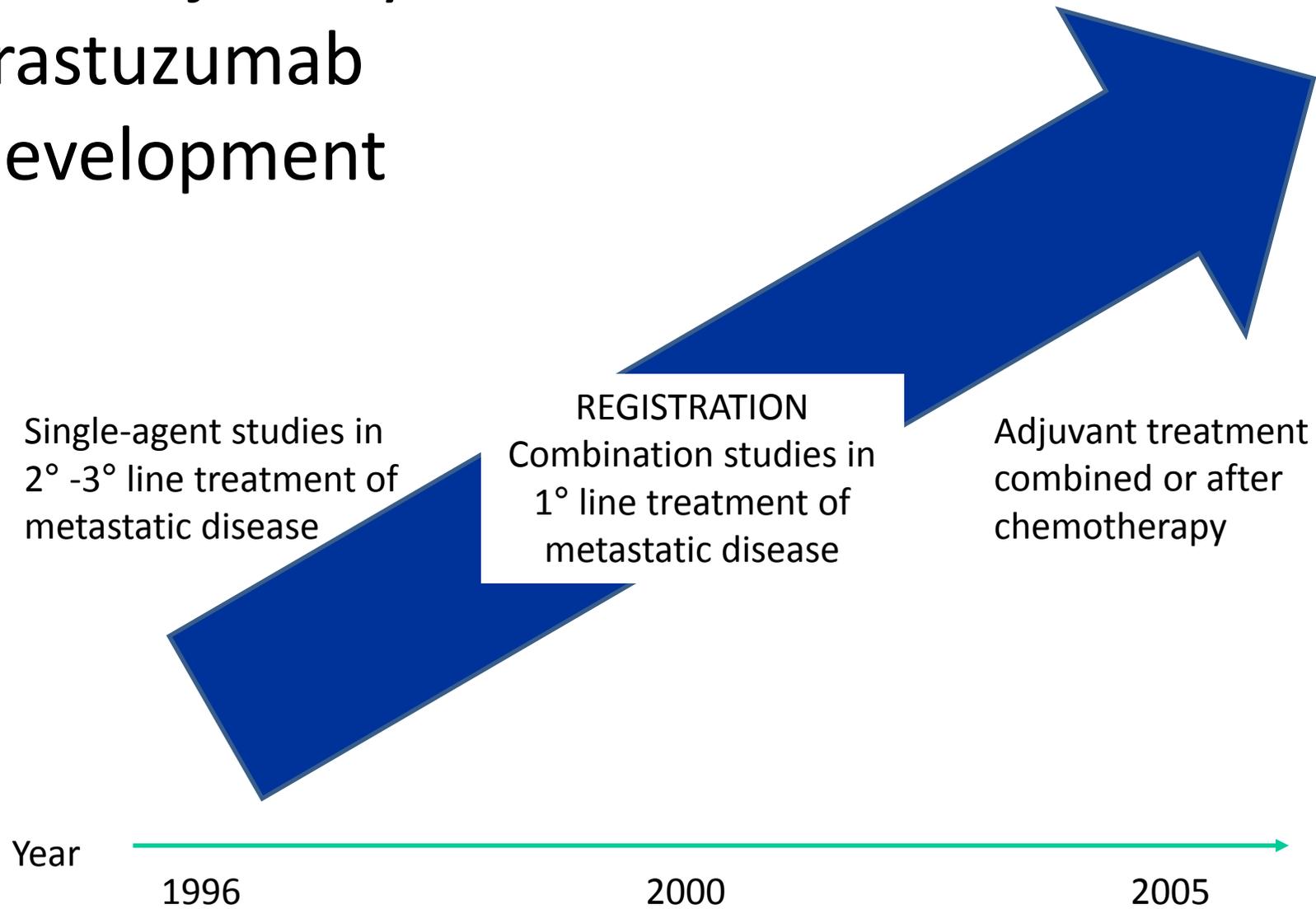


# Scaletta

- La rivoluzione (!?) *target-based*
- Il problema dei costi
- L'Italia

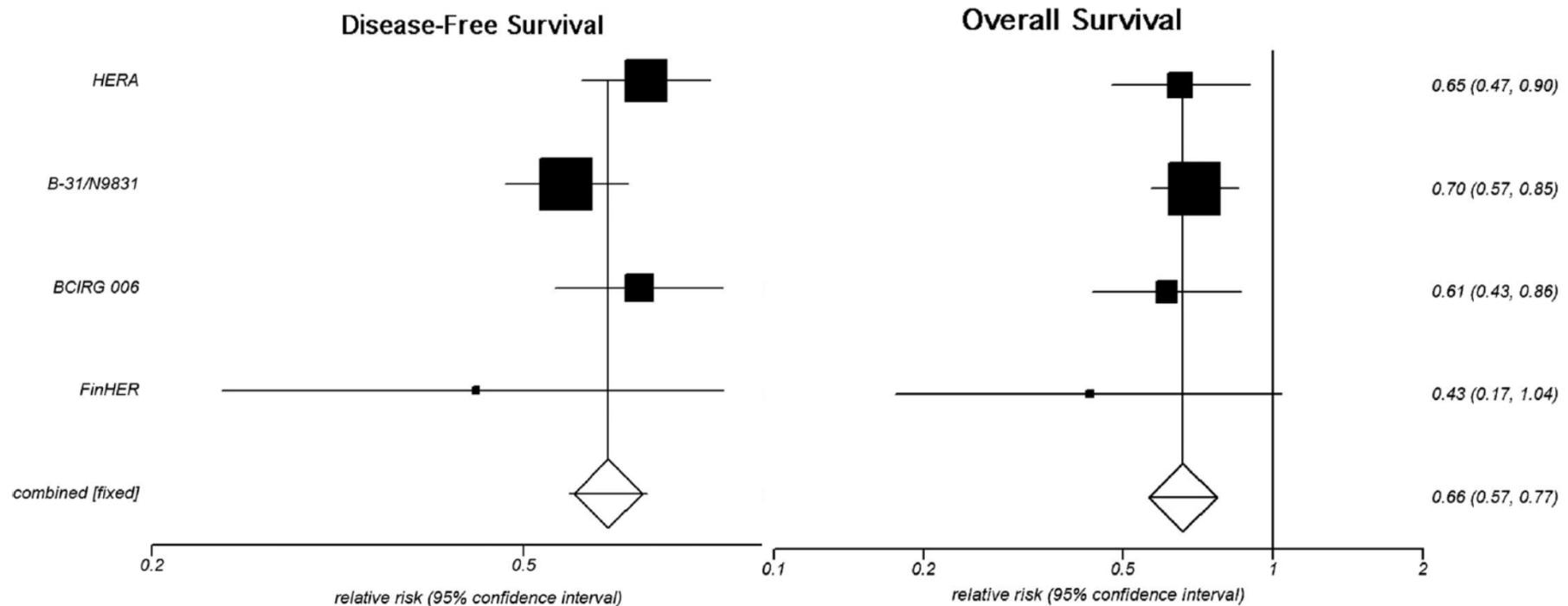


# The trajectory of trastuzumab development



# Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

ISSA J. DAHABREH,<sup>a,b</sup> HELEN LINARDOU,<sup>c</sup> FOTIOS SIANNIS,<sup>d</sup> GEORGE FOUNTZILAS,<sup>e</sup> **SAMUEL MURRAY<sup>f</sup>**

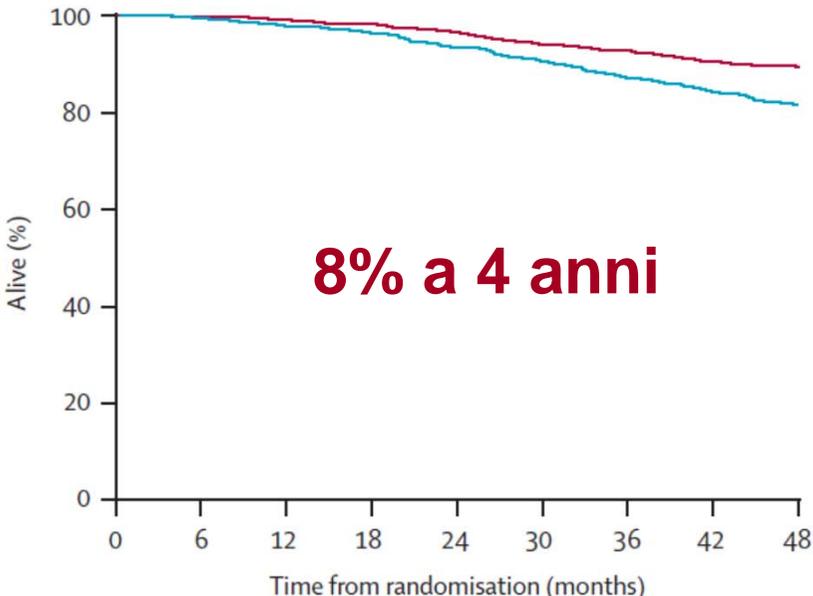
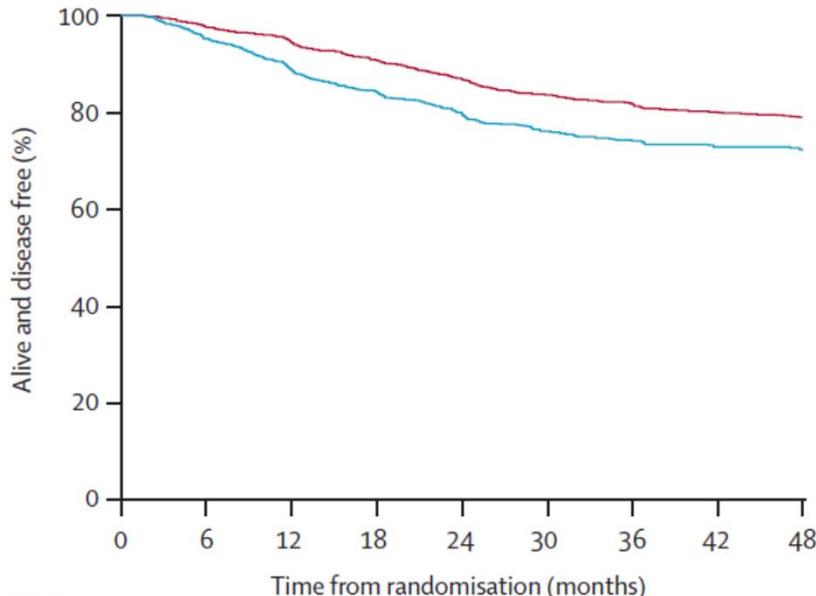


*The Oncologist* 2008, 13:620-630.



# Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial

Luca Gianni, Urania Dafni, Richard D Gelber, Evandro Azambuja, Susanne Muehlbauer, Aron Goldhirsch, Michael Untch, Ian Smith, José Baselga, Christian Jackisch, David Cameron, Max Mano, José Luiz Pedrini, Andrea Veronesi, Cesar Mendiola, Anna Pluzanska, Vladimir Semiglazov, Eduard Vrdoljak, Michael J Eckart, Zhenzhou Shen, George Skiadopoulos, Marion Procter, Kathleen I Pritchard, Martine J Piccart-Gebhart, and Richard Bell, for the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48
1-year trastuzumab		1703	1619	1552	1485	1414	1352	1280	1020	854
Observation		1698	1557	1364	1089	836	620	448	324	234

	1703	1660	1640	1615	1577	1524	1447	1149	953
	1698	1635	1524	1287	1047	827	636	479	331



### Tavola C.6

*Spesa e consumi 2011 per farmaci erogati dalle strutture pubbliche: principi attivi più prescritti per I livello ATC (fino al 75% della spesa)*

	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 11/10	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 11/10
<b>L - Farmaci antineoplastici e immunomodulatori</b>	<b>45,94</b>		<b>-1,0</b>	<b>7,8</b>		<b>4,0</b>
trastuzumab	3,72	8,1	6,8	0,1	1,5	6,8
etanercept	3,22	7,0	4,4	0,3	3,3	4,2
adalimumab	3,21	7,0	11,4	0,2	2,9	10,8
imatinib	2,86	6,2	4,1	0,1	1,1	4,1

### Tavola C.8

*Ranghi regionali 2011 dei primi trenta principi attivi per spesa di farmaci erogati dalle strutture pubbliche*

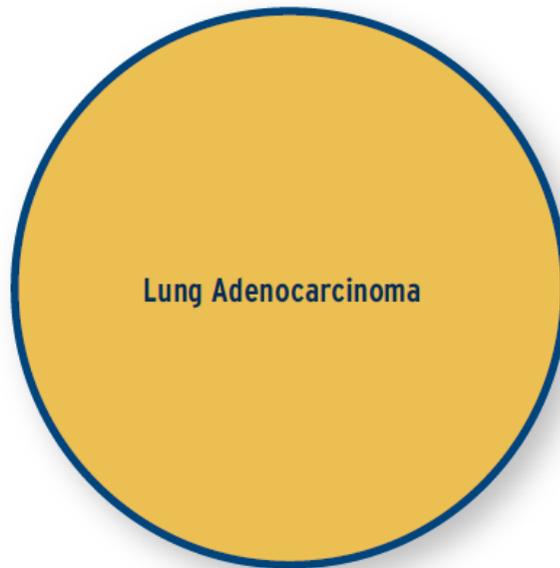
	Italia	Piemonte	Valle d'Aosta	Lombardia	Bolzano	Trento	Veneto	Friuli VG	Liguria	E. Romagna	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise	Campania	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna
trastuzumab	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	4	1	2	6	1	7	1	7	2	4	6	2
etanercept	2	8	3	7	7	16	2	4	9	6	1	3	4	5	3	4	2	1	3	2	7	4
adalimumab	3	3	6	9	1	7	3	3	11	3	2	2	3	8	2	3	6	3	9	3	2	5
imatinib	4	6	7	3	4	6	4	6	6	5	10	5	8	2	7	8	7	8	4	7	5	10

# ASCO'S BLUEPRINT FOR ACTION

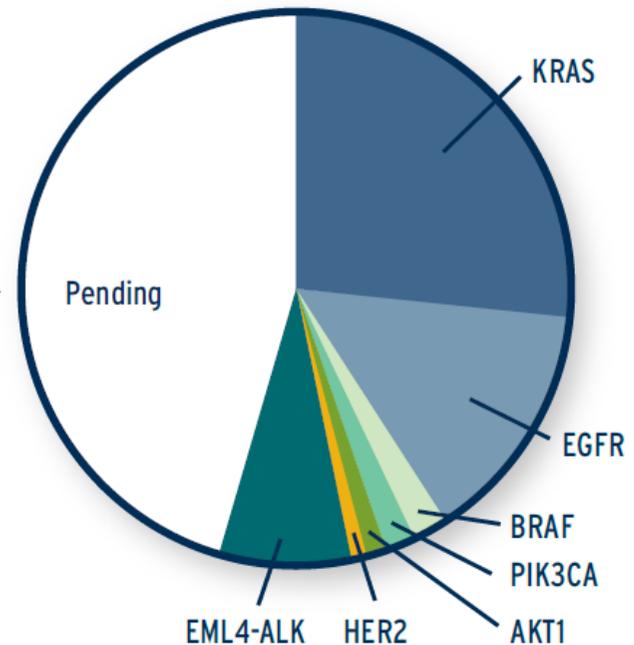
## I. A NEW APPROACH TO THERAPEUTIC DEVELOPMENT

### Cancer in the Molecular Era: Identifying the Drivers of Lung Cancer

**BEFORE:** One Disease



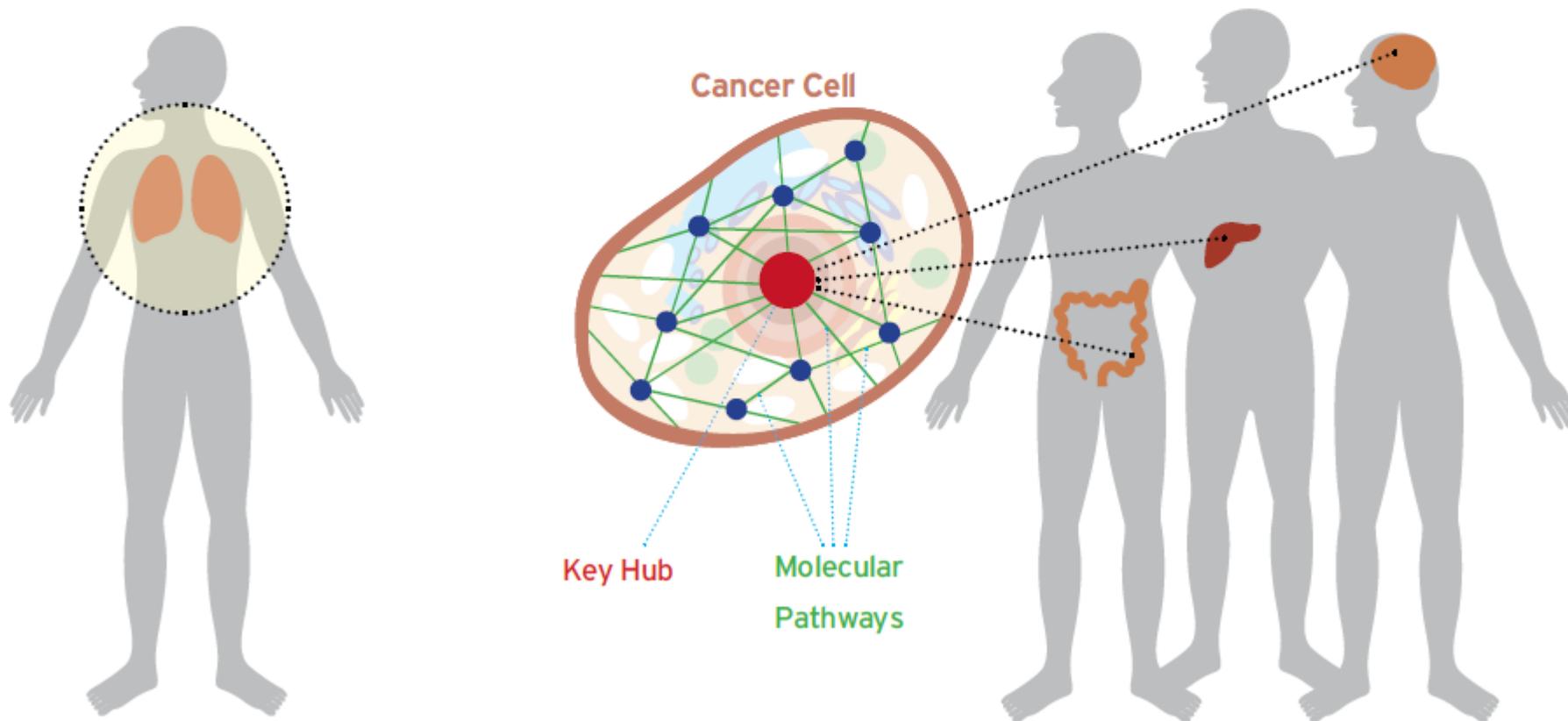
**TODAY:** Many different forms of lung cancer driven by different molecular defects – with more yet to be identified

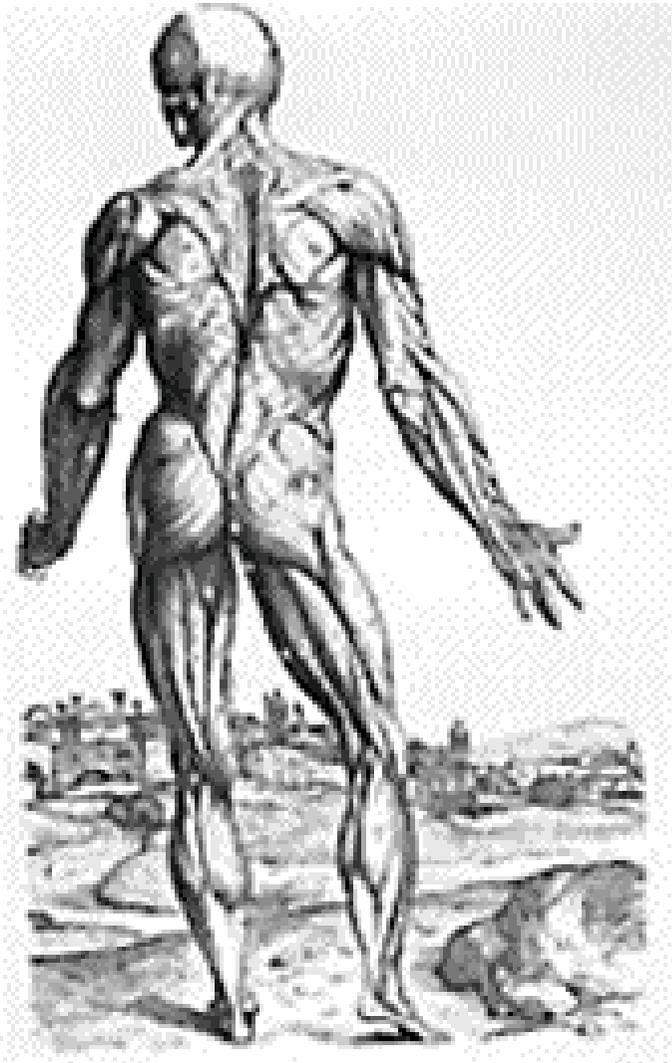


## A New Model for Therapeutic Development

**OLD MODEL:** Treatment is determined by a tumor's location in the body, without regard to the molecular characteristics of the patient or the tumor.

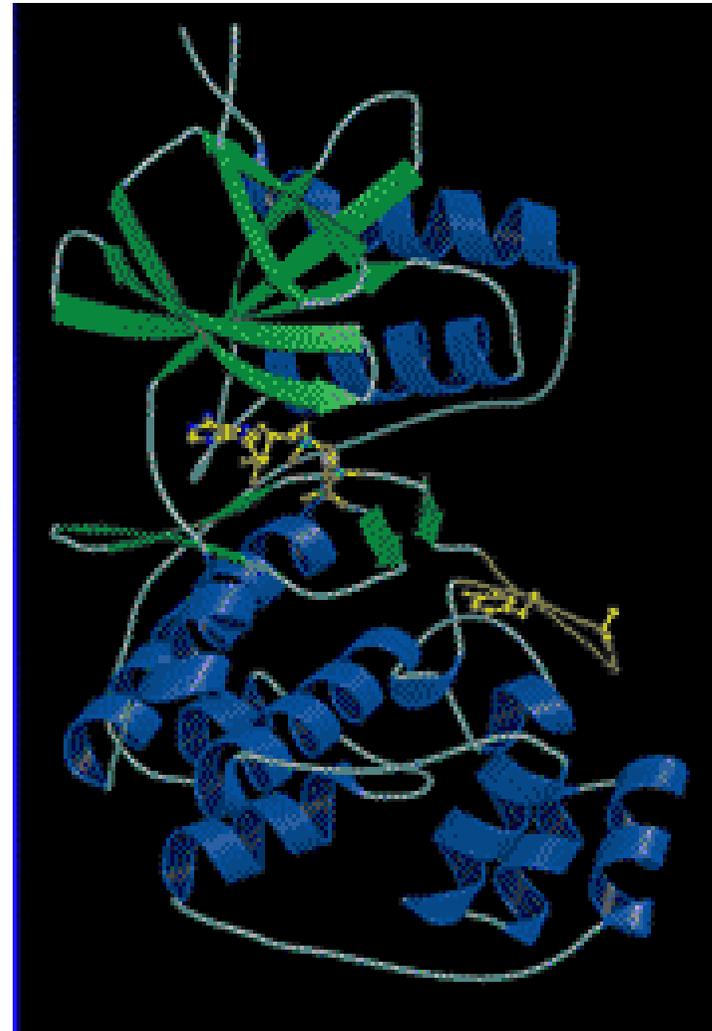
**NEW MODEL:** Treatment is determined by key molecular "hubs" that must be targeted within the cells, and is only administered to patients whose tumors are found to have those hubs – potentially without regard to the tumor's location in the body.





From organ anatomy...

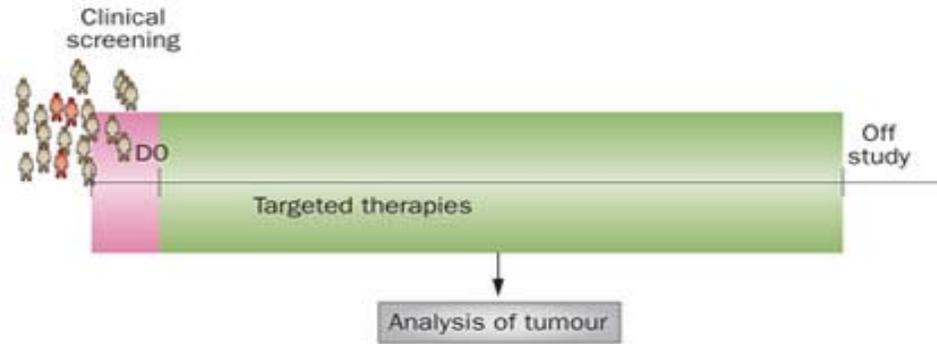
?



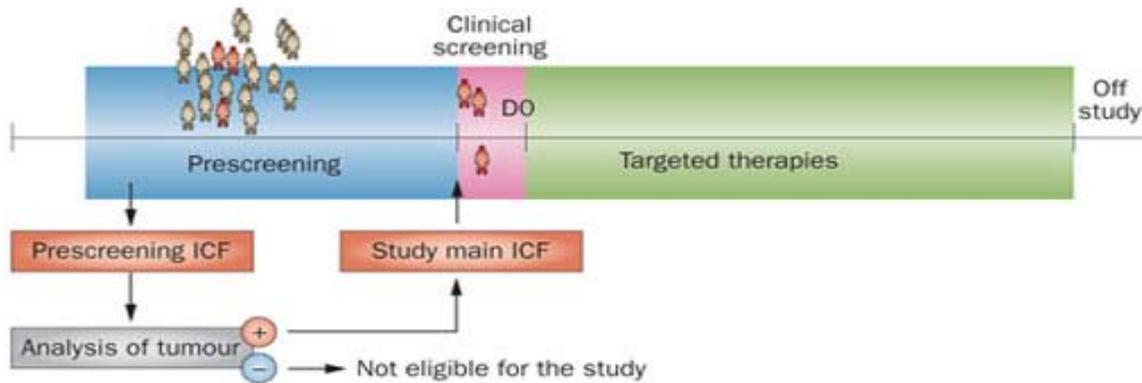
... to molecular anatomy



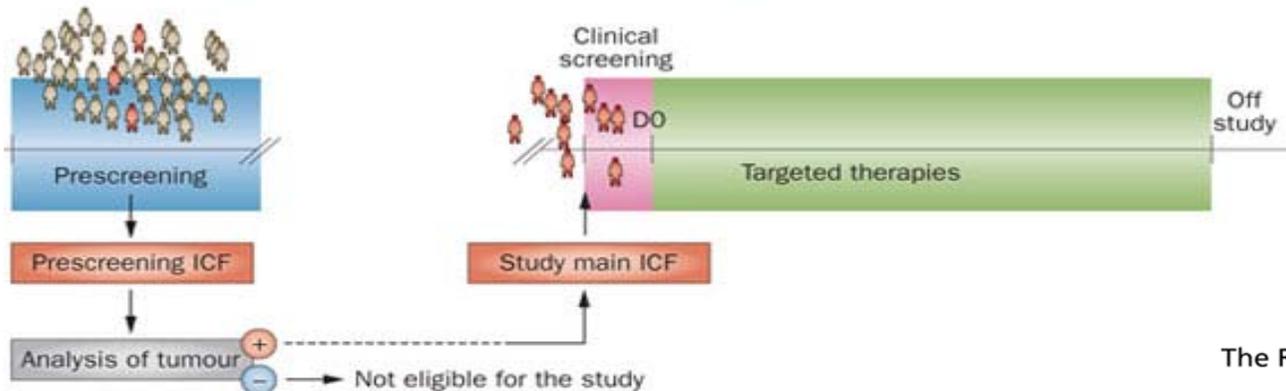
Strategy one: no preselection



Strategy two: prescreening before phase I trial

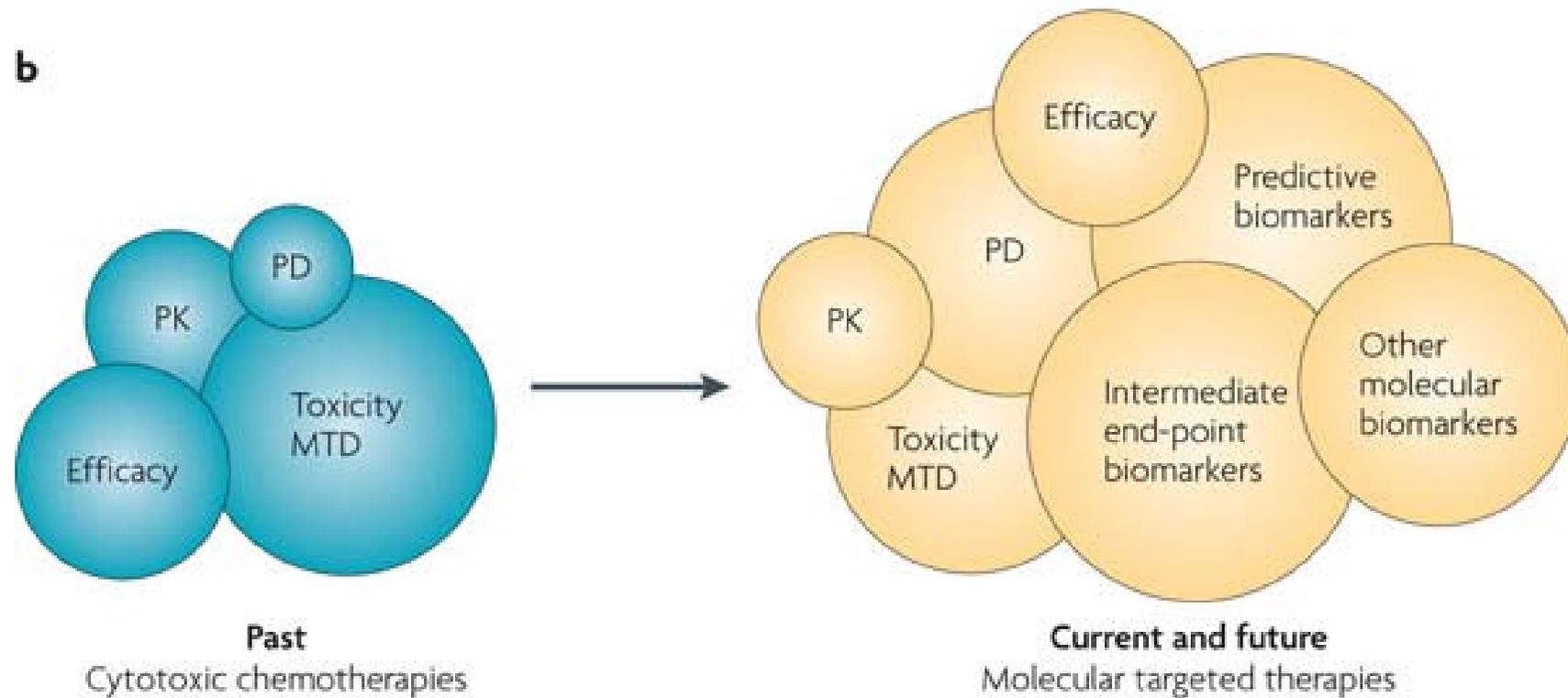


Strategy three: prescreening population with metastatic disease



# La parola chiave è: **BIOMARKER**

**b**



## II. FASTER, SMARTER CLINICAL TRIALS

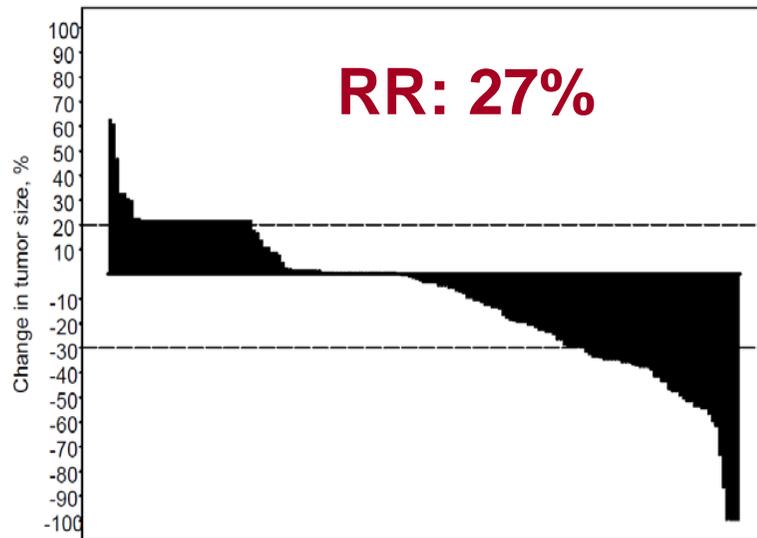
**OLD MODEL:** Large numbers of patients, not selected by molecular characteristics; lower chance of demonstrating effectiveness, since many participants do not have the molecular defects being targeted



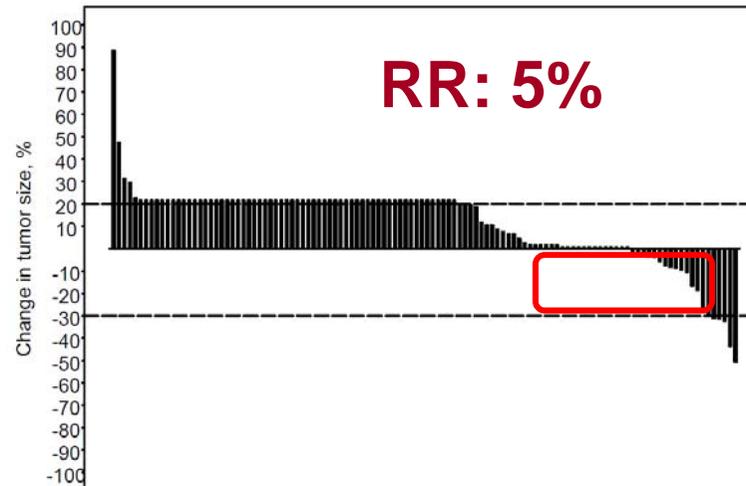
**NEW MODEL:** Small patient populations, all with the relevant mutations or genetic defects; greater chance of desired results, since all participants have the potential to respond



# Smarter phase 1 studies...



← matched



unmatched →

## Personalized Medicine in a Phase I Clinical Trials Program: The MD Anderson Cancer Center Initiative

Apostolia M. Tsimberidou, Nancy G. Iskander, David S. Hong, et al.

*Clin Cancer Res* Published OnlineFirst September 10, 2012.



# Smarter phase 2 studies...

- Uncontrolled single-arm phase 2 trials
  - Are effective tools to show that a drug is not active (high negative predictive value - NPV)
  - Are NOT efficient to select the best *challengers* for phase 3 (low positive predictive value - PPV)
- **Controlled randomized comparative phase 2 trials**
  - The best way to improve PPV
  - Of course
    - Have to be conducted with relaxed statical criteria (eg one-sided  $\alpha = 0.20$ )
    - Have to be followed by typical phase 3 trials, if positive



## Review of Phase II Trial Designs Used in Studies of Molecular Targeted Agents: Outcomes and Predictors of Success in Phase III

Robert H. El-Maraghi and Elizabeth A. Eisenhauer

**Table 2.** Trial Design and End Points

Design and End Point	No. of Reports (N = 65)	Trials (N = 89)	
		No.	%
Nonrandomized	51	62	70
Randomized	14	27	30
Comparator arms:			
Placebo/standard		3	
Other investigational drug		4	
Other dose of same agent		20	
Primary end point			
Objective response		51	57
Multinomial (response and progressive disease)		10	11
Proportion progression free		8	9
Progression-free survival		8	9
Other		12	13

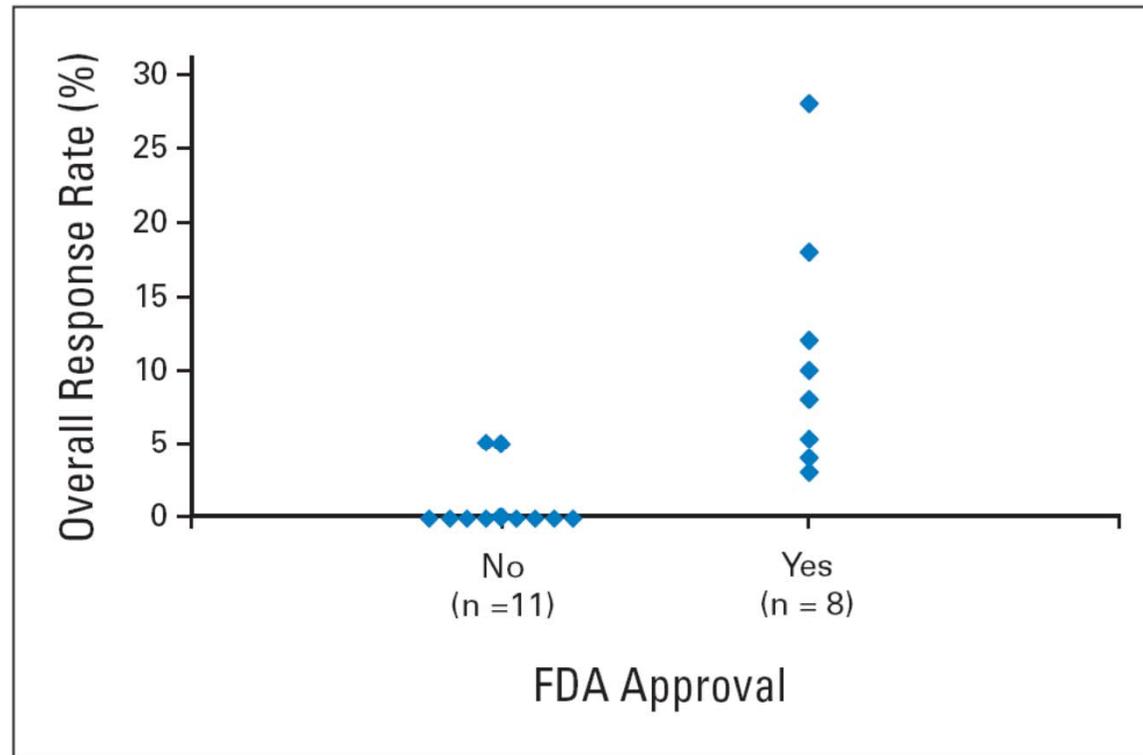


## Review of Phase II Trial Designs Used in Studies of Molecular Targeted Agents: Outcomes and Predictors of Success in Phase III

Robert H. El-Maraghi and Elizabeth A. Eisenhauer

### Conclusion

In practice, phase II design for targeted agents is similar to that for cytotoxics. Objective response seems to be a useful end point for screening new targeted agents because, in our review, its observation predicted for eventual success.



**Fig 1.** Overall single-agent phase II response rate for each agent versus US Food and Drug Administration (FDA) approval (as of June 2007) in at least one of the reviewed tumor types.



# Smarter phase 3 studies...

- Quelli basati sull'uso di un biomarcatore...
- In una popolazione selezionata a priori...
- E di biomarcatori ce ne sono...
  - EGFR mutation (gefitinib, erlotinib, afatinib)
  - ALK traslocation (crizotinib)
  - c-KIT (imatinib)
  - B-RAF (vemurafenib)
  - HER2 (trastuzumab, pertuzumab, TDM1)
  - [RAS – (cetuximab, panitumumab)]
  - ...



# Ma la “rivoluzione” ha i suoi punti deboli...

- Ad esempio quando il biomarcatore non c'è



## Non biomarker-driven new drugs in NSCLC

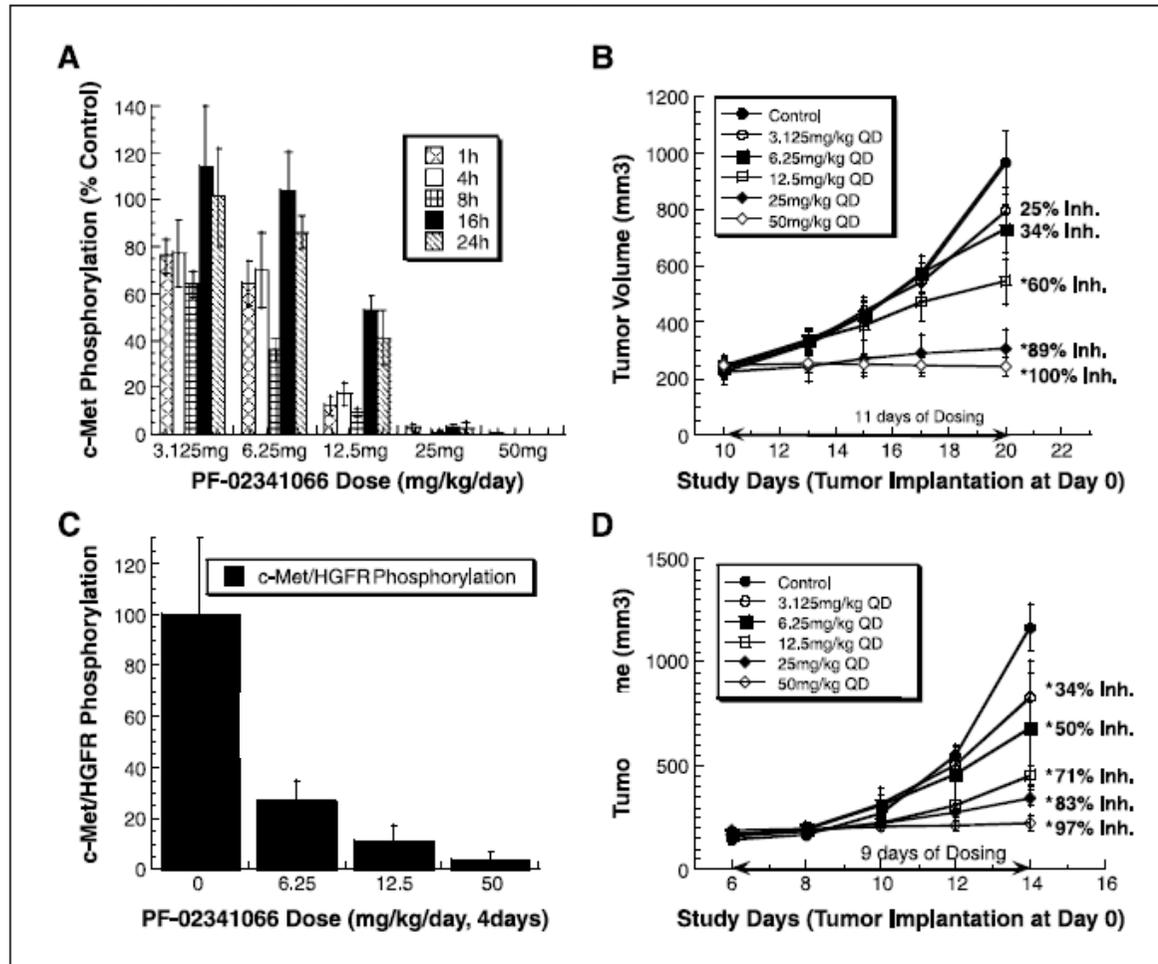
cMET	ARQ197	Phase II/III
VEGFRs; PDGFRs; bFGFRs; B-Raf	Sorafenib	Phase III (ESCAPE, NExUS failed; others ongoing)
VEGFRs; c-Kit; PDGFRs	Cediranib (AZD2171)	Phase II/III (with some concerns about dose)
VEGFRs; c-Kit; PDGFRs	Motesanib (AMG706)	Phase III (MONET-1 biologically selected population)
IGFR-1	Figitumumab	Phase III (failed to demonstrate a benefit)
TRAIL-Rs (DR4 e 5)	Mapatumumab	Phase II (failed)
	Conatumumab	
	Lexatumumab	Phase II
	Apomab	
HDAC	Vorinostat	Phase I/II
PARP	BSI-201	Phase III (Eclipse started in March 2010)

# Ma la “rivoluzione” ha i suoi punti deboli...

- Ad esempio quando il biomarcatore non c'è
- Quando il biomarcatore è un bersaglio mobile
  - Nella sua identità



# An Orally Available Small-Molecule Inhibitor of c-Met, **crizotinib**, Exhibits Cyto-reductive Antitumor Efficacy through Antiproliferative and Antiangiogenic Mechanisms



**Figure 2.** Inhibition of c-Met phosphorylation (A) and tumor growth (B) by PF-2341066 in GTL-16 xenograft model. Athymic mice bearing established GTL-16 (250 mm<sup>3</sup>; A and B) or U87MG (180 mm<sup>3</sup>; C and D) tumors were given PF-2341066 p.o. at the indicated dose or vehicle alone over the designated treatment schedule. For studies investigating inhibition of c-Met phosphorylation (A or C), mice were humanely euthanized at designated time points postadministration, tumors were resected and frozen, and phosphorylation in vehicle and treated groups was quantitated by ELISA. Inhibition of kinase target phosphorylation by PF-2341066 in tumors was calculated as % inhibition = 100 - [(mean OD treated/mean OD untreated) × 100]. For studies investigating tumor growth inhibition (B or D), tumor volume was measured using Vernier calipers on the indicated days with the median tumor volume ± SE indicated for groups of 15 mice. Percent tumor growth inhibition values were measured on the final day of study for drug-treated mice compared with vehicle-treated mice and were calculated as 100 × {1 - [(Treated<sub>Day 20</sub> - Treated<sub>Day 10</sub>) / (Control<sub>Day 20</sub> - Control<sub>Day 10</sub>)]}. \*, P ≤ 0.001, median tumor volumes are significantly less in the treated versus the control group as determined using one-way ANOVA.



*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 28, 2010

VOL. 363 NO. 18

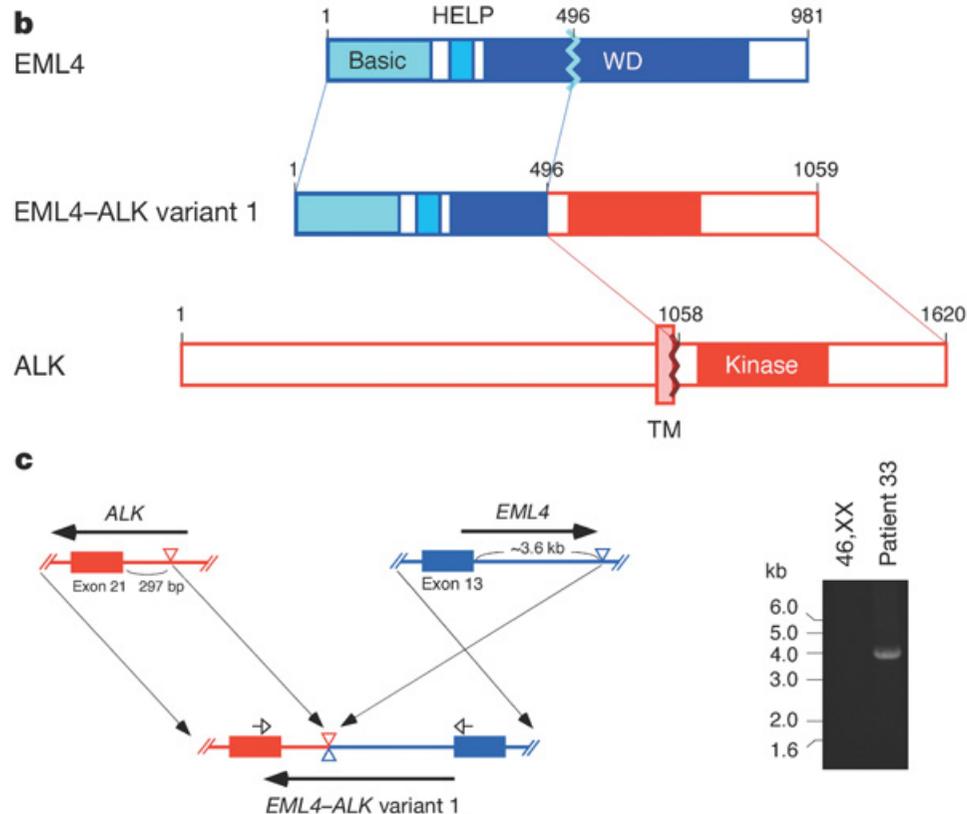
Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell  
Lung Cancer

- Open-label, multicenter, two-part phase 1 trial
- Maximum tolerated dose of 250mg po BID
- Dramatic response during dose-escalation in 2 NSCLC patients with FISH positive for ALK rearrangement



# Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer

Manabu Soda<sup>1,2</sup>, Young Lim Choi<sup>1</sup>, Munehiro Enomoto<sup>1,2</sup>, Shuji Takada<sup>1</sup>, Yoshihiro Yamashita<sup>1</sup>, Shunpei Ishikawa<sup>5</sup>, Shin-ichiro Fujiwara<sup>1</sup>, Hideki Watanabe<sup>1</sup>, Kentaro Kurashina<sup>1</sup>, Hisashi Hatanaka<sup>1</sup>, Masashi Bando<sup>2</sup>, Shoji Ohno<sup>2</sup>, Yuichi Ishikawa<sup>6</sup>, Hiroyuki Aburatani<sup>5,7</sup>, Toshiro Niki<sup>3</sup>, Yasunori Sohara<sup>4</sup>, Yukihiro Sugiyama<sup>2</sup> & Hiroyuki Mano<sup>1,7</sup>



- Screened cDNA library derived from tumor
- Fusion results from a small inversion within chromosome 2p
- N-terminal half of EML4 is fused to intracellular kinase domain of ALK
- Found in **2-5%** of NSCLC patients
- Mutually exclusive with EGFR mutations





# Ma la “rivoluzione” ha i suoi punti deboli...

- Ad esempio quando il biomarcatore non c'è
- Quando il biomarcatore è un bersaglio mobile
  - Nella sua identità
  - Nella sua identificazione diagnostica



# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 8, 2012

VOL. 366 NO. 10

## Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

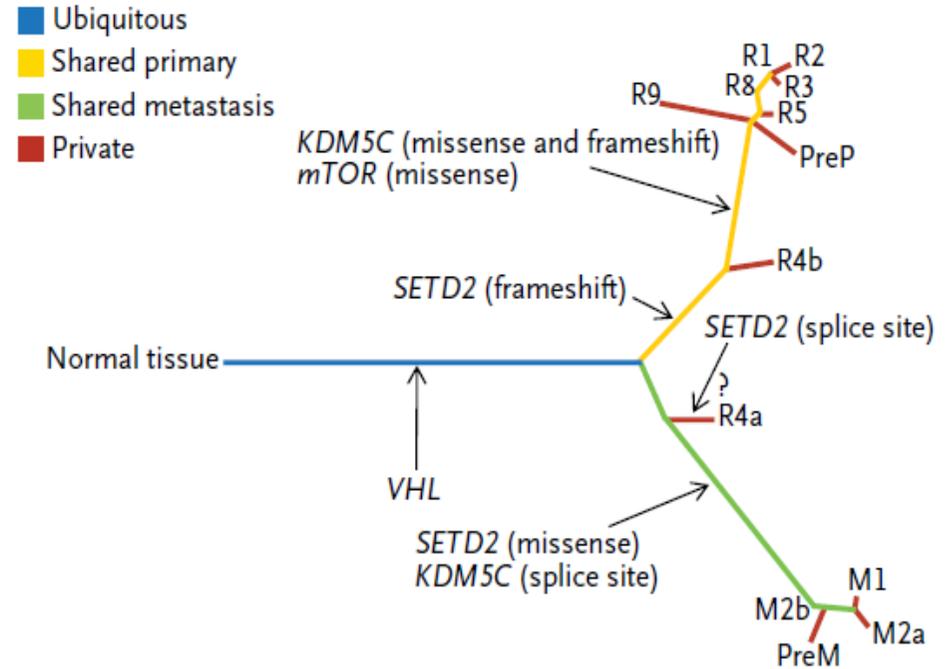
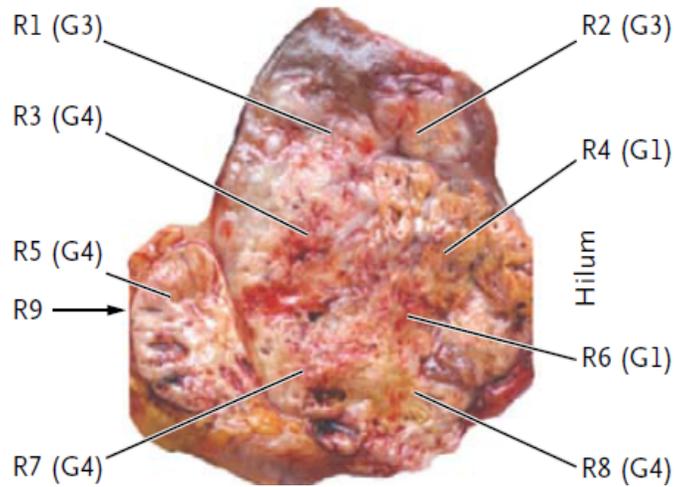
Marco Gerlinger, M.D., Andrew J. Rowan, B.Sc., Stuart Horswell, M.Math., James Larkin, M.D., Ph.D., David Endesfelder, Dip.Math., Eva Gronroos, Ph.D., Pierre Martinez, Ph.D., Nicholas Matthews, B.Sc., Aengus Stewart, M.Sc., Patrick Tarpey, Ph.D., Ignacio Varela, Ph.D., Benjamin Phillimore, B.Sc., Sharmin Begum, M.Sc., Neil Q. McDonald, Ph.D., Adam Butler, B.Sc., David Jones, M.Sc., Keiran Raine, M.Sc., Calli Latimer, B.Sc., Claudio R. Santos, Ph.D., Mahrokh Nohadani, H.N.C., Aron C. Eklund, Ph.D., Bradley Spencer-Dene, Ph.D., Graham Clark, B.Sc., Lisa Pickering, M.D., Ph.D., Gordon Stamp, M.D., Martin Gore, M.D., Ph.D., Zoltan Szallasi, M.D., Julian Downward, Ph.D., P. Andrew Futreal, Ph.D., and Charles Swanton, M.D., Ph.D.



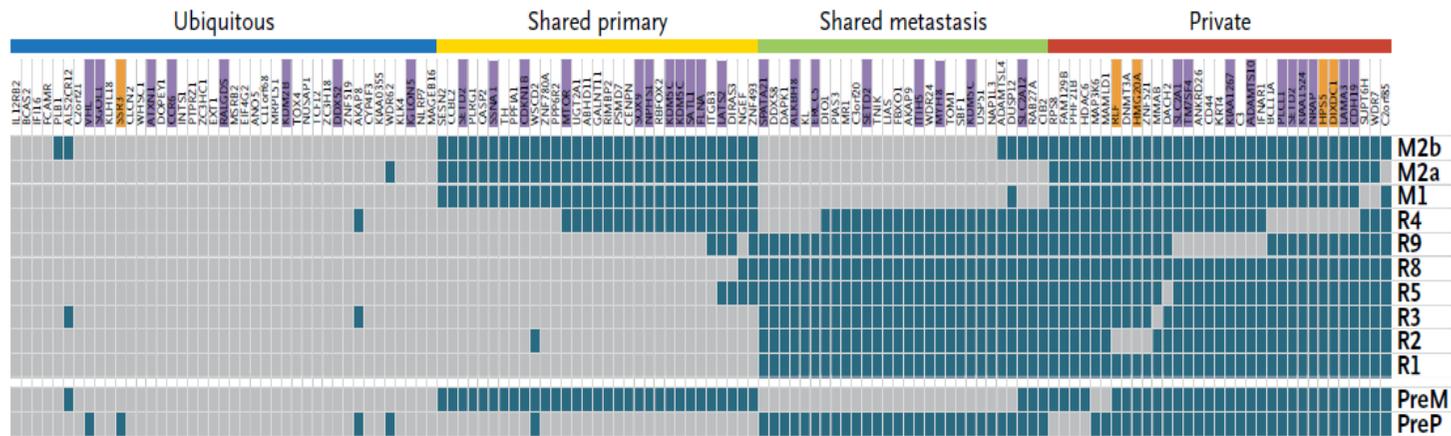
# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 8, 2012



## B Regional Distribution of Mutations



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 8, 2012

VOL. 366 NO. 10

- One single biopsy captures only 55% of all the mutations found in the tumor
- Only 34% of the mutations are ubiquitous (found in all the regions of the tumor)
- Out of 71 mutations reported at diagnosis, only 67 are found after treatment
- Only 40% of mutations are shared between the primary and the metastatic lesion in the same patient



# Ma la “rivoluzione” ha i suoi punti deboli...

- Ad esempio quando il biomarcatore non c'è
- Quando il biomarcatore è un bersaglio mobile
  - Nella sua identità
  - Nella sua identificazione diagnostica
- Se riflettiamo alla dimensione “media” dei benefici trovati



# 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*

## 15 “pivotal” registration trials

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



# Poco, molto, dipende...

- Dal punto di vista...
  - I pazienti
  - Le aziende farmaceutiche
  - Gli oncologi medici
  - I nostri colleghi
  - L'ambiente (decisori politici, mass-media...)



**DRAFT**

**Defining Clinically Meaningful Outcomes: ASCO Recommendations to Raise  
the Bar for Clinical Trials**

Lee M. Ellis, David Bernstein, Emile Voest, Jordan Berlin, Daniel Sargent, Patricia  
Cortazar, Elizabeth Garrett-Mayer, Roy Herbst, Rogerio Lillenbaum, Camelia Sima,  
Alan Venook, Mithat Gonen, Lowell Schnipper

and the ASCO Clinically Meaningful Outcomes Working Groups



Table 1: Summary of recommended targets for meaningful clinical trial goals.

Cancer Type	Patient Population	Current Baseline Median OS	Improvement Over Current OS That Would be Clinically Meaningful	Target Hazard Ratios	1 Yr Survival Rate (Current/ Target )
Pancreatic Cancer	FOLFIRONOX Eligible Patients	10 – 11 months	4-5 months	0.67 – 0.69	48% / 56%
Pancreatic Cancer	Gemcitabine Eligible Patients	6 - 8 months	3-4 months	0.6 – 0.679	21% / 24%
Lung Cancer	Non-squamous cell carcinoma	13 months	3.25-4 months	0.76-0.8	53% / 61%
Lung Cancer	Squamous cell carcinoma	10 months	2.5-3 months	0.77-0.8	44% / 53%
Breast Cancer	Metastatic triple negative, previously untreated for metastatic disease	18 months	4.5-6 months	0.75-0.8	63% / 69%
Colon Cancer	disease progression on all prior therapies (or not a candidate for standard 2 <sup>nd</sup> or 3 <sup>rd</sup> line options)	4-6 months	3-5 months	0.44 – 0.67*	N/A

\*Hazard ratios represent a 5 month improvement on a baseline of 4 month median OS and a 3 month improvement on a baseline of 6 month median OS



# Scaletta

- La rivoluzione (!?) *target-based*
- Il problema dei costi
- L'Italia





## Delivering affordable cancer care in high-income countries

*Richard Sullivan, Jeffrey Peppercorn, Karol Sikora, John Zalcberg, Neal J Meropol, Eitan Amir, David Khayat, Peter Boyle, Philippe Autier, Ian F Tannock, Tito Fojo, Jim Siderov, Steve Williamson, Silvia Camporesi, J Gordon McVie, Arnie D Purushotham, Peter Naredi, Alexander Eggermont, Murray F Brennan, Michael L Steinberg, Mark De Ridder, Susan A McCloskey, Dirk Verellen, Terence Roberts, Guy Storme, Rodney J Hicks, Peter J Ell, Bradford R Hirsch, David P Carbone, Kevin A Schulman, Paul Catchpole, David Taylor, Jan Geissler, Nancy G Brinker, David Meltzer, David Kerr, Matti Aapro*

### Cost of cancer care tomorrow: challenges and policy strategies

The rapidly escalating cost trajectory

driven by pricing new therapies based on the costs of existing therapies,

continues upwards at a speed that is not sustainable.



## Novembre 2012 – e-mail di un amico quasi greco (Samuel Murray, quello della quarta diapositiva...)

### **Gli avevo chiesto:**

Which is the effect of the economic crisis on cancer care in your country?

### **Response:** Simple.

We don't have cortisone. 3 months to find herceptin in most places.

Companies are now at a "Pay-up-front" format for drug release to the public sector.

Recent law states "if the public sector has not paid an invoice to a private company/individual within 2 years they can stop supply".

Suppliers have not been paid and thus: the largest hospital in the Balkans (Evangelismos) ran out of Syringes, Gauze, Saline, etc.

This happened to 7 University and Regional hospitals (all large)

Many patients have been flying to Cyprus to purchase drugs.

The are again cutting the budget in half...



## Negli ultimi 20 anni

- Il costo potenziale in farmaci per il trattamento di un paziente con carcinoma del colon retto metastatico è passato da

**1.000 a 100.000 €**



# Recentemente

- Per un innovativo trattamento (ipilimumab) contro il melanoma che prolunga la sopravvivenza mediamente di pochi mesi (probabilmente molto di più per un gruppo di pazienti purtroppo non identificabile a priori) la contrattazione è partita da un prezzo per paziente di

**80.000 €**



# blood

Prepublished online April 25, 2013;  
doi:10.1182/blood-2013-03-490003

## **Price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML), reflection of the unsustainable cancer drug prices: perspective of CML Experts**

Experts in chronic myeloid leukemia

*...a large group of CML experts, who believe the current prices of CML drugs are too high, unsustainable, may compromise access of needy patients to highly effective therapy, and are harmful to the sustainability of our national healthcare systems.*



Of the 12 drugs approved by the FDA for various cancer indications in 2012, 11 were priced above \$100,000 per year.

Experts in chronic myeloid leukemia, Blood 2013

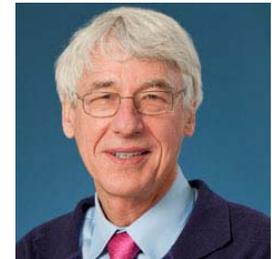
Cancer drug prices have almost doubled from a decade ago, from an average of \$5,000 per month to more than \$10,000 per month.

Fojo T, J Natl Cancer Inst 2009;101:1044-48



*“When we go out and buy a new car, if we are buying a Ford, we don’t expect to pay for a Ferrari...*

*That is what we are doing at the moment with anticancer drugs”*



Ian Tannock  
Princess Margaret Hospital, Toronto, Canada  
ASCO meeting 2012



*“I think the way around this [the drug cost problem] is that registration of new anticancer drugs ought to be based on **value-based pricing**.*



Ian Tannock  
Princess Margaret Hospital, Toronto, Canada  
ASCO meeting 2012



# Scaletta

- La rivoluzione (!?) *target-based*
- Il problema dei costi
- L'Italia

**ci aveva provato...**



# Ho avuto il privilegio

- Di far parte del Tavolo Oncologico (creato nel 2005 da Nello Martini) e poi del Gruppo di lavoro AIFA sui farmaci oncologici
- C'erano vari problemi
  - AIFA era “giovane”
  - Molti farmaci nuovi erano in lista d'attesa
  - Bisognava fare qualcosa per favorire la sostenibilità
  - Senza discriminazioni e garantendo equità e universalità



## The *Italian way*

- Creare una procedura di tutoraggio *web-based* per garantire **l'appropriatezza** (almeno per un certo tempo)



Home | AIFA - Windows Internet Explorer

http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/

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

**Registro farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio**

- Atriance
- Avastin
- Erbitux
- Herceptin adiuvante
- Nexavar
- Revlimid
- Sprycel
- Revlimid - legge 648/96
- Arruolamento chiuso (solo aggiornamento dati):
  - Eloxatin adiuvante
  - Emend
  - Faslodex
  - Sutent
  - Tarceva
  - Tasigna
  - Torisel
  - Vectibix
  - Yondelis
  - Zevalin
  - Foscan
  - Gliadel
  - 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  CINECA 

Risoluzione consigliata: 1024 x 768

Internet 100%





## Farmaci sottoposti a monitoraggio

### Programmi generali:

- Farmaci antineoplastici
- Farmaci orfani
- Farmaci per la psoriasi
- Farmaci anti HIV
- Farmaci antidiabetici
- Farmaci cardiovascolari
- Farmaci oftalmici **NEW**

### Progetti specifici:

- Tysabri
- ADHD
- Xolair **NEW**
- Xagrid
- Xigris

### "Comunicato emergenza sisma": leggi comunicato in PDF - leggi comunicato in HTML

Con il Registro dei farmaci a monitoraggio l'agenzia Italiana del Farmaco AIFA, intende mettere a disposizione degli operatori sanitari un punto di accesso unificato ai progetti di monitoraggio che sono richiesti, laddove necessario, a complemento delle determinazioni di immissione in commercio delle singole specialità medicinali (in luogo delle precedenti schede di rilevazione dati cartacee).

Il Registro unificato intende porsi come strumento innovativo di comunicazione con l'Autorità regolatoria, per una efficace semplificazione degli iter burocratici richiesti dalle procedure e per l'avvio di un processo virtuoso in grado di supportare una sempre migliore pratica clinica a tutela del paziente.

In collaborazione con:



Risoluzione consigliata: 1024 x 768



## The *Italian way*

- Creare una procedura di tutoraggio *web-based* per garantire l'**appropriatezza** (almeno per un certo tempo)
- Introdurre la “**dimensione del beneficio**” nella negoziazione del prezzo attraverso una strategia di ***payment-by-result***



# *Payment-by-result*

- Le risorse si riducono...
- Il costo dei nuovi farmaci aumenta...
- I nuovi farmaci producono pochi successi (che implicano trattamenti di lunga durata) e molti fallimenti...
- **Facciamo in modo che il SSN paghi i nuovi farmaci solo quando realmente funzionano**
  - Malattia non in progressione al primo restaging...



2007

## Vantaggi

- Il farmaco è accessibile per tutti i pazienti
- Rapidamente, senza decisioni eticamente problematiche (le soglie del NICE...)
- Rispettando i farmaci molto efficaci (si paga sempre...)
- Penalizzando quelli poco efficaci
- Spingendo l'industria verso
  - Una ricerca più innovativa
  - Lo sviluppo di test diagnostici per identificare a priori i pazienti responder

## Limiti

- Non applicata in tutto il mondo
- Non applicabile ai trattamenti adiuvanti
- Problematica per i trattamenti di associazione
- Difficile da accettare per i citotossici (pochi cicli previsti anche in caso di buon risultato)
- Un sistema nuovo...
  - Richiede tempo per andare a regime
  - Nel frattempo ci possono essere errori e disservizi



# 10 years of NICE: still growing and still controversial

Peter Littlejohns, Sarah Garner, Nick Doyle, Fergus Macbeth, David Barnett, Carole Longson

## Panel 1: Cost-sharing schemes for bortezomib and erlotinib

### Bortezomib

1.1 Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in patients who are at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are to undergo, for bone-marrow transplantation, under the following circumstances

- The response to bortezomib monotherapy is defined as a reduction in serum M protein after at most two cycles of treatment is continuing to have a complete or partial response in serum M protein. An alternative biochemical response is a partial response in serum M protein is defined as a partial response (as defined above)
- The full cost of bortezomib for patients receiving a maximum of four cycles of treatment should be covered if a partial response (as defined above)

1.2 Patients currently receiving bortezomib monotherapy who do not meet the criteria in paragraph 1.1 should have the option to continue therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop

### Erlotinib

2.1 Erlotinib is recommended, within its licensed indication, as an alternative to docetaxel as a second-line treatment option for patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) only on the basis that it is provided by the manufacturer at an overall treatment cost (including administration, adverse events and other costs) equal to that of docetaxel

2.2 The decision to use erlotinib as an alternative to docetaxel (in section 1.1) should be based on a comparison between the responsible clinician's assessment of the potential benefits of erlotinib and the costs of such treatment

2.3 Erlotinib is recommended as a second-line treatment option for patients with metastatic NSCLC in patients who are not suitable (that is, where there is no contraindication to docetaxel) or for third-line treatment after docetaxel therapy

2.4 People currently receiving treatment with erlotinib, but for whom treatment would not be recommended according to section 1.3, should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop

**AIIFA  
Pay-by-results**

**AIIFA  
Cost sharing**



# THE LANCET.com

---

## **Risk-sharing for new expensive anti-cancer drugs: the Italian strategy**

August 03 2007

Francesco Perrone, *Director Clinical Trials Unit, NCI , Naples, Italy.*  
Filippo De Braud, *European Institute of Oncology, Milan;* Roberto Labianca, *Ospedali Riuniti, Bergamo;* Fausto Roila, *Azianeda Ospedaliera, Perugia;* Nello Martini, *Italian Drug Agency (AIFA), Rome; Italy.*



# Ma...

- Non siamo riusciti/non abbiamo avuto il tempo
  - Trarre informazioni definitive della strategia del registro sull'impatto economico
  - Migliorare il sistema sulla base dell'esperienza
  - Capire qualcosa di più sulle differenze di impiego tra la sperimentazione e la pratica clinica
  - ...



**Da 6 mesi tutto è sostanzialmente  
fuori uso**



► [Commenta](#)

**Esclusivo**

## Cancro, chi è povero muore

di Daniela Minerva

**Per la prima volta in Italia due farmaci oncologici sono stati messi in vendita solo a pagamento: chi vuole curarsi deve pagare più di mille euro a settimana. E' una violazione della Costituzione, ma il governo fa finta di niente**

(01 luglio 2013)



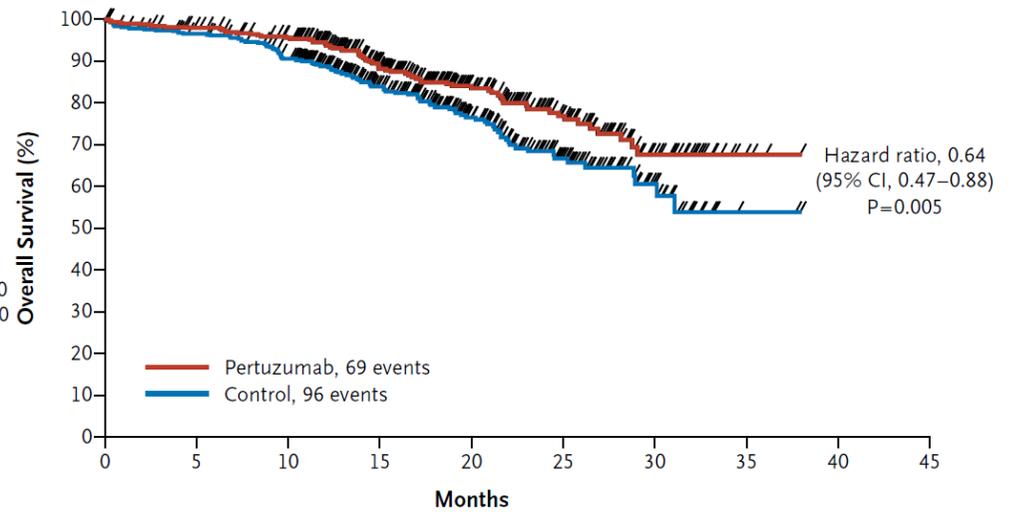
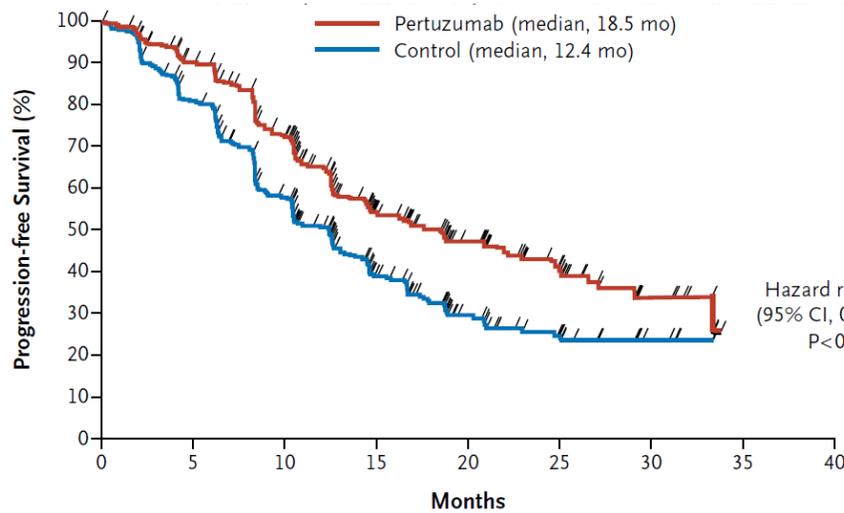
# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 12, 2012

VOL. 366 NO. 2

## Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

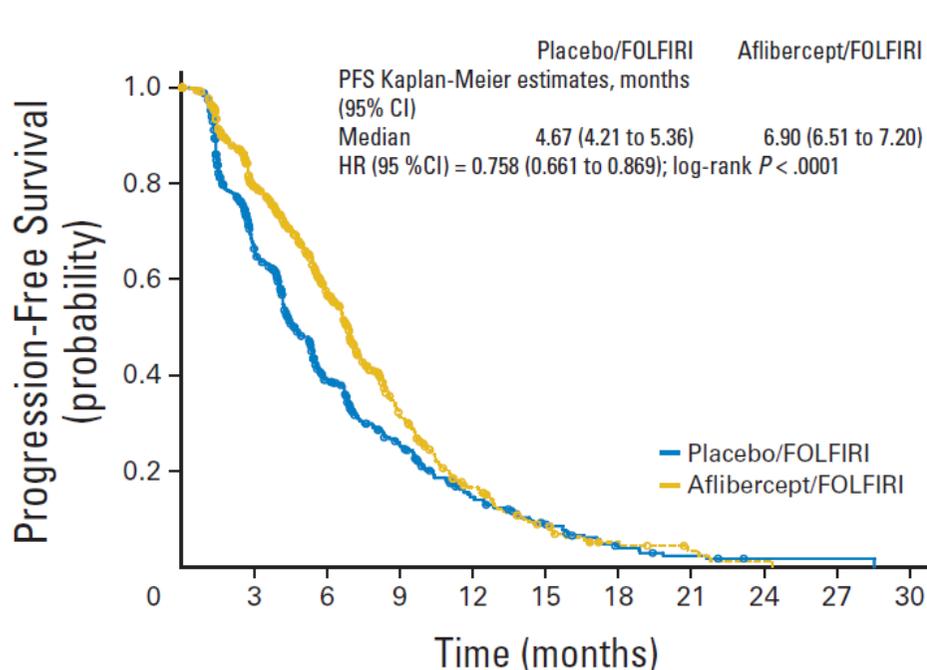


402	345	267	139	83	32	10	0	0
406	311	209	93	42	17	7	0	0

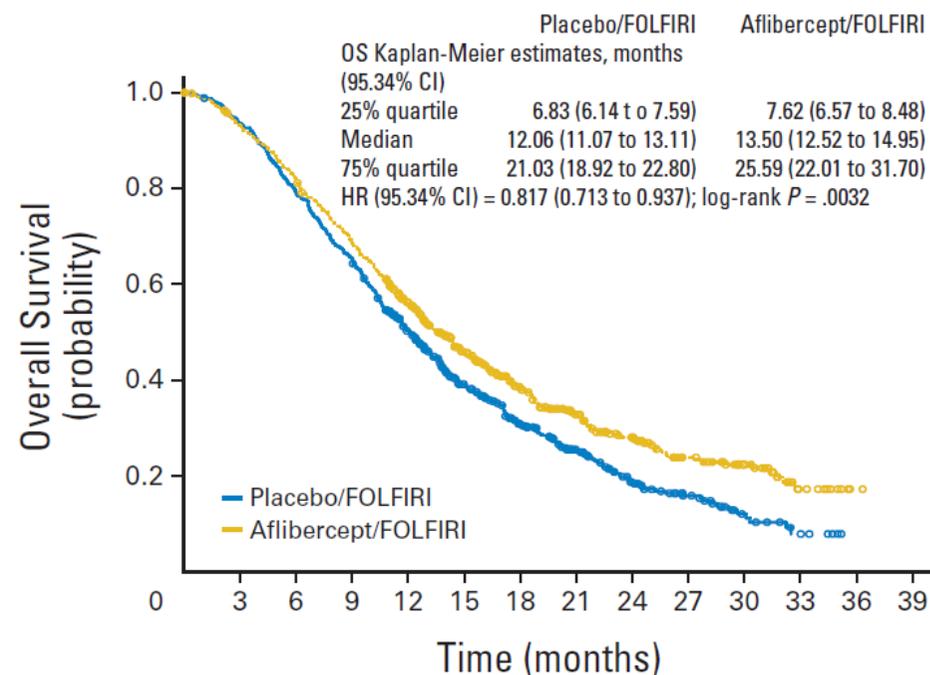
402	387	367	251	161	87	31	4	0	0
406	383	347	228	143	67	24	2	0	0



## Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Placebo	614	355	171	94	46	24	9				
Aflibercept	612	420	247	99	43	17	7				



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Placebo	614	485	286	131	51	14								
Aflibercept	612	498	311	148	75	33								



# Decreto Balduzzi – Art. 12 comma 5

5. Fatta eccezione per i medicinali per i quali e' stata presentata domanda ai sensi del comma 3, i medicinali per i quali e' rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio comunitaria a norma del regolamento (CE) n.726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, del regolamento (CE) n.1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, o del regolamento (CE) n.1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, o un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del decreto legislativo 24 aprile 2006, n.219, sono automaticamente collocati in apposita sezione, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilita', della classe di cui all'articolo 8, comma 10, lettera c), della legge 24 dicembre 1993, n.537, e successive modificazioni, **nelle more** della presentazione, da parte dell'azienda interessata, di un'eventuale domanda di diversa classificazione ai sensi della citata disposizione legislativa. Entro sessanta giorni dalla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea della decisione della Commissione europea sulla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma del regolamento (CE) n.726/2004, del regolamento (CE) n.1901/2006 o del regolamento (CE) n.1394/2007, l'AIFA pubblica nella Gazzetta Ufficiale un provvedimento recante la classificazione del medicinale ai sensi del primo periodo del presente comma e il suo regime di fornitura. Per i medicinali autorizzati ai sensi del decreto legislativo 24 aprile 2006, n.219, le indicazioni della classificazione ai sensi del primo periodo del presente comma e del regime di fornitura sono incluse nel provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio. In ogni caso, prima dell'inizio della commercializzazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e' tenuto a comunicare all'AIFA il prezzo ex factory e il prezzo al pubblico del medicinale. Le disposizioni del presente comma si applicano anche ai medicinali oggetto di importazione parallela.



# AIOM

## e accessibilità ai 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.

Tumori, 96: 1010-1015, 2010

## **Differences in the availability of new anti-cancer drugs for Italian patients treated in different regions. Results of analysis conducted by the Italian Society of Medical Oncology (AIOM)**

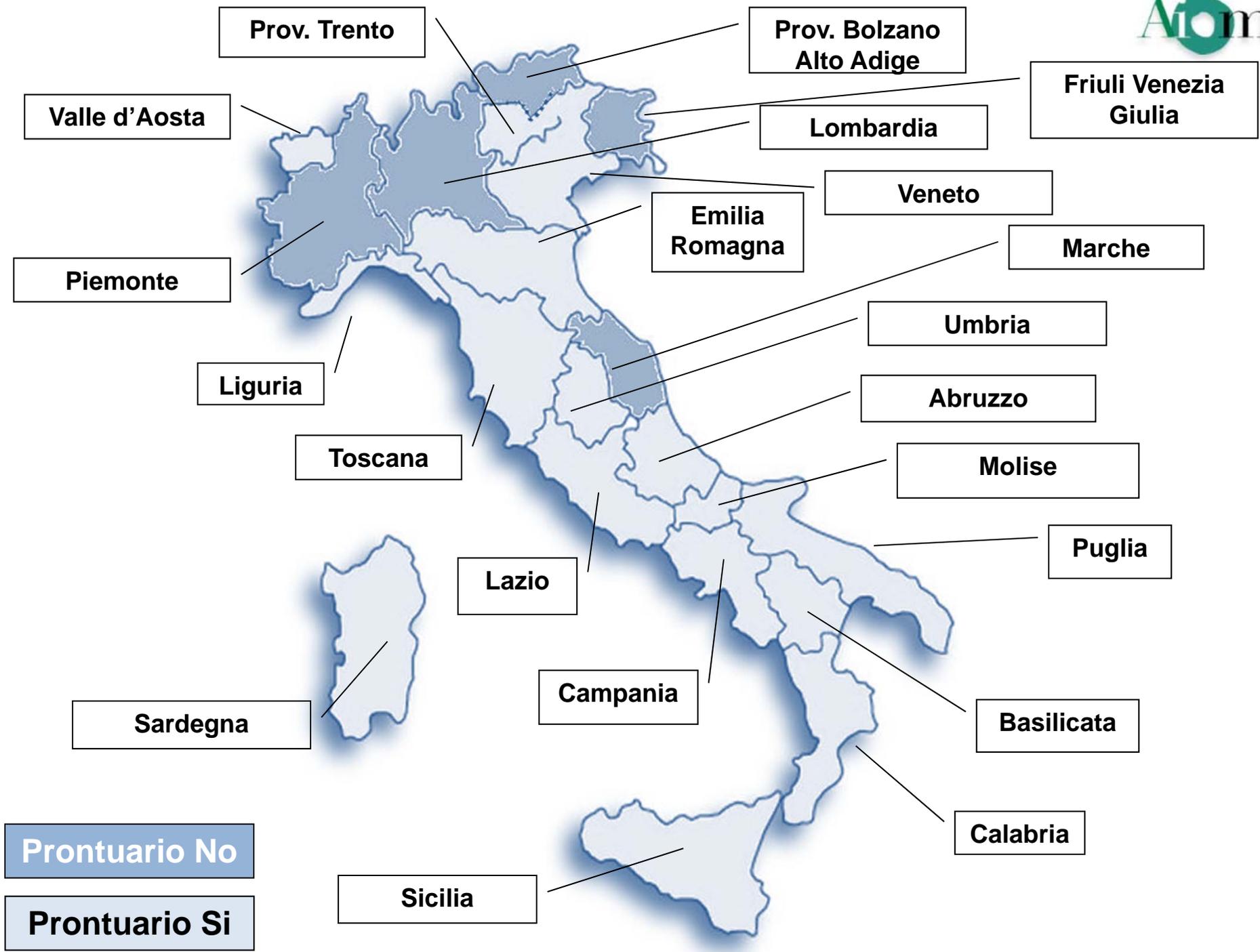
Stefania Gori<sup>1</sup>, Massimo Di Maio<sup>2</sup>, Carmine Pinto<sup>3</sup>, Oscar Alabiso<sup>4</sup>, Editta Baldini<sup>5</sup>, Giordano Domenico Beretta<sup>6</sup>, Orazio Caffo<sup>7</sup>, Cinzia Caroti<sup>8</sup>, Lucio Crinò<sup>1</sup>, Michelino De Laurentiis<sup>9</sup>, Angelo Dinota<sup>10</sup>, Francesco Di Vito<sup>11</sup>, Vittorio Gebbia<sup>12</sup>, Lucio Giustini<sup>13</sup>, Claudio Graiff<sup>14</sup>, Michele Guida<sup>15</sup>, Giorgio Lelli<sup>16</sup>, Marco Lombardo<sup>17</sup>, Antonio Muggiano<sup>18</sup>, Fabio Puglisi<sup>19</sup>, Sante Romito<sup>20</sup>, Luigi Salvagno<sup>21</sup>, Pierosandro Tagliaferri<sup>22</sup>, Edmondo Terzoli<sup>23</sup>, Marco Venturini<sup>24</sup> on behalf of AIOM Working Group "Interaction with Regional Sections" (2007-2009)

Tumori, 97: 442-448, 2011

## **Disparity in the "time to patient access" to new anti-cancer drugs in Italian regions. Results of a survey conducted by the Italian Society of Medical Oncology (AIOM)**

Stefania Gori<sup>1</sup>, Massimo Di Maio<sup>2</sup>, Carmine Pinto<sup>3</sup>, Oscar Alabiso<sup>4</sup>, Editta Baldini<sup>5</sup>, Enrico Barbato<sup>6</sup>, Giordano Domenico Beretta<sup>7</sup>, Stefano Bravi<sup>8</sup>, Orazio Caffo<sup>9</sup>, Luciano Canobbio<sup>10</sup>, Francesco Carrozza<sup>11</sup>, Saverio Cinieri<sup>12</sup>, Giorgio Cruciani<sup>13</sup>, Angelo Dinota<sup>14</sup>, Vittorio Gebbia<sup>15</sup>, Lucio Giustini<sup>16</sup>, Claudio Graiff<sup>17</sup>, Annamaria Molino<sup>18</sup>, Antonio Muggiano<sup>19</sup>, Giuliano Pandoli<sup>20</sup>, Fabio Puglisi<sup>21</sup>, Pierosandro Tagliaferri<sup>22</sup>, Silverio Tomao<sup>23</sup>, and Marco Venturini<sup>24</sup> on behalf of AIOM Working Group "Interaction with Regional Sections" (2009-2011)





**Table 2 - Inclusion of selected drugs in Italian regional pharmaceutical formularies, as of April 2009**

Region or Province <sup>a</sup>	Month/year of examined formulary	Cetuximab	Bevacizumab	Trastuzumab	Rituximab	Erlotinib	Sorafenib	Sunitinib	Pemetrexed
Abruzzo	11/2008	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	NO
Basilicata	2008	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Calabria <sup>b</sup>	2008	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Campania <sup>c</sup>	-	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Emilia–Romagna	02/2009	NO	nc	nc	PSR	nc	nc	PSR	nc
Lazio	12/2008	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Liguria	06/2008	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Molise	10/2007	nc	nc	nc	PSR	nc	nc	nc	nc <sup>e</sup>
Puglia	04/2009	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Sardinia	12/2008	nc	nc	nc	nc	nc	NO	nc	nc
Sicilia	02/2009	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Tuscany <sup>d</sup>	06/2007	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Province of Trento	03/2009	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Umbria	12/2008	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	NO
Valle d’Aosta	ns	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Veneto	12/2008	nc	nc	nc	nc	nc	nc	PSR	nc

nc, no change; NO, drug not included in the formulary; PSR: use of drug allowed by patient-specific request; ns, not specified.

<sup>a</sup>Four regions (Piemonte, Lombardy, Marche, Friuli-Venezia-Giulia) and the autonomous province of Bolzano-Alto Adige are not considered, because they did not have regional pharmaceutical formularies as of April 2009, and national marketing authorization indications are applied.

<sup>b</sup>In the Calabria region, hospital drugs included in the National Pharmaceutical Formulary are automatically included in the regional pharmaceutical formulary.

<sup>c</sup>In the Campania region, anti-cancer drugs approved by the Italian Medicines Agency (AIFA) are automatically included in the regional pharmaceutical formulary.

<sup>d</sup>For the Tuscany region, data are referred to as the North-West Wide-Area Formulary.

<sup>e</sup>In the Molise region, pemetrexed is available for patients with advanced non-small cell lung cancer, but there is a restriction on its use compared to national indications, because it is approved only for patients considered at risk of febrile neutropenia.

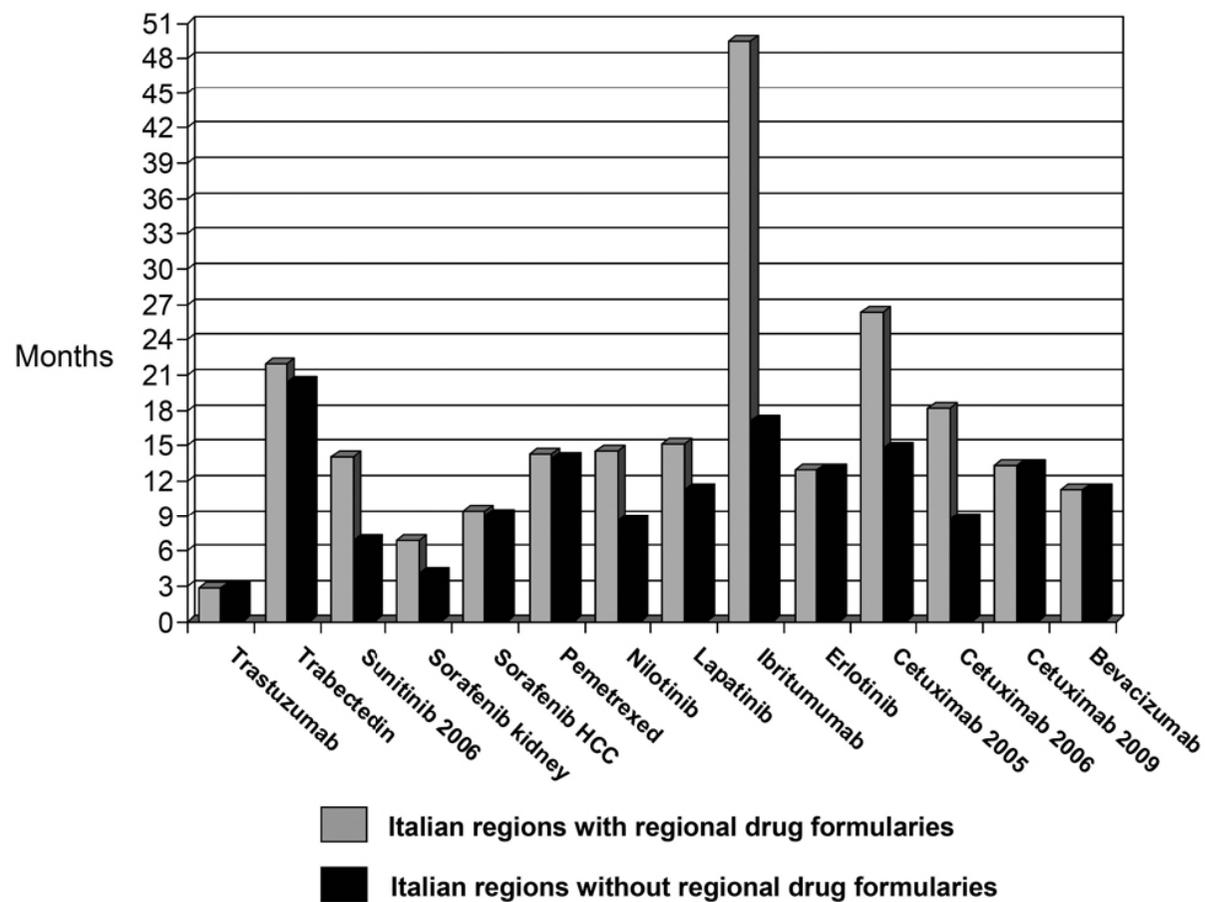


Figure 1 - Median total time from the EMA (CHMP) authorization to regional availability of the drug (Time 3). EMA, European Medicines Agency; CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use; HCC, hepatocellular carcinoma.

## Il comma 5...

- Quanto dureranno le more in un sistema in cui i farmaci sono già disponibili (pagando)?
  - Balduzzi, volendo chiarire, afferma che il decreto offre all'AIFA una maggiore serenità sulle trattative per il prezzo di rimborso, perché deresponsabilizza l'agenzia sui ritardi
  - Ma questo vuol dire che, sia pure indirettamente, lo stato ha abdicato e sta delegando alle aziende farmaceutiche l'onere di accorciare i tempi?
  - ...
  - **Non mi piace**



## Il comma 5...

- Il prezzo, in fascia C, è definito dalle aziende farmaceutiche senza contrattazione
  - La crescita dei prezzi è vertiginosa e ingiustificata
  - EMA se ne lava le mani, pilatescamente
  - Il decreto assesta un fiero colpo a una linea politica che tentava di garantire la sostenibilità attraverso strategie di contrattazione dei prezzi
  - Ci affidiamo a buon cuore e lungimiranza delle aziende farmaceutiche sperando non esagerino?
  - ...
  - **Non mi piace**



## Il comma 5...

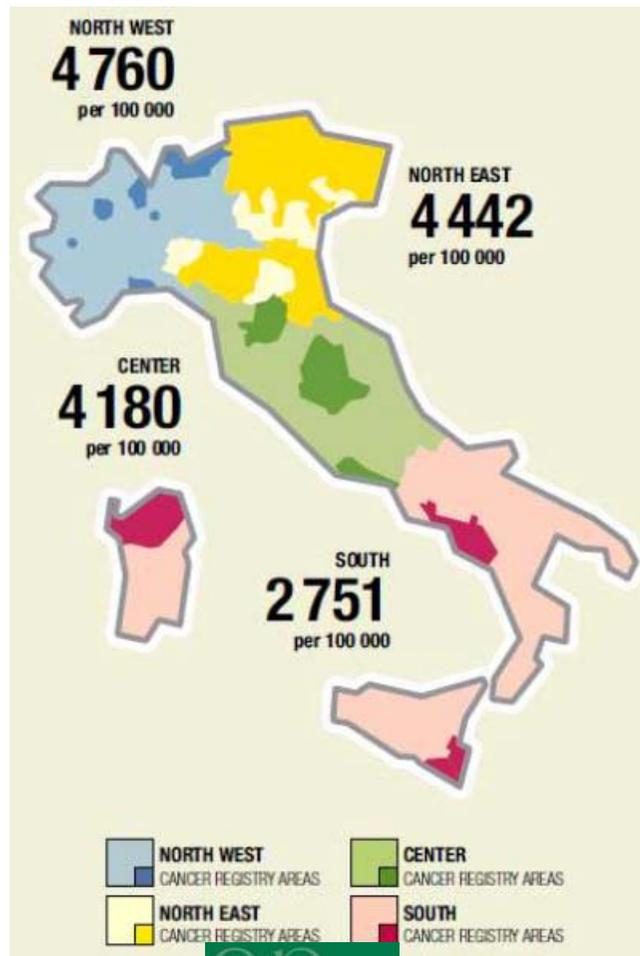
- I farmaci che per ora entrano non sono veri salvavita.
  - Forse al momento chi ha più soldi è solo sfortunato due volte, per la malattia e per le spese che sosterrà a fronte di un beneficio che se c'è è transitorio e scarso
  - Ma se domani ci fosse un nuovo trastuzumab?
  - In fondo la scienza lavora per cercare di rendere più probabile che questo accada...
  - ...
  - **Non mi piace**



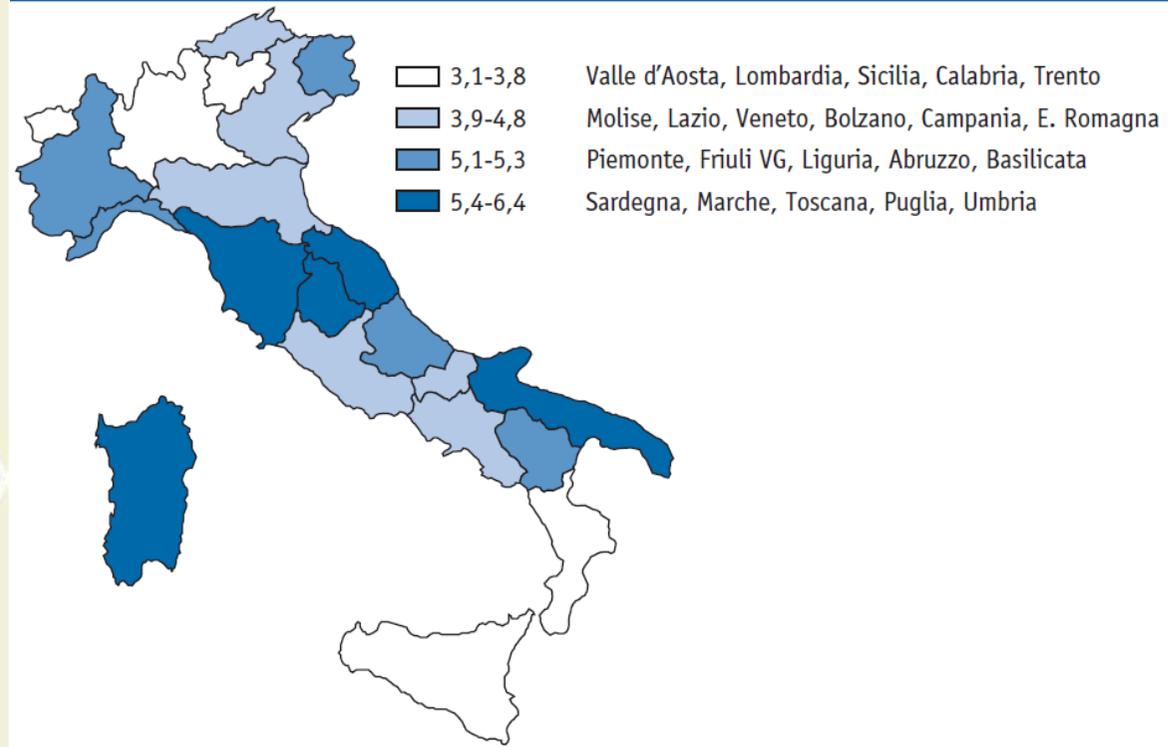
## Il comma 5...

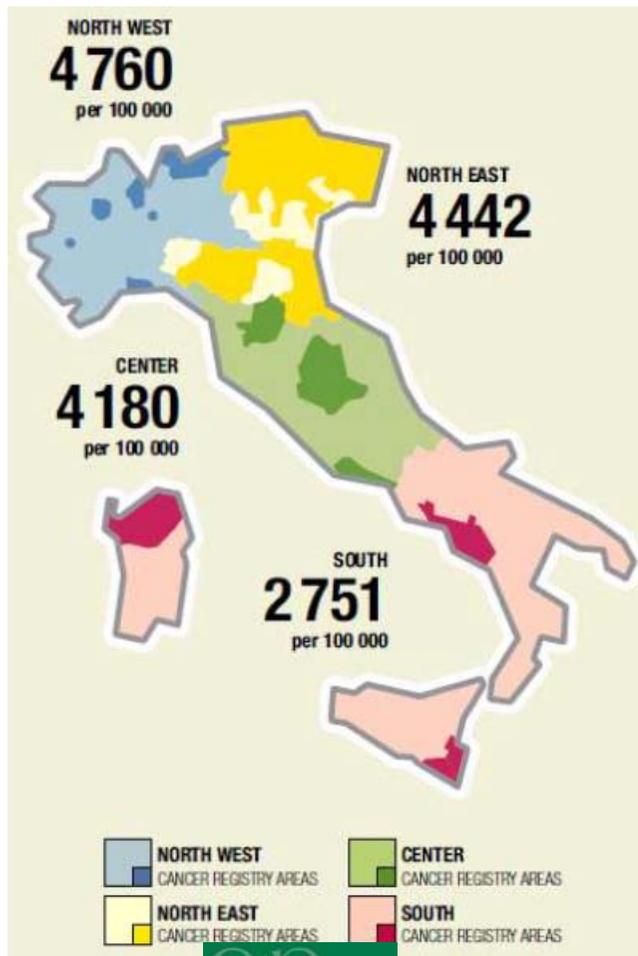
- Come interferirà il comma 5 sull'equilibrio tra sanità pubblica e privata?
  - Almeno per una finestra temporale (di durata per ora ignota ma non breve) chi ha più soldi potrà accedere ai farmaci costosi pagando
  - Le strutture private lavorano già così
  - Le strutture pubbliche non sanno neanche dove incominciare...
  - Ci sarà una crescita di offerte assicurative?
  - ...
  - **Non mi piace**



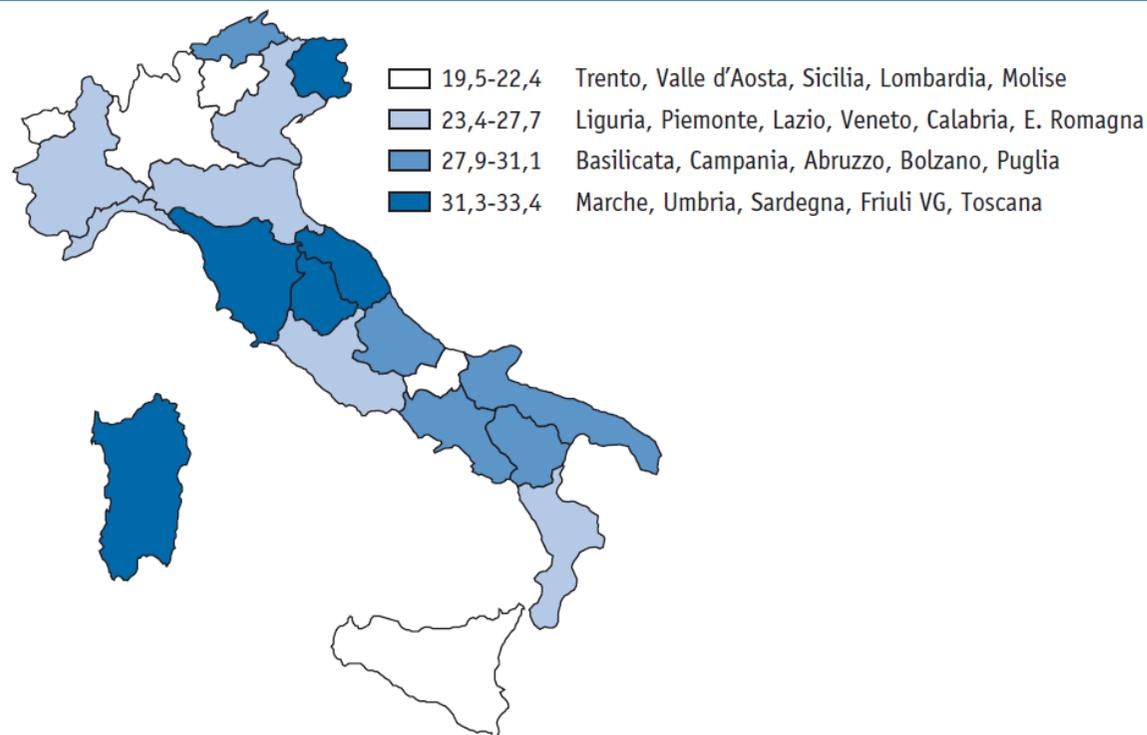


**Figura C.16a**  
*Antineoplastici citostatici, distribuzione in quartili della spesa pro capite pesata 2011 erogata attraverso le strutture pubbliche*





**Figura C.15a**  
*Farmaci biologici, distribuzione in quartili della spesa pro capite pesata 2011 erogata attraverso le strutture pubbliche*



# Il comma 5...

- ...
- **Non mi piace**

Spero che il buon senso prevalga e che si metta riparo, come il Ministro ha promesso.



## Come dire...

- Ci sono segnali di progressiva dismissione del SSN con la tacita approvazione di tutte le parti politiche che governano, mentre quelle che non governano brillano per assenza
- Non ci sono, al contrario, segnali di volerlo difendere
  - né a tutti i costi (come secondo me si dovrebbe)
  - né almeno un po'...



## In questo contesto

- L'oncologia, come spesso è accaduto, anticipa/esaspera tendenze/azioni/reazioni



**Grazie per l'attenzione**

