

Aviano, 11 gennaio 2008

“GLI IRCCS NEL SISTEMA SANITARIO REGIONALE: PROSPETTIVE DI INTEGRAZIONE E SVILUPPO PER IL TERRITORIO”

“Farmaci ed economia: nuove frontiere di salute e di costi”

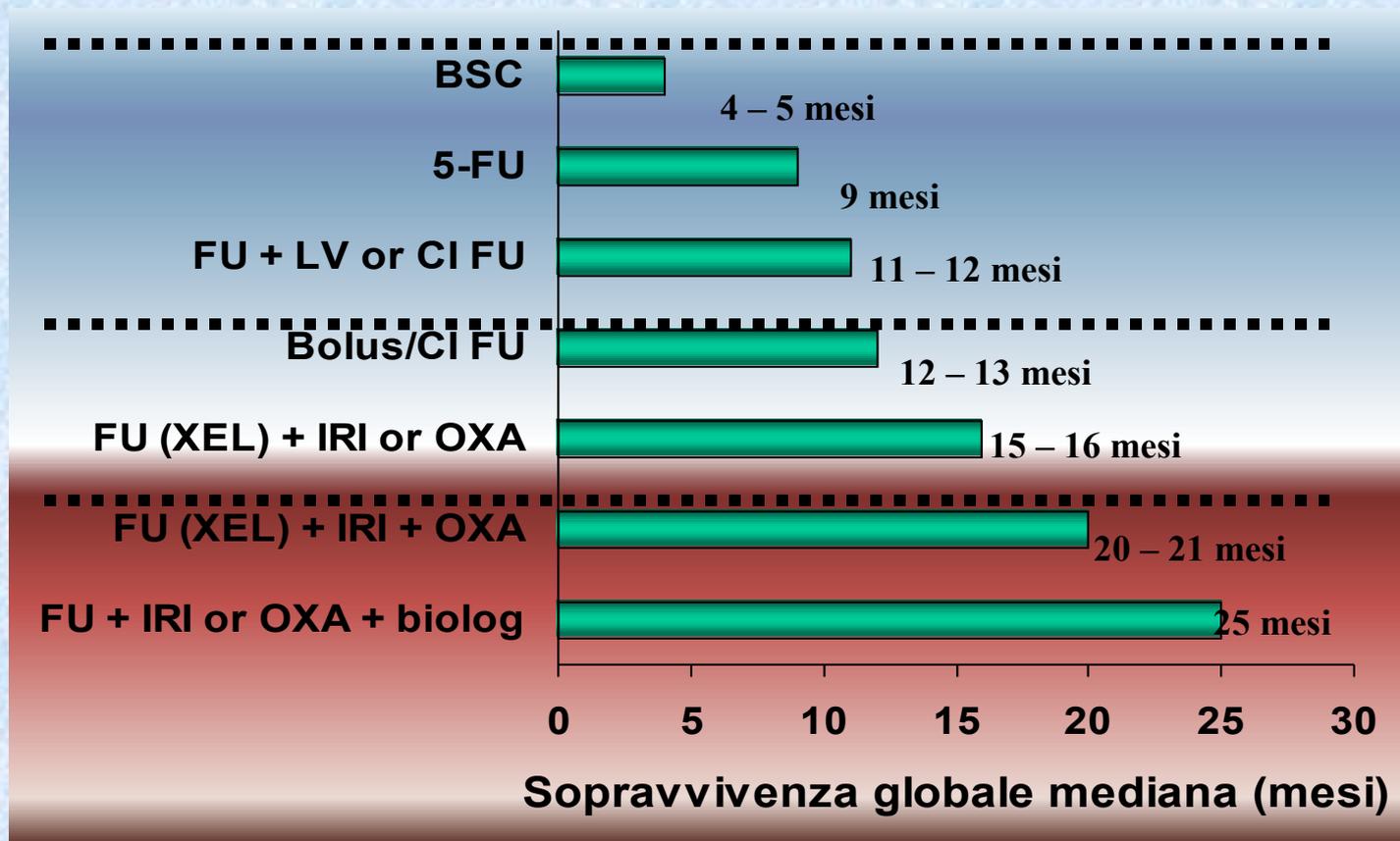
Giuseppe Toffoli MD

U.O. Complessa “Farmacologia Sperimentale e Clinica”

CRO- IRCCS, Aviano



Nuove frontiere di salute *nel carcinoma del colon avanzato*



Nuove frontiere di costi

nella terapia del carcinoma colorettales

| Farmaco | Dosaggio | N° cicli | Costo totale 2007 | Costo totale 2004 | Var % 2007/2004 | Mesi soprav |
|------------|-----------------------------|----------|-------------------|-------------------|-----------------|-------------|
| 5FU | 500 mm/m ² | 10 | 9.9 | 17.6 | 56.3 | 9-12 |
| Leucovorin | 500 m/m ² | 10 | 346.8 | 367.7 | 94.3 | 12-16 |
| Xeloda | 20000 m/m ² /die | 10 | 3137.9 | 3304.2 | 94.9 | 12-18 |
| Camptosar* | 180 m/m ² | 10 | 2844.1 | 5648.9 | 50.3 | 18-21 |
| Eloxatin* | 85 m/m ² | 10 | 6244.8 | 6244.8 | 100 | 18-21 |
| Avastin | 5 mg/kg | 10 | 11730.3 | 15244.2 | 76.9 | 20-25 |
| Erbix | 250 m/m ² | 10 | 8889.7 | 9358.0 | 94.9 | 20-25 |

* Brevetto scaduto

(paz 75 kg, 1.8 m². 1 ciclo = 2 sett terapia)

Fonte: farmacia CRO (2007)

Costo della terapia farmacologica *nel carcinoma del colon*

| <u>Regime</u> | <u>Tipo terapia</u> | <u>N° cicli</u> | <u>Costo</u> |
|--------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|
| | | | |
| <i>FOLFOX- Bevacizumab</i> | Adiuvante* | 20 (circa 10 mesi) | 36 663.4 |
| <i>FOLFIRI</i> | 1 ^a linea | 10 (circa 5 mesi) | 3 200.7 |
| <i>FOLFIRI-cetuximab</i> | 2 ^a linea | 10 (circa 5 mesi) | 12 090.4 |
| | | Totale | 51 954.5 |

* Non in indicazione

Fonte: farmacia CRO (2007)

Analisi dei costi

Completezza: includere tutte le variazioni di risorse e non soltanto il costo della terapia.

- Trattamento farmacologico:
 - *Costo della terapia*
 - *Somministrazione*
 - *Monitoraggio clinico*
 - *Trattamento degli eventi avversi*

Wholesale Drug Costs (AWP)

- 1995 – 4.5 months of 5FU/LV
 - Approximately \$500 per patient

Leonard B. Saltz, ASCO 2004
Target therapies in colorectal cancer

Wholesale Drug Costs (AWP)

- 2004 – 11 months FOLFOX/bevacizumab
 - 4.5 months irinotecan
 - 4.5 months irinotecan/cetuximab
- Approximately \$250,000 per patient

Leonard B. Saltz, ASCO 2004

Target therapies in colorectal cancer

Ottimizzazione della spesa: Razionale & Obiettivi

- Razionale: scarsità delle risorse a disposizione
- È necessario fare delle scelte riguardo alla loro distribuzione

Valutazione Economica

EFFICIENZA

Stiamo ottenendo i migliori risultati possibili con le risorse impiegate?



Cetuximab e Bevacizumab
non sono farmaci offerti gratuitamente
dal servizio sanitario del Canada

UTILIZZANDO DUE FARMACI FUORI BREVETTO (IRINOTECANO E OXALIPLATINO) SI OTTENGONO GLI STESSI RISULTATI DI UNA TERAPIA DEI COSIDDETTI “FARMACI TARGET”?

VOLUME 25 · NUMBER 13 · MAY 1 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest

Alfredo Falcone, Sergio Ricci, Isa Brunetti, Elisabetta Pfanner, Giacomo Allegrini, Cecilia Barbara, Lucio Crinò, Giovanni Benedetti, Walter Evangelista, Laura Fanchini, Enrico Cortesi, Vincenzo Picone, Stefano Vitello, Silvana Chiara, Cristina Granetto, Gianfranco Porcile, Luisa Fioretto, Cinzia Orlandini, Michele Andreuccetti, and Gianluca Masi

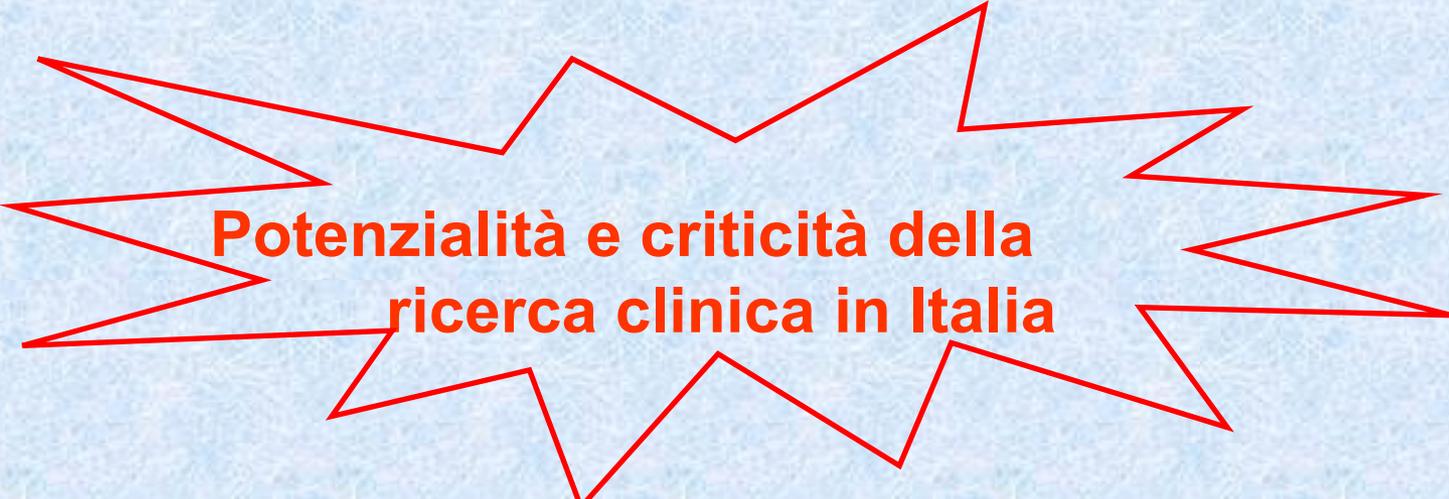
...OVERALL SURVIVAL (OS) WAS SIGNIFICANTLY IMPROVED
IN FOLFOXIRI ARM
(MEDIAN OS, 16.7 VS **22.6 MONTHS**; HR, 0.70; P = .032)...

“GLI IRCCS NEL SISTEMA SANITARIO REGIONALE: PROSPETTIVE DI INTEGRAZIONE E SVILUPPO PER IL TERRITORIO”

Ottimizzazione della spesa:

Costi

Efficacia  **Sperimentazione Clinica**



**Potenzialità e criticità della
ricerca clinica in Italia**

Spesa per ricerca farmaceutica – anno 2006

| Paesi | Milioni di euro | % | Incidenza % sul fatturato | Incidenza % sul PIL |
|-----------------------------|-----------------|--------------|---------------------------|---------------------|
| Regno Unito | 4.838 | 8,6 | 42,6 | 0,27 |
| Germania | 4.065 | 7,2 | 19,0 | 0,18 |
| Francia | 3.951 | 7,0 | 20,3 | 0,23 |
| Svizzera | 2.506 | 4,4 | 170,7 | 0,85 |
| Belgio | 1.551 | 2,8 | 49,3 | 0,52 |
| Italia | 1.115 | 2,0 | 9,4 | 0,08 |
| Svezia | 839 | 1,5 | 36,5 | 0,29 |
| Spagna | 764 | 1,4 | 8,8 | 0,08 |
| Danimarca | 723 | 1,3 | 71,4 | 0,35 |
| Paesi Bassi | 505 | 0,9 | 17,5 | 0,10 |
| Austria | 311 | 0,6 | 18,4 | 0,13 |
| Finlandia | 196 | 0,3 | 14,5 | 0,12 |
| Irlanda | 150 | 0,3 | 12,0 | 0,19 |
| Norvegia | 115 | 0,2 | 10,4 | 0,05 |
| Grecia | 36 | 0,1 | 1,2 | 0,02 |
| Totale Paesi Europei | 21.665 | 38,4 | 23,6 | 0,20 |
| USA | 27.053 | 48,0 | 17,2 | 0,27 |
| Giappone | 7.653 | 13,6 | 28,8 | 0,21 |
| Totale | 56.371 | 100,0 | 24,4 | 0,23 |

Sperimentazione Clinica in Italia per tipologia di Promotore

(dati OsSC al 31/12/2006)

| Anno | % Profit | % No profit |
|---------------|-----------------|--------------------|
| 2000 | 82,6 | 17,4 |
| 2001 | 77,4 | 22,6 |
| 2002 | 72,2 | 27,8 |
| 2003 | 70,6 | 29,4 |
| 2004 | 70,9 | 29,1 |
| 2005 | 67,3 | 32,7 |
| 2006 | 64,7 | 35,3 |
| Totale | 71,9 | 28,1 |

Esclusa Fase I

Sperimentazione clinica per anno e fase in Italia

(dati OsSC al 31/12/2006)

| Anno | SC | % Fase I | % Fase II | % Fase III | % Fase IV |
|---------------|--------------|-----------------|---------------------|----------------------|-----------------|
| 2000 | 562 | 0,9 | 27,8 | 61,4 | 7,8 |
| 2001 | 610 | 0,8 | 33,3 | 53,8 | 9,0 |
| 2002 | 569 | 1,9 | 37,4 | 51,3 | 7,2 |
| 2003 | 579 | 1,9 | 34,9 | 53,9 | 8,1 |
| 2004 | 620 | 1,3 | 35,3 | 52,6 | 8,5 |
| 2005 | 653 | 2,1 | 35,8 | 49,3 | 11,2 |
| 2006 | 730 | 2,3 | 39,5 | 46,2 | 9,7 |
| Totale | 4.323 | 1,6 | 35,0 | 52,3 | 8,9 |
| | | Tossicità (MTD) | Efficacia (qualità) | Efficacia (quantità) | Pratica clinica |

Esistono spazi di miglioramento ?

*Cosa si fa a livello Nazionale e possibili modelli per la
regione FVG*

1. Aspetti Legislativi

**Decreto Ministeriale - *12 maggio*
*2006***

**“Requisiti per l’istituzione e il
funzionamento dei Comitati Etici”**

(sostituisce il DM 18/3/1998)

2. informazione trasparente (OsSC)



6° Rapporto annuale sulla SPERIMENTAZIONE C dei medicinali in Italia

3. Favorire le fasi di sperimentazione clinica di fase I-II

4. supporto alla ricerca indipendente

BANDI AIFA 2006

BANDI AIFA 2007

4. supporto alla ricerca indipendente

Farmaci sottoposti a monitoraggio

Programmi generali:

- Farmaci antineoplastici
- Farmaci orfani
- Farmaci per la psoriasi
- Farmaci anti HIV
- Farmaci antipsicotici

Progetti specifici:

- Tysabri
- Ritalin
- Xolair
- Xagrid
- Xigris

Con il Registro dei Farmaci sottoposti 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.

*AIOM e SIFO, con la collaborazione delle Regioni,
supportano tale iniziativa e partecipano al*

*Tavolo di Consultazione Oncologica dell'AIFA
(Progetto oncologico nazionale)*

*con il compito di valutare e indirizzare sia il
funzionamento del Registro che l'inserimento di nuovi
farmaci nel monitoraggio.*

5. Prezzo del farmaco e ricerca industriale

gli “accordi di programma” possono essere un catalizzatore per lo sviluppo della ricerca in Italia

Accordi di programma, R&S

- 1. Sviluppo di sperimentazioni cliniche di fase I-II aventi in Italia il Comitato coordinatore**
- 2. Numero delle procedure in cui l'Italia viene scelta dalle Aziende Farmaceutiche come Paese guida per la registrazione dei farmaci innovativi nei Paesi della Comunità Europea**
- 3. Apertura o potenziamento di siti di produzione sul territorio nazionale, con il dettaglio di tutti i parametri e degli specifici indicatori**
- 4. Incremento del numero di personale addetto alla ricerca in rapporto al personale addette al marketing (dati in fase di elaborazione per singola Azienda)**
- 5. Incremento dell'export e dei relativi certificati di libera vendita nel settore farmaceutico per le materie prime e per i prodotti finiti**

**“GLI IRCCS NEL SISTEMA SANITARIO REGIONALE:
PROSPETTIVE DI INTEGRAZIONE E SVILUPPO PER IL
TERRITORIO”**

Un esempio

UGT1A1*28

&

irinotecan

(TA₇/TA₇ patients)

dose reduction ?

UGT1A1*28 e personalizzazione del dosaggio dell'irinotecano

VOLUME 24 · NUMBER 19 · JULY 1 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

The Role of UGT1A1*28 Polymorphism in the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Irinotecan in Patients With Metastatic Colorectal Cancer

Giuseppe Toffoli, Erika Cecchin, Giuseppe Corona, Antonio Russo, Angela Buonadonna, Mario D'Andrea, Lara Maria Pasetto, Sergio Pessa, Domenico Errante, Vincenzo De Pangher, Mauro Giusto, Michele Medici, Fernando Gaion, Paolo Sandri, Enzo Galligioni, Salvatore Bonura, Massimo Boccalon, Paola Bion, and Sergio Frustaci



Revised Camptosar[®] label

population is homozygous for the UGT1A1*28 allele. In a prospective study, in which irinotecan was administered as a single-agent on a once-every-3-week schedule, patients

Patients with Reduced UGT1A1 Activity

Individuals who are homozygous for the UGT1A1*28 allele are at increased risk for neutropenia following initiation of CAMPTOSAR treatment. A reduced initial dose should be considered for patients known to be homozygous for the UGT1A1*28 allele (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). Heterozygous patients (carriers of one variant allele and one wild-type allele which results in intermediate UGT1A1 activity) may be at increased risk for neutropenia; however, clinical results have been variable and such patients have been shown to tolerate normal starting doses.

A reduction in the starting dose by at least one level of CAMPTOSAR should be considered for patients known to be homozygous for the UGT1A1*28 allele (See CLINICAL PHARMACOLOGY and WARNINGS). The appropriate dose reduction in this patient population is not known.

FOLFIRI and UGT1A1*28 PHASE 1 STUDY ACCRUAL

13/02/06 first patient enrolled

22/06/07 last patient enrolled

| | | | | | | |
|----------------------------------|--------------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------|
| TOTAL 57 Pts enrolled | Mg/sq m | 215 | 260 | 310 | 370 | 420 |
| Eligible | 6/6 | 3 | 10 (1DLT) | 5 | 8 | 3 (1DLT) |
| | 6/7 | 3(1DLT) | 2 | 9(1DLT) | 3 (1DLT) | 0 |



“Farmaci ed economia nuove frontiere di salute e di costi”

La farmacoeconomia indaga la razionalità economica delle decisioni relative ai farmaci

- Nel mondo
 - Difficoltà economico-finanziarie dei sistemi sanitari
 - Spesa sanitaria pubblica e privata
 - Evidenza di scarsi livelli di efficienza ed efficacia
- In Italia
 - Responsabilizzazione economico-finanziaria delle Regioni
 - Autonomia aziendale

- “ una pseudodisciplina, farmacoeconomia , è stata evocata all’esistenza dalla magia del denaro, dando origine a propri esperti, conferenze e riviste. Ci sono molti farmaci e ci sono molti soldi, e dunque questo campo sta fiorendo rigoglioso...
...”

Robert Evans: Annals of Internal Medicine, 1996

LA PROSPETTIVA DELL'ANALISI FARMACOECONOMICA

- Il punto di vista adottato è fondamentale:
Uno stesso programma può apparire conveniente o meno a seconda della prospettiva adottata!
- Prospettive:
 - *Paziente*
 - *Azienda Ospedaliera*
 - *ASL*
 - *Sistema Sanitario Nazionale*
 - *Società*

Prospettiva dell'analisi...un esempio

- Dopo un ricovero per ictus di media gravità un paziente può essere trattato in due modi:
 1. Prolungamento del regime ospedaliero
 - 10 giorni x 200€/giorno
 2. Assistenza domiciliare intensiva
 - 10 visite di un medico x 50€ per visita
 - 10 visite di un infermiere x 25€ per visita
 - 2 ore giornaliere di un assistente sociale x 25€ per ora x 10 giorni
 - 7 giorni di permesso di lavoro di un familiare x 100€ al giorno

Prospettiva dell'analisi...un esempio

| | Azienda Ospedaliera | ASL | SSN | Previdenza sociale | Società |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------|------------|-------------------------------|----------------|
| <i>Regime ospedaliero</i> | 2000 | | 2000 | | 2000 |
| <i>Assistenza domiciliare</i> | 250+500=750 | 500 | 1250 | 700 | 1950 |

Quale regime è più conveniente?

Il dilemma

- I sistemi sanitari si trovano oggi di fronte ad un dilemma: assicurare il più rapidamente possibile la disponibilità soprattutto di nuovi farmaci (tecnologia) ai propri cittadini, correndo il rischio di esporli a interventi inefficaci oppure aspettare che l'esperienza dimostri l'efficacia delle innovazioni, perdendo l'opportunità di beneficiare dei suoi vantaggi?

Il dilemma

- Bisogna evitare che i nuovi farmaci (tecnologia) si diffondano spontaneamente secondo dinamiche non supportate da evidenze scientifiche.
- E' necessario una **strategia di governo** che consente di governare la diffusione delle innovazioni attraverso criteri **che ne indirizzino l'uso nella pratica clinica** e strumenti per la **verifica dell'impatto sui pazienti e sui servizi**.

Technology Assessment

(Strategia di governo)

- Per tecnologia sanitaria si intendono “tutti gli strumenti, le attrezzature, i farmaci e le procedure utilizzati nell’erogazione dei servizi sanitari, così come le strutture organizzative preposte all’erogazione di tali servizi”.
- Il termine TA fu adottato per la prima volta nel 1967 al Congresso degli Stati Uniti e nel 1972 fu fondato l’Office of Technology Assessment.
- Gli attori del HTA : 45 agenzie (fra cui il NICE per il Regno Unito) ubicate in 23 paesi europei. Fino a pochi anni fa l’Italia non aveva neppure un’agenzia.

High Technology Assessment

Benvenuto

Dr. Carlo FAVARETTI

Technology Assessment

- Il TA è un processo *strutturato* e *multidimensionale* di analisi e decisione: *strutturato* perché presuppone una raccolta e un'analisi sistematica di dati a supporto delle tecnologie oggetto di valutazione; *multidimensionale* perché l'impatto della tecnologia deve essere valutato su diversi piani: sanitario, economico, etico, sociale e organizzativo.
- L'obiettivo è valutare l'impatto delle tecnologie sulla salute dei pazienti: l'efficacia.

VE e decision-making

- Ricerca CERGAS
- Soggetti intervistati: 321
- Direttori generali delle aziende Sanitarie Locali, delle Aziende Ospedaliere, degli Assessorati Regionali alla Sanità e delle Agenzie Regionali per i Servizi Sanitari.
- Questionario di 18 domande per indagare:
 - in che misura i metodi di valutazione economica sono conosciuti tra i vari decisori pubblici;
 - in che misura i risultati delle valutazioni economiche sono impiegati nelle decisioni;
 - quali sono le principali barriere all'uso delle valutazioni economiche da parte dei decisori;
 - quali possono essere gli incentivi all'impiego di queste analisi.

VE e decision-making

- La ricerca ha rilevato una diffusa conoscenza delle tecniche di valutazione economica, tuttavia l'uso di tali analisi è ancora modesto.