

Appropriatezza, sostenibilità e comunità



Mario Melazzini
Milano, 6 Marzo 2017



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.

Evoluzione dello scenario di riferimento

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





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

Il diritto alla salute e l'accesso ai farmaci

- L'accesso ai farmaci è parte integrante del più ampio tema del diritto alla salute, che a sua volta è parte del dibattito globale su equità e diritti umani.
- È interessante ricordare che, mentre la salute viene considerata come diritto umano fondamentale, solo pochi Paesi riconoscono espressamente l'accesso ai farmaci essenziali come parte della realizzazione del più ampio diritto alla salute.



Il rapporto del WHO sulla BPCO

Global surveillance,
prevention and control of

CHRONIC RESPIRATORY DISEASES

A comprehensive approach



**World Health
Organization**

La BPCO è stata la quinta causa di morte nel 2002 e si prevede che diventi la quarta entro il 2030.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Problematiche della *Long-Term Care*

- Trattamenti farmacologici appropriati hanno sicuramente permesso a molti pazienti di vivere più a lungo e in salute.
- La prescrizione di terapie farmacologiche presenta un numero elevato di problemi collegati alla sicurezza.
- Un uso sbagliato delle terapie farmacologiche può portare a sovrautilizzazione e a politerapia, ma anche a non aderenza alla terapia.



Farmaci dell'apparato respiratorio



- Settima categoria terapeutica a maggior spesa pubblica, pari a quasi 828,7 milioni di euro (**13,7 euro pro capite**).
- Spesa derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata: **12,4 euro pro capite**.
- Acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche: **1,3 euro pro capite**.

Effetto consumi, prezzi e mix sulla variazione della spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN: confronto fra i primi 9 mesi del 2016 e 2015

	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Δ% 2016-2015				Δ% costo medio DDD
			spesa	DDD	prezzi	mix	
R-Sistema respiratorio	12,39	45,41	-4,93	-4,05	-3,61	2,79	-0,92
Adrenergici ed altri antiasmatici	5,74	11,57	-5,51	3,07	-5,87	-2,61	-8,32
Anticolinergici	2,49	5,94	-4,70	-2,66	-2,15	0,06	-2,09
Glicocorticoidi	1,66	8,49	-10,10	-10,85	-0,14	0,97	0,83
Agonisti selettivi dei recettori beta2-adrenergici	0,74	4,74	-13,29	-10,37	-5,64	2,53	-3,25
Altri antistaminici per uso sistemico	0,60	6,52	-5,03	-5,14	-0,03	0,15	0,12
Adrenergici in combinazione con anticolinergici	0,38	1,15	108,11	36,53	-2,43	56,22	52,43
Antagonisti dei recettori dei leucotrieni	0,37	2,03	-3,61	-2,25	-0,31	-1,09	-1,39
Derivati piperazिनici	0,31	4,11	-8,28	-7,44	-0,27	-0,63	-0,90



Spesa e consumi nei primi 9 mesi del 2016 per farmaci erogati dalle strutture pubbliche

	Spesa SSN pro capite	Inc. %	Δ% 16/15	DDD/1000 ab die	Inc. %	Δ% 16/15
R-Sistema respiratorio	1,27		32,74	2,71		-1,91
Altri preparati per il sistema respiratorio	0,41	32,62	176,75	0,00	0,18	146,83
Altri antiasmatici per uso sistemico	0,39	30,42	16,60	0,06	2,38	20,64

I dati hanno evidenziato una forte crescita rispetto al 2015 **(+32,7%)** e un lieve decremento dei consumi **(-1,9%)**. La categoria a maggiore incidenza sulla spesa delle strutture sanitarie pubbliche è rappresentata dagli “altri preparati per il sistema respiratorio” ad esempio ivacaftor il medicinale innovativo per il trattamento della fibrosi cistica **(+176,7%)**, seguita dagli “altri antiasmatici per uso sistemico” (roflumilast per la BPCO e omalizumab l’asma).



Monitoraggio degli indicatori di appropriatezza d'uso

Indicatore	Descrizione dell'indicatore	Lug2015- Giu2016	Lug2014- Giu2015	Lug2013- Giu2014
H-DB 4.2	Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con LABA e/o LAMA	57,0	58,0	57,7
H-DB 4.3	Percentuale di pazienti in trattamento con ICS senza esacerbazioni	56,3	55,2	57,2
H-DB 4.4	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie aderenti al trattamento	13,4	13,6	13,1
H-DB 4.5	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie occasionali al trattamento	65,0	64,2	65,2

In Italia il 13,4% dei pazienti con età uguale o maggiore di 40 anni è risultato aderente ai trattamenti con i farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nel 2016, evidenziando un trend sostanzialmente stabile. Tutti gli indicatori hanno evidenziato ampi spazi di miglioramento nell'appropriatezza d'uso dei medicinali impiegati nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Importanza dell'aderenza alla terapia

- La scarsa aderenza alle prescrizioni è la principale causa di non efficacia delle terapie farmacologiche ed è associata a un aumento degli interventi di assistenza sanitaria, della morbidità e della mortalità.
- Strategie che sembrano migliorare l'utilizzo dei farmaci:
 - ✓ programmi di auto-monitoraggio e auto-gestione;
 - ✓ regimi semplificati di dosaggio;
 - ✓ coinvolgimento diretto dei farmacisti nella gestione dei farmaci.

Alcune cause di non aderenza nella BPCO

- Difficoltà di utilizzo dei dispositivi di somministrazione.
- Condizioni di co-morbidità e di politerapia.
- Scarsa presa di coscienza della malattia.

L'uso non corretto dei farmaci inalatori

Asthma and COPD: Interchangeable use of inhalers. A document of Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) & Italian Society of Respiratory Medicine (SImeR)

Federico Lavorini ^{a,*}, Fulvio Braido ^b, Ilaria Baiardini ^b, Francesco Blasi ^c,
Giorgio Walter Canonica ^b, on behalf of SIAAC-SIMER

“Non-adherence to therapy and incorrect inhaler usage are recognised as major factors in uncontrolled asthma and worsening of COPD outcomes. Switching patients to a different inhaler device may exacerbate these problems, particularly in patients who disagree to switch”.

Piano Nazionale della cronicità

Empowered patient

- Cronicità: trattamento continuo durante un periodo di tempo da anni a decenni.
- Soggetto fragile, il paziente cronico necessita di una presa in carico e di una assistenza globale, multidisciplinare.
- Costi diretti (ospedalizzazione, assistenza medica) e indiretti (mortalità prematura, disabilità a lungo termine, ridotta qualità di vita).

Promuovere l'informazione del paziente e la sua consapevolezza nella gestione (anche auto-gestione) della propria condizione.

Empowered patients: cosa sta cambiando?

- Viene incentivato il dialogo con i pazienti.
- Per la prima volta i pazienti hanno un ruolo importante anche nel *decision making*.
- Un esempio: nel Regolamento Europeo n. 536/2014 una novità assoluta nella valutazione degli studi clinici sarà la presenza anche di pazienti, che apporteranno, il proprio contributo in termini di effettiva significatività delle sperimentazioni.



Appropriatezza prescrittiva

- Misura dell'adeguatezza delle terapie farmacologiche utilizzate per trattare uno specifico stato patologico, in base a criteri di tipo clinico ed economico.
- Verifica di uno scostamento rispetto alle migliori evidenze disponibili.
- Analisi sulla variabilità prescrittiva.
- Il cattivo uso del farmaco, oltre a provocare danni alla salute, può comportare costi impropri a carico del SSN e dirottare ingenti risorse che potrebbero essere impiegate a beneficio dei malati.

Appropriatezza prescrittiva

Appropriatezza non vuol dire ridurre l'uso dei farmaci, ad esempio:

- **Sì** all'uso appropriato di antibiotici nelle infezioni.
- **Sì** all'uso off label “controllato”.
- **Sì** all'uso degli equivalenti e biosimilari.
- **No** a riduzioni dell'uso di un farmaco per motivi di budget.

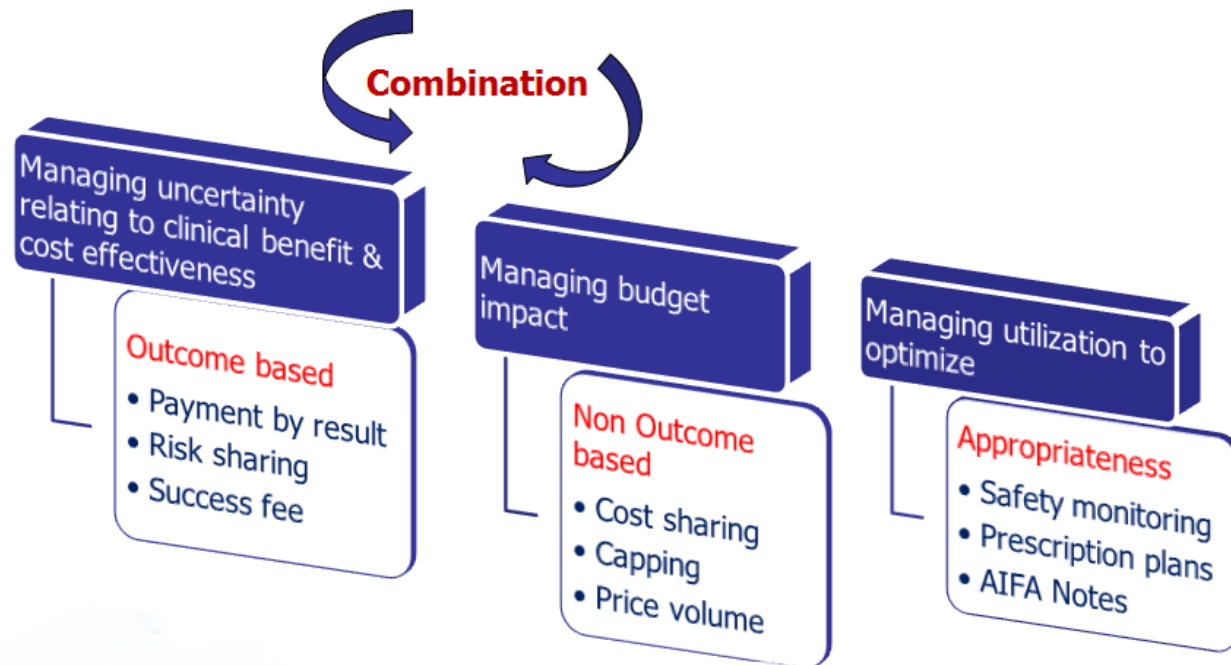


Strumenti di governo dell'appropriatezza

- Applicazione degli accordi negoziali (*MEAs: Managed Entry Agreements*).
- I Registri di monitoraggio dei farmaci.
- I Piani Terapeutici.
- Note AIFA sull'uso appropriato dei farmaci.
- Tetti di spesa per l'uso appropriato dei farmaci.
- Il Fondo per i farmaci innovativi.

Manages Entry Agreements (MEAs)

Accordi finanziari con le Aziende farmaceutiche



I Registri di monitoraggio AIFA

- Strumenti innovativi introdotti nel 2007 per verificare l'appropriatezza prescrittiva di un nuovo medicinale/nuova indicazione.
- I Registri coinvolgono decine di aree terapeutiche e diversi stakeholders: l'AIFA, le Regioni, le Aziende farmaceutiche, i medici ed i farmacisti.
- I registri sono una rivoluzione metodologica per la rimborsabilità SSN.



I Piani Terapeutici

- Sono utilizzati per i medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, vendibili con la prescrizione di specialisti all'interno di strutture individuate dalle Regioni.
- Esistono I PT web based: raccolta dati che prevede l'inserimento di schede: anagrafica, eleggibilità, PT, rivalutazione malattia, fine trattamento.

Le Note AIFA

- Rappresentano uno strumento regolatorio che definisce alcuni ambiti di rimborsabilità dei farmaci senza interferire con la libertà di prescrizione del medico.
- Rappresentano, tuttavia, delle indicazioni che ogni medico deve obbligatoriamente rispettare per prescrivere alcuni farmaci a carico del SSN.

Conseguenze dell'uso inappropriato dei farmaci: il caso delle resistenze batteriche

- **25.000 decessi** in Europa nel 2011 a seguito di infezioni causate da batteri resistenti.
- **1,5 miliardi di euro l'anno** le spese sostenute conseguenti al fenomeno.
- **In aumento** nei Paesi europei.

La situazione in Italia

- In Italia la resistenza antimicrobica si mantiene tra le più elevate in Europa.
- L'Italia, fra i Paesi europei, presenta i consumi medi nazionali più elevati di antibiotici. La categoria terapeutica che registra più elevati valori di consumo è quella delle penicilline in associazione agli inibitori delle beta-lattamasi.
- Per l'anno 2015 è stata registrata una lieve riduzione del consumo di antibiotici diminuiti del 2,7% che si traduce in un risparmio sulla spesa (-3,2%).



Ricadute dell'antibiotico resistenza

- Aumento della morbidità e della mortalità nei pazienti.
- Aumento della degenza con impatto sulla spesa del SSN.
- Peggioramento della prognosi del paziente.
- Difficoltà di controllare anche infezioni comuni per selezione di ceppi resistenti ai farmaci di uso più comune.



Overuse e/o misuse

Possibili cause di antibiotico resistenza:

- Eccesso nella prescrizione e nel consumo.
- Prescrizione senza una reale necessità.
- Somministrazione in ritardo nei pazienti critici.
- Uso di antibiotici a largo spettro troppo frequente o erraneo.
- Uso di dosi di antibiotici inferiori o superiori rispetto a quelle appropriate.
- Trattamento troppo breve o troppo lungo.
- Trattamento non ottimizzato sui risultati microbiologici.

Antimicrobial Stewardship

“It refers to coordinated interventions designed to improve and measure the appropriate use of antimicrobials by promoting the selection of the optimal antimicrobial drug regimen, dose, duration of therapy, and route of administration”.



Il Piano Nazionale sul Contrasto alla Resistenza Antimicrobica 2017-2020

Il Ministero della Salute con il supporto di AIFA, dei referenti regionali e di molti altri esperti sta lavorando alla implementazione del Piano Nazionale 2017-2020.

AIFA partecipa ai sottogruppi interessati a sviluppare le parti del piano che riguardano:

- Comunicazione
- Formazione
- Ricerca e Sviluppo
- L'uso corretto degli antibiotici



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

AIFA e le campagne di comunicazione

Dal 2009 l'AIFA ha dato vita a diverse campagne di comunicazione rivolte ai cittadini e agli operatori del settore:

- Gli antibiotici vanno usati solo quando necessario, dietro prescrizione medica, osservando scrupolosamente dosi e durata della terapia indicata dal medico.
- Gli antibiotici non curano le malattie virali.
- Usare bene gli antibiotici è una responsabilità del singolo nei confronti della propria salute ma anche una responsabilità verso la salute della collettività.

La formazione

Iniziative di formazione nazionali, regionali e locali differenziate per specifico target:

- Uso corretto degli antibiotici in ambito umano e veterinario.
- Comportamenti che evitano la diffusione delle infezioni.
- Procedure assistenziali corrette, diagnostica e uso di test per la sensibilità agli antimicrobici.



Criticità nella gestione della BPCO

- Corretto inquadramento diagnostico
- Scelta dei farmaci
- Costi
- Impatto clinico, sociale ed economico



LEA e BPCO

Art. 53

Persone affette da malattie croniche e invalidanti

Le persone affette dalle malattie croniche e invalidanti individuate dall'allegato 8 al presente decreto hanno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie indicate dal medesimo

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO) NEGLI STADI CLINICI "MODERATA", "GRAVE" E "MOLTO GRAVE"

PRESTAZIONI	FREQUENZA
VISITA DI CONTROLLO necessaria al monitoraggio della malattia, delle complicanze più frequenti ed alla prevenzione degli ulteriori aggravamenti (* NOTA)	ogni 6 mesi
90.25.5 GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT)	ogni 6 mesi
90.27.1 GLUCOSIO	ogni 6 mesi
90.44.1 UREA	ogni 6 mesi
90.44.3 URINE ESAME COMPLETO. Incluso: sedimento urinario	ogni 6 mesi
90.62.2 EMOCROMO: ESAME CITOMETRICO E CONTEGGIO LEUCOCITARIO DIFFERENZIALE Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV. Compreso eventuale controllo microscopico	ogni 6 mesi
91.49.2 PRELIEVO DI SANGUE VENOSO	ogni 6 mesi
91.48.5 PRELIEVO DI SANGUE ARTERIOSO	ogni 6 mesi
91.49.1 PRELIEVO DI SANGUE CAPILLARE	ogni 6 mesi
89.37.2 SPIROMETRIA GLOBALE [con tecnica di diluizione, pletismografia o altra metodica]	ogni 6 mesi
89.44.2 TEST DEL CAMMINO CON VALUTAZIONE DELLA SATURAZIONE ARTERIOSA [WALKING TEST]	ogni 6 mesi
87.44.1 RX DEL TORACE. Radiografia standard del torace in 2 proiezioni posteroanteriore e laterolaterale	ogni 12 mesi

Collaborazione con i MMG

L'AIFA è perfettamente consapevole dell'importanza del coinvolgimento dei MMG nel percorso assistenziale dei pazienti ed in questa direzione sta mettendo in atto diverse iniziative.

L'Agenzia ha istituito uno specifico tavolo tecnico di lavoro sui PT *web based*. Tale iniziativa ha la finalità di valutare la fattibilità e le modalità operative di un progetto che preveda il coinvolgimento dei MMG nella prescrizione di nuovi farmaci tramite la modalità prescrittiva *web based* dei PT

Cosa sta facendo AIFA?

- AIFA sta lavorando su una Nota, in condivisione con gli specialisti e con i MMG, al fine di intervenire sul percorso diagnostico-terapeutico della BPCO.
- L'obiettivo è quello di assicurare l'appropriatezza diagnostico-terapeutica in una patologia complessa e ad alto impatto sul SSN.
- Un analogo provvedimento sarà essere messo in atto anche per la terapia dell'asma.

Proposta Nota BPCO

PROPOSTA DIAGNOSTICO - TERAPEUTICA per la prescrizione del trattamento
farmacologico della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
(indirizzata al MMG)

Medico prescrittore _____ Tel _____ Unità Operativa _____

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso: ☐ M ☐ F

Data di Nascita _____ Residenza _____ Codice fiscale _____

Durata (anni) di malattia _____

Lo specialista pneumologo verifica la presenza delle seguenti condizioni:

1 ☐ diagnosi clinica e spirometrica di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

FEV_1 / FVC (da esame spirometrico) $< 0,70$ (70%) _____

Indicare il valore misurato con lo spirometro

2 ☐ $FEV_1 < 50\%$

Identifica uno degli scenari previsti dalle LG con le conseguenti proposte terapeutiche:

- ☐ $FEV_1 \geq 50\%$ del valore teorico: mancata/insufficiente risposta clinica al LAMA o al LABA usati singolarmente in termini di:
☐ frequenti riacutizzazioni; ☐ persistenza della dispnea.
- ☐ $FEV_1 < 50\%$ del valore teorico: ☐ frequenti riacutizzazioni; ☐ persistenza della dispnea,
☐ controindicazioni/intolleranza a _____
- ☐ mancata/insufficiente risposta clinica al LABA/LAMA o LABA/ICS a prescindere dal valore di FEV_1 in termini di:
☐ frequenti riacutizzazioni; ☐ persistenza della dispnea.

Indicazione terapeutica

☐ LABA + ICS

☐ LABA + LAMA

☐ (LABA + ICS) + LAMA

Principi generali della Nota

- Individuazione dei pazienti con BPCO candidati ad una terapia inalatoria di mantenimento (LABA/LAMA/ICS e relative associazioni precostituite (LABA/ICS, LABA/LAMA).
- Le principali linee guida internazionali e nazionali sono concordi nel raccomandare che la diagnosi di BPCO venga presa in considerazione in presenza di sintomi respiratori e/o storia di esposizione a fattori di rischio (particolarmente abitudine al fumo) e confermata dall'esecuzione di una spirometria che dimostri la presenza di ostruzione bronchiale persistente.



Principi generali della Nota

- È fondamentale da un lato ridurre i sintomi, e in particolare aumentare la tolleranza allo sforzo e dall'altro mettere in atto le misure utili a controllare/rallentare la progressione della malattia, prevenire e trattare le riacutizzazioni e cercare di ridurre la mortalità.
- Le misure necessarie ad ottenere tale obiettivo sono numerose e sono sia di tipo terapeutico sia di tipo preventivo sia di tipo farmacologico sia di tipo non farmacologico. È inoltre importante una gestione clinica integrata fra Medicina Generale e specialistica al fine di garantire una adeguata strategia di prevenzione, l'appropriatezza della diagnosi e della terapia.

Principi generali della Nota

- Le prove di efficacia attualmente disponibili derivate da studi di confronto fra le diverse classi e fra le diverse associazioni di farmaci non consentono di trarre conclusioni definitive circa differenze nel rallentamento della progressione della malattia, nelle riduzione della mortalità totale e respiratoria.
- I risultati degli studi disponibili non consentono quindi di affermare la superiorità di un principio attivo rispetto all'altro o di una associazione rispetto all'altra. La scelta del principio attivo o dell'associazione dovrà considerare la disponibilità, le preferenze, la *compliance* del paziente ed i costi.

In attesa dell'*ERS International Congress 2017*

Key topics ERS 2016:

- *Under-diagnosis of COPD*
- *Genetic origins of asthma*
- *Advances in the phenotyping of airways diseases*



Malattie rare polmonari: l'esempio della fibrosi cistica

Name	Active substance	Therapeutic area	Date of authorisation / refusal		O	C	E		Status
Kalydeco	ivacaftor	Cystic Fibrosis	23/07/2012	▼	O				Authorised
Orkambi	lumacaftor / ivacaftor	Cystic Fibrosis	19/11/2015	▼					Authorised

Orkambi
lumacaftor / ivacaftor
In negoziazione??

Una nuova frontiera nel trattamento dell'asma

Molecularly targeted therapies for asthma: Current development, challenges and potential clinical translation

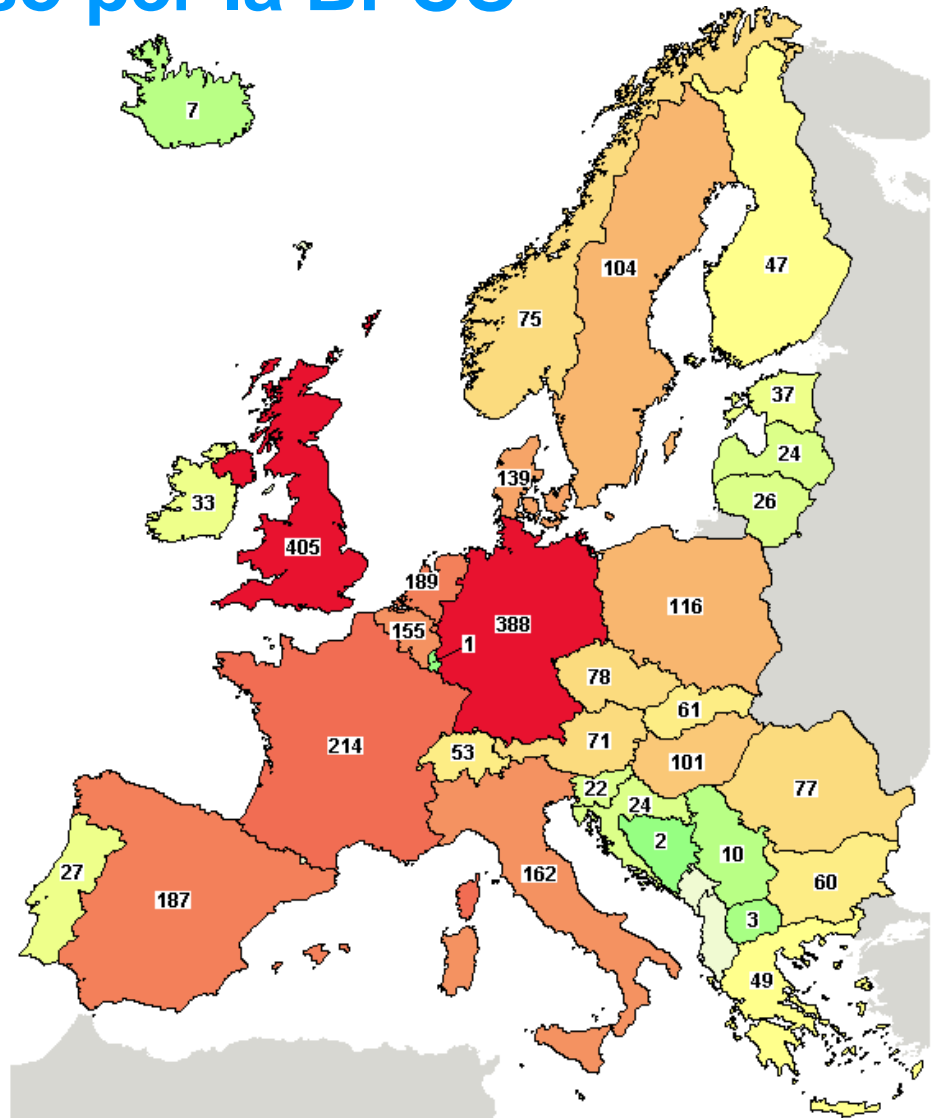
“Numerous drug targets with inherent airway smooth muscle tone modulatory role have been identified for asthma therapy.

Therapeutic class	Mechanism of action	Drug name	Highest development phase
Receptor Modulators	CRTH2 antagonist	OC000459	2
	CRTH2 antagonist	BI-671800	2
	CRTH2 antagonist	ARRY-502	2
	CCR3 receptor blocker	TPI ASM8	2
	TLR-3 antagonists	CNTO 3157	1
Enzymatic Targets	urotensin II receptor antagonist	GSK1440115	1
	PI3K/mTOR inhibitor	GSK2269557	1
	PDE4 inhibitor	GSK256066	2
	PDE4 inhibitor	CHF 6001 (inhaled)	2
	PDE4 inhibitor	roflumilast	2
	PDE4/3 inhibitor	RPL 554	2
	Leukotriene A4 hydrolase inhibitor	JNJ-40929837	2
Anti-interleukin agents	IL-5R α mAb	Benralizumab	2/3
	IL-5 mAb	Reslizumab	3
	IL-5 mAb	Mepolizumab	3
	IL-13 mAb	Lebrikizumab	2
	IL-13 mAb	Tralokinumab	3
	IL-4R α mAb	Dupilumab	2
	IL-17RA	Brodalumab	2 (trial terminated during Phase 2)
Transcription Factor	GATA-3 DNzyme	SB010	1



Studi in corso per la BPCO

- **Mondo:** 3063 studi
- **Europa:** 1415 studi
- **Italia:** 162 studi



Studi clinici per le malattie delle vie respiratorie

Area terapeutica (classificazione MedDRA)	2015			
	SC	%	% cumulata	Δ % 2015/2014
Neoplasie	249	37,1	37,1	-1,8
Malattie del sistema nervoso	49	7,3	44,3	0,4
Malattie del sistema cardiovascolare	42	6,3	50,6	-0,2
Malattie virali	40	6,0	56,5	2,5
Malattie del sistema ematico e linfatico	35	5,2	61,8	-0,9
Malattie del metabolismo e della nutrizione	34	5,1	66,8	2,2
Malattie delle vie respiratorie	32	4,8	71,6	0,9

Studi clinici per ATC e fase (anno 2015)

Classificazione terapeutica ATC 1° livello	SC 2015	%	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod	
			SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
L Antineoplastici e immunomodulatori	283	47,6	49	17,3	110	38,9	109	38,5	15	5,3	0	0,0
J Antimicrobici generali per uso sistemico	51	8,6	2	3,9	13	25,5	25	49,0	9	17,6	2	3,9
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	46	7,7	1	2,2	16	34,8	20	43,5	8	17,4	1	2,2
N Sistema nervoso	36	6,1	2	5,6	10	27,8	20	55,6	4	11,1	0	0,0
B Sangue e organi emopoietici	34	5,7	6	17,6	9	26,5	14	41,2	5	14,7	0	0,0
C Sistema cardiovascolare	27	4,5	1	3,7	9	33,3	16	59,3	1	3,7	0	0,0
M Sistema muscolo-scheletrico	24	4,0	5	20,8	3	12,5	12	50,0	3	12,5	1	4,2
V Vari	24	4,0	0	0,0	8	33,3	11	45,8	5	20,8	0	0,0
H Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	20	3,4	3	15,0	8	40,0	6	30,0	3	15,0	0	0,0
R Sistema respiratorio	18	3,0	1	5,6	3	16,7	11	61,1	3	16,7	0	0,0



**La Sperimentazione Clinica
dei Medicinali in Italia**

15° Rapporto nazionale
2016

Studi clinici in pneumologia anni 2016/2017

BPCO: 4 studi (Fasi: IIa, III, IIIb IV)

Asma: 4 studi (Fasi: III, III, IIIb, IV)

Fibrosi cistica: 5 studi (Fasi: II, II, III, III, IV)

Fibrosi Idiopatica Polmonare: 2 studi (Fasi: IIa, III)

Bronchiectasia Non da Fibrosi Cistica: 1 studio (Fase: II)

Esempio di pubblicazioni in pneumologia con ricercatori italiani

Fibrosi Cistica (pubblicazioni con autori italiani ultimi cinque anni): **12**

Asma (pubblicazioni con autori italiani 2016-2015): **7**

BPCO (pubblicazioni con autori italiani anno 2016): **5**

Farmaci approvati da EMA nel 2016

Pneumology/ Allergology



... Aerivio Spiromax
Airexar Spiromax
Cinqaero
... Granpidam



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Orphan medicine
- Accelerated assessment
- Conditional marketing authorisation
- Approval under exceptional circumstances

The medicines that contain a new active substance are highlighted in blue



Recenti procedure di negoziazione da parte di AIFA

Mepolizumab e Reslizumab

Legandosi all'interleuchina-5 ne bloccano l'azione e quindi riducono il numero di eosinofili. Ciò contribuisce a ridurre l'infiammazione, con conseguente riduzione degli attacchi di asma e miglioramento dei sintomi.

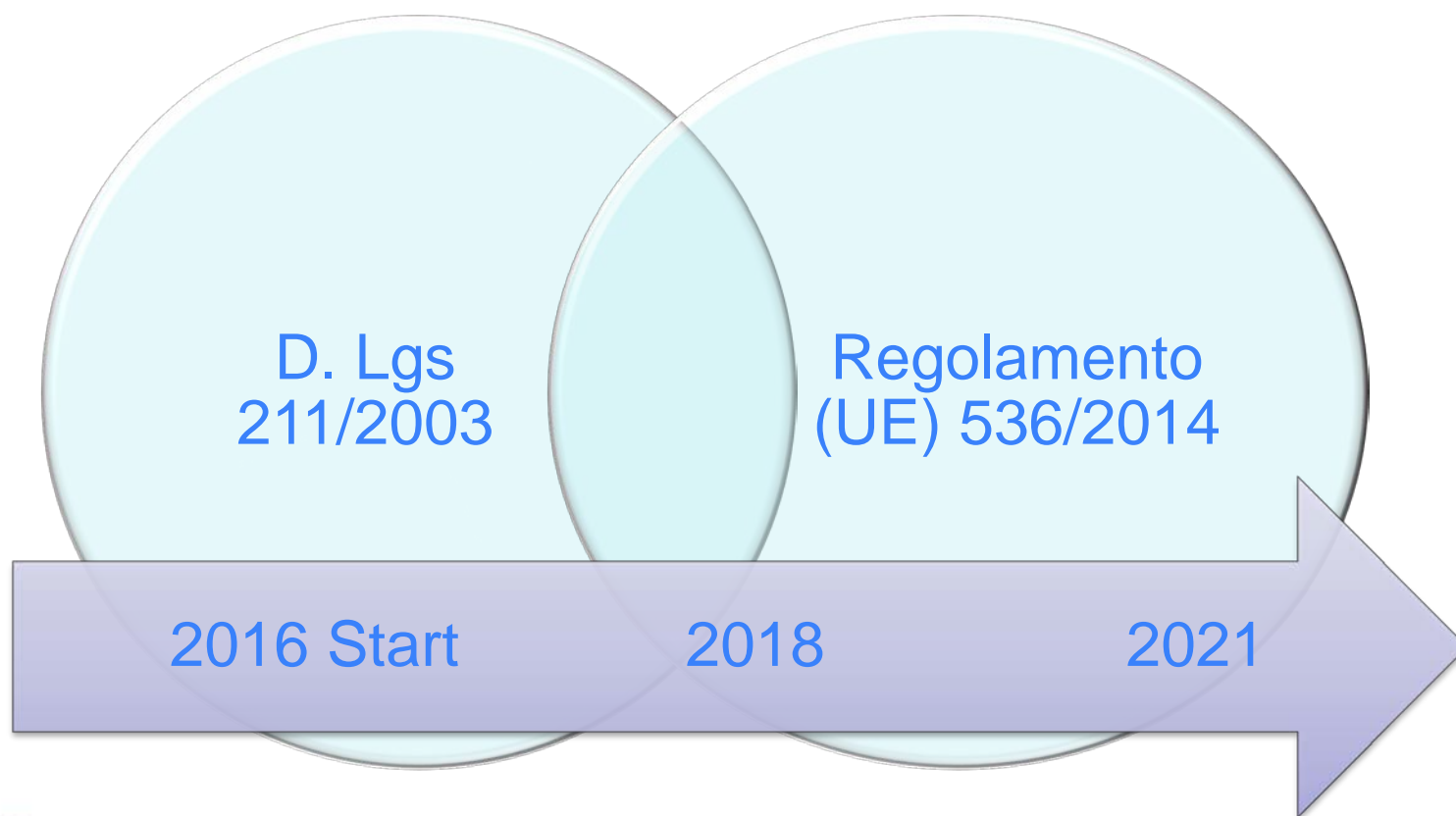
Mepolizumab

Determina di autorizzazione pubblicata in GU.

Reslizumab

In fase di definizione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità.

Rendere l'Italia un *hub* europeo per la ricerca



Come interpretare i risultati dei trial?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

Jeffrey M. Drazen, M.D., David P. Harrington, Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., James H. Ware, Ph.D.,
and Janet Woodcock, M.D., *Editors*

The Primary Outcome Fails — What Next?

Stuart J. Pocock, Ph.D., and Gregg W. Stone, M.D.

Il recente fallimento di studi clinici anche di Fase 3 ha riportato alla ribalta il tema della corretta progettazione degli studi clinici registrativi. L'AIFA ha evidenziato da sempre quanto sia fondamentale anticipare il dialogo con i pazienti, i ricercatori e le aziende sin dalle fasi precoci dello sviluppo di un farmaco, proprio a partire dalla progettazione della sperimentazione clinica.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Il supporto della ricerca indipendente

- Strumento quotidiano di lavoro per AIFA
- Studiare popolazioni e strategie terapeutiche trascurate nella ricerca profit
- Studiare l'incidenza di eventi avversi su ampie popolazioni
- Dirimere incertezze sui farmaci in commercio
- Migliorare appropriatezza prescrittiva e aderenza



Studi in pneumologia finanziati con Bandi AIFA e successivamente pubblicati

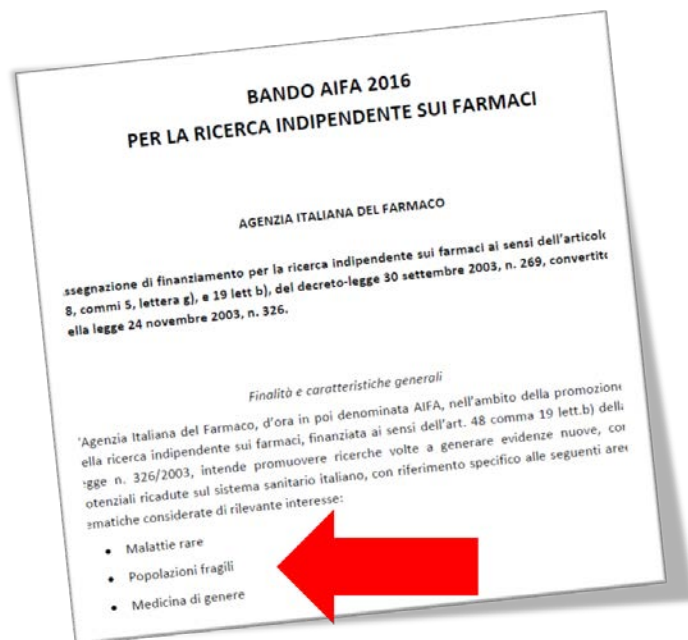
Anno Bando	Responsabile scientifico	Istituzione	Pubblicazione
2005	Fabbri Leonardo	Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia	Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procaltitonin: a randomized noninferiority trial. Verduri A. et al. PLoS One. 2015 Mar 11;10(3):e0118241.
2006	Papi Alberto	Universita' degli Studi di Ferrara	Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, double-blind clinical trial. Papi A. et al. Lancet Respir Med. 2015 Feb;3(2):109-19
2007	Calabrese Cecilia (ex Marsico Serafino)	Seconda Università degli Studi di Napoli c/o Ospedale Monaldi	Randomized, single blind, controlled trial of inhaled glutathione vs placebo in patients with cystic fibrosis. Calabrese C. et al. J Cyst Fibros. 2015 Mar;14(2):203-10

Studi in pneumologia finanziati con Bandi AIFA e successivamente pubblicati

Anno Bando	Responsabile scientifico	Istituzione	Pubblicazione
2008	Agabiti Nera	AUSL Roma E di Roma	One-year mortality associated with COPD treatment: a comparison of tiotropium and long-acting beta2-agonists in three Italian regions: results from the OUTPUT study. Kirchmayer U. et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 May;25(5):578-89
2008	Crimi Emanuele	A.O. Universitaria S. Martino di Genova	Beta ₂ -agonists for exercise-induced asthma. Bonini M. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 2;(10):CD003564.



Bando AIFA 2016



- **Malattie rare: 135 progetti**
- **Popolazioni fragili: 160 progetti**
- **Medicina di genere: 48 progetti**

Cronicità, sostenibilità e innovazione

- Si registrano enormi difficoltà a reperire risorse incrementali da investire verso la crescente domanda di assistenza da parte dei malati cronici. Occorre, pertanto, affrontare il tema della cronicità e della sostenibilità del sistema in relazione al concetto di innovazione.
- Occorre individuare una via sostenibile per garantire a tutti i cittadini la tutela della salute e il diritto alle cure. Un impegno che deve riguardare tutti, le istituzioni in primis, ma anche le Aziende.

Garantire il diritto alla cura

- E' essenziale garantire un rapido accesso ai nuovi farmaci a tutti coloro che ne possono trarre un reale vantaggio.
- Occorre allineare l'accesso ai farmaci in tutte le Regioni in modo da garantire gli stessi standard di cura per tutti i pazienti.



Powerful Ideas for Global Access to Medicines

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

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

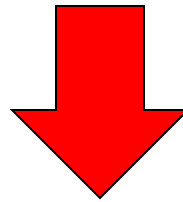
Le molteplici sfaccettature del prezzo dei farmaci

- Costi e rischi economici connessi alle attività di ricerca e sviluppo.
- Diritto alla tutela della proprietà intellettuale.
- Valore terapeutico aggiunto che la nuova molecola è in grado di offrire.
- Natura e la prevalenza della patologia.
- Effetti diretti e indiretti sui costi complessivi dell'assistenza.
- Aspetti che riguardano l'assetto dei sistemi sanitari (prevalentemente pubblici, misti, prevalentemente privati).
- Competenze in tema di negoziazione del prezzo e di decisione sulla rimborsabilità.

Come valorizzare l'innovazione e migliorare l'accesso alle cure?

Maggiore trasparenza sulle dinamiche di formazione dei prezzi

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



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

Il prezzo dei farmaci e il costo della ricerca

Cercare di colmare il divario tra il costo della produzione farmaceutica e il prezzo dei farmaci, poiché spesso il prezzo è di molte volte superiore rispetto al costo.

- Un prezzo elevato è spesso collegato all'investimento nella ricerca per lo sviluppo di una nuova molecola.
- Esiste un altro divario che riguarda i profitti dell'industria farmaceutica rispetto agli investimenti in R&D e rispetto alle spese sostenute per il marketing.

La sfida possibile

Per patologie ad alta prevalenza e per molecole con un alto beneficio è necessario assicurare responsabilmente una possibilità di accesso alle cure a prezzi ragionevoli.

- L'Autorità regolatoria difende in primo luogo i diritti umani e per primo quello di promuovere un accesso equo ai farmaci per tutti i cittadini.
- Definisce le strategie di prescrivibilità e rimborsabilità più idonee all'accesso tempestivo alle cure per chi ne avesse effettivo bisogno.



La necessità di una nuova *governance*

Negli ultimi tre anni si è registrato uno sfioramento del tetto di spesa programmato, che riguarda in particolare la spesa ospedaliera.

In questo scenario, quali misure applicare per poter garantire risposte personalizzate ai bisogni di salute di tutti i pazienti attraverso il ricorso ai farmaci innovativi?

- Delineare una nuova *governance* farmaceutica;
- Ridefinire farmaco innovativo.

Definire cos'è un farmaco innovativo

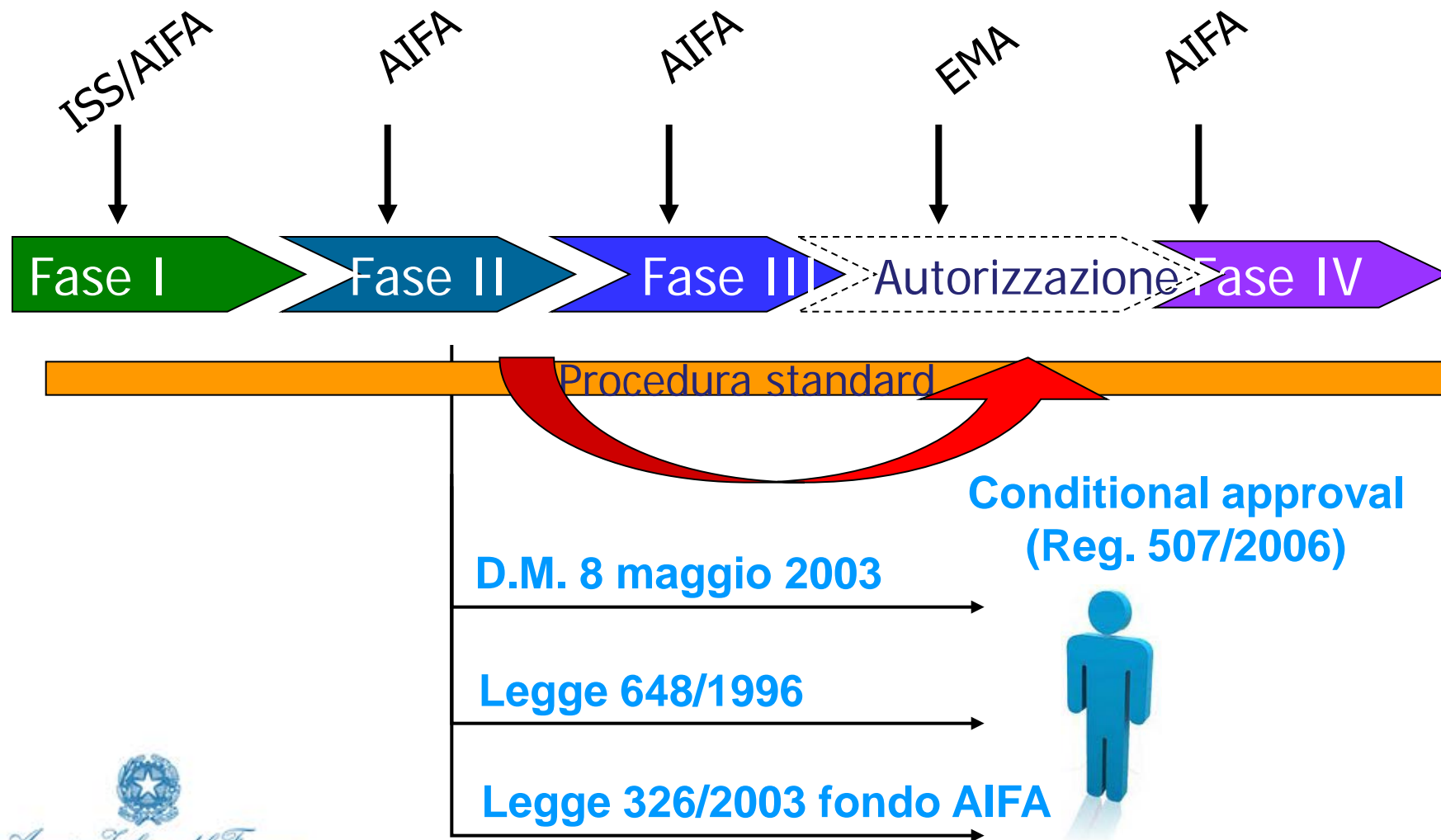
- Un farmaco nuovo non significa necessariamente innovativo.
- Per essere innovativo un farmaco deve avere caratteristiche farmacologiche e/o terapeutiche innovative, ma soprattutto deve essere sostenibile.
- E' necessario un dialogo precoce con le aziende farmaceutiche in modo da cominciare una valutazione sulla sostenibilità dei farmaci che potrebbero essere immessi sul mercato.
- Farmaco non sostenibile → errori nello sviluppo della molecola.



Il ruolo di AIFA nel promuovere l'innovazione

- Gli strumenti messi a punto dall'Agenzia e il dialogo aperto con le Regioni, sono volti a garantire un accesso omogeneo ai medicinali che AIFA, ad esito delle decisioni delle proprie commissioni, giudichi come innovativi e quindi prioritari nella tutela della salute.
- AIFA ha un ruolo unico in Europa perché non solo autorizza i medicinali sul territorio nazionale ma è responsabile anche per la contrattazione e il rimborso.
- Rapido accesso ai medicinali per patologie gravi ed evidenza di un rapporto favorevole rischio-beneficio.

Ulteriori canali di accesso all'innovazione



Programmi di uso compassionevole per il trattamento di malattie rare polmonari (Fibrosi cistica e Fibrosi Polmonare idiopatica).



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Accessi al Fondo 5% con parere favorevole (2015-2017)

Medicinale	Indicazione terapeutica	Paziente	Durata trattamento
Negaban	Fibrosi cistica	C.P. nato il 10/08/1966	15 giorni
Pirfenidone	Trattamento dell'interstiziopatia polmonare idiopatica	J.E.R., nato il 14/06/1932	6 mesi
Pirfenidone	Insufficienza respiratoria cronica secondaria a fibrosi polmonare idiopatica	F.B., nato il 22/01/1980	
Pirfenidone	Trattamento dell'interstiziopatia polmonare idiopatica	J.E.R., nato il 14/06/1932 (rinnovo)	1 anno
Ivacaftor (Kalydeco 75 mg granulato in bustine)	Fibrosi cistica	G.C. nato il 13/05/2009	A vita non concesso perché la domanda è stata ritirata dal richiedete
Ivacaftor (Kalydeco 75 mg granulato in bustine)	Fibrosi cistica	L.M nato il 02/08/2011	A vita non concesso perché la domanda è stata ritirata dal richiedete
Ivacaftor (Kalydeco 75 mg granulato in bustine)	Fibrosi cistica	L.S. nato il 30/07/2013	A vita non concesso perché la domanda è stata ritirata dal richiedete

Legge 648/96 e uso consolidato (2015-2017)

Medicinale	Indicazione terapeutica
Bosentan	Trattamento dell'ipertensione Polmonare Cronica Tromboembolica (IPCTE) inoperabile mediante intervento chirurgico di Endoarteriectomia Polmonare (EAP), IPCTE persistente dopo intervento chirurgico di EAP inefficace o recidiva di IPCTE dopo intervento chirurgico di EAP efficace ma non ripetibile
Iloprost (Ventavis)	Iipertensione polmonare arteriosa secondaria a malattia del connettivo classe NYHA III non responsiva ai trattamenti orali (inibitori recettoriali dell'endotelina 1 e/o inibitore delle fosfodiesterasi 5)
Palivizumab (Synagis)	Prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di malattia VRS nei seguenti casi: bambini con età gestazionale inferiore alle 29 settimane entro il primo anno di vita; presenza di patologie neuromuscolari congenite con significativa debolezza muscolare e con tosse inefficace per l'eliminazione delle secrezioni entro il primo anno di vita; presenza di gravi malformazioni tracheo-bronchiali congenite entro il primo anno di vita; documentata immunodeficienza primitiva o secondaria entro il secondo anno di vita

Medicinale	Indicazione terapeutica
Aminofillina	Forma orale: prevenzione dell'asma Forma i.v.: asma severa
Beclometasone	Broncospasmo recidivante e broncodisplasia
Salbutamolo	broncospasmo recidivante, bronchiolite, broncodisplasia
Terbutalina solfato	Asma bronchiale
Magnesio solfato	Asma acuta

Verso un'assistenza "di precisione"

- Puntare ad una medicina che prenda in carico il paziente in tutte le fasi del suo processo di cura considerandone la specificità e unicità, tramite modalità di intervento pensate solamente per la sua situazione.
- Una sfida ambiziosa per la medicina è garantire percorsi di cura personalizzati ai pazienti affetti da più di una condizione patologica.



Conclusioni

- Governare al meglio l'innovazione farmaceutica e tradurla in valore aggiunto in termini di salute è la condizione fondamentale per garantire ai cittadini anche in futuro un accesso equo e sostenibile alle nuove terapie.
- AIFA si impegna a fare in modo che ogni paziente riceva la terapia più mirata, basata sui criteri sostenuti dalla Comunità scientifica internazionale e garantendo che il farmaco sia il più appropriato, in termini di rapporto costo-beneficio e in relazione alla patologia.
- AIFA affronta il percorso della nuova *governance* del farmaco, nella consapevolezza dell'impatto della gestione del trattamento farmacologico del malato cronico sull'assistenza sanitaria.

THANK YOU

GRACIAS
ARIGATO
SHUKURIA
JUSPAXAR
DANKSCHEEN
TASHAKKUR ATU
YAQHANYELAY
SUKSAMA
EKHMET
BIYAN
SHUKRIA
TINGKI
MAAKE
GRAZIE
MEHRBANI
PALDIES
BOLZIN
MERCI
GOZAIMASHITA
EFCHARISTO
KOMAPSUMNIDA
MAKETAI
MINMONCHAR
SPASSIBO
SNACHALHUYA
NUHUN
CHALTU
WABEEJA
MAITEKA
HUI
YUSPAGABATAM
UNALCHEESH
ATTO
ANIMA
SPASIBO
DENKAUJA
NENACHALHYA
GU
HATUR
EKOJU
SIKOMO
BAIKA
TAVYAPUCH
MEDAWAGSE
MERASTANHY
GAEJTHO
AGUYJE
FAKAAUE
LAH



Agenzia Italiana del Farnace

AIFA