



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Sostenibilità delle nuove terapie per la SM

Luca Massacesi

Siena 12 Maggio 2018

Eterogeneità decorso SM a bassa ed alta disabilità

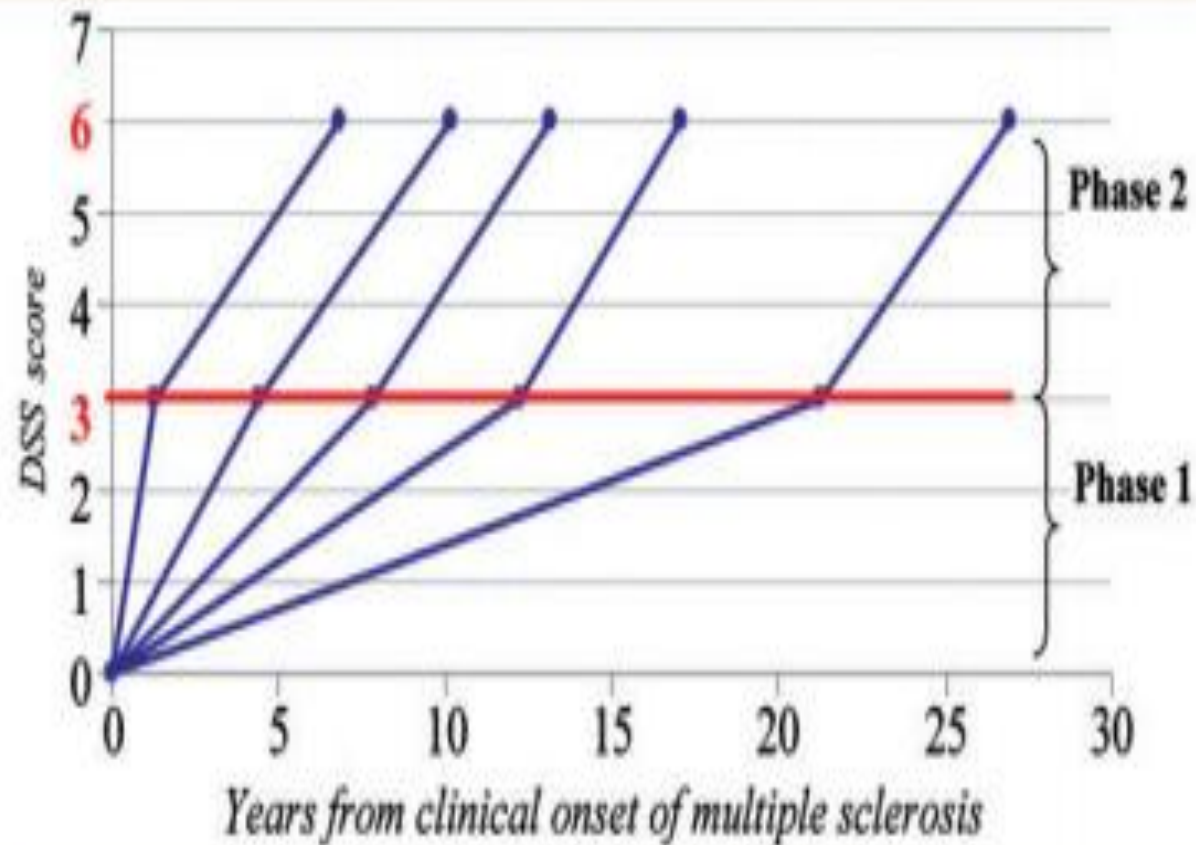


Figure 1 Disability progression during Phase 2 (mean time from DSS 3 to DSS 6) in five subgroups defined according to the duration of Phase 1 (mean time from multiple sclerosis clinical onset to DSS 3) in the 718 multiple sclerosis patients who had reached both DSS 3 and DSS 6.

DMT approvate e attualmente utilizzabili per SM RR in Italia

	orali	iniettive IV	iniettive SC/IM
Ia linea	fumarato		β interferoni
	teriflunomide		copolimero
Ila linea	fingolimod	natalizumab	ocrelizumab
	cladribina	alemtuzumab	
		mitoxantrone	
Ex Lege 648 <small>(mal. autoimm. neurologiche)</small>	azatioprina	ciclofosfamide	
Off-label	metotrexato	aHSCT	rituximab

Costi SM in Italia: 4.800.000.000/anno

110.000 italiani sono affetti da SM

Costi sanitari diretti:
30% spesa totale

Assistenza, costi del paziente, caregivers:
70% spesa totale

Il costo medio annuo della SM: tra 20mila e 39mila€

IL COSTO SOCIALE DELLA SCLEROSI MULTIPLA IN ITALIA 

38 MILA €

COSTO ANNUO PER PERSONA NEL 2011

23 MILA €
DISABILITA' LIEVE



63 MILA €
DISABILITA' GRAVE

Un paziente con frequenti recidive costa 3,5 volte di più

L'incremento dei costi è associato alla gravità della malattia

I malati gravi costano più sui costi indiretti:
>50% spese per <20% malati

I costi di riabilitazione: 3.418,4 € (26,7% dei costi sanitari)

Costi intangibili:
15.000 €

Metodologie di contenimento dei costi dei farmaci

- Finanziamento ricerca indipendente
- Studi comparativi
 - Prospettici
 - Retrospektivi
 - metanalisi
- ~~Imposizione prescrizione farmaco meno costoso per indicazione data~~
- Individuazione costo standard
 - Costo medio terapia/ paziente – risparmio ottenibile con generici

Annual Costs of Multiple Sclerosis for 15 Reference Countries, 2007 Euros*

	Early Retirement	Informal Care	DMDs	Professional Home Care	Hospitalisations	Other Prescriptions	All Other Costs	Total Costs
Australia	€ 4,453	€ 8,972	€ 5,879	€ 729	€ 1,138	€ 233	€ 11,408	€ 32,812
Austria	€ 13,433	€ 5,637	€ 4,657	€ 1,272	€ 1,995	€ 1,966	€ 8,908	€ 37,869
Belgium	€ 8,844	€ 5,584	€ 5,210	€ 1,293	€ 1,688	€ 456	€ 6,018	€ 29,094
Canada	€ 2,637	--	--	€ 949	€ 456	€ 541	€ 12,279	€ 16,862
France	€ 4,015	€ 2,707	€ 2,149	€ 520	€ 534	€ 335	€ 2,576	€ 12,836
Germany	€ 13,369	€ 4,074	€ 8,530	€ 413	€ 1,890	€ 906	€ 7,795	€ 36,976
Italy	€ 9,965	€ 13,049	€ 4,331	€ 1,361	€ 957	€ 1,020	€ 4,948	€ 35,631
Netherlands	€ 11,840	€ 3,252	€ 3,879	€ 2,498	€ 513	€ 447	€ 4,693	€ 27,121
Norway	€ 21,080	€ 3,368	€ 2,569	€ 3,585	€ 886	€ 391	€ 10,827	€ 42,706
Poland	€ 8,216	€ 1,557	€ 1,236	€ 299	€ 307	€ 193	€ 2,011	€ 13,818
Spain	€ 8,145	€ 10,335	€ 6,521	€ 1,124	€ 1,151	€ 335	€ 6,887	€ 34,497
Sweden	€ 11,460	€ 3,936	€ 4,506	€ 11,973	€ 807	€ 565	€ 9,441	€ 42,687
Switzerland	€ 10,959	€ 4,292	€ 3,824	€ 4,447	€ 237	€ 562	€ 5,499	€ 29,820
United Kingdom	€ 13,786	€ 11,991	€ 2,203	€ 2,133	€ 528	€ 727	€ 6,897	€ 38,265
United States	€ 11,524	€ 3,885	€ 13,515	€ 692	€ 784	€ 2,068	€ 7,274	€ 39,742

Tabella 23. Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati in distribuzione diretta per conto

	Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa		
1	Sofosbuvir	J	A	1.609.454.147		
2	Fattore VIII	B	A	271.294.918		
3	Adalimumab	L	H	260.196.602		
4	Daclatasvir	J	A	197.228.220	2,3%	26,8%
5	Etanercept	L	H	194.831.060	2,2%	29,1%
6	Lenalidomide	L	H	184.843.656	2,1%	31,2%
7	Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir	J	A	177.719.361	2,0%	33,2%
8	Imatinib Mesilato	L	A	167.016.753	1,9%	35,2%
9	Fingolimod	L	A	113.233.536	1,3%	36,5%
10	Rivaroxaban	B	A	102.975.680	1,2%	37,6%
11	Abiraterone Acetato	L	H	99.699.257	1,1%	38,8%
12	Emtricitabina/Tenofovir disoproxil	J	H	97.343.769	1,1%	39,9%
13	Insulina glargine	A	A	97.270.625	1,1%	41,0%
14	Interferone Beta 1A ricombinante	L	A/C	93.188.917	1,1%	42,1%
15	Apixaban	B	A	88.509.027	1,0%	43,1%
16	Somatropina	H	A	87.513.256	1,0%	44,1%
17	Bosentan	C	A/H	84.345.546	1,0%	45,1%
18	Entecavir	J	A/C	80.557.581	0,9%	46,0%
19	Dabigatran etexilato	B	A	78.218.015	0,9%	46,9%
20	Dimetilfumarato	N	A	76.885.987	0,9%	47,8%
21	Everolimus	L	A/H/C	76.105.483	0,9%	48,7%
22	Emtricitabina/Tenofovir disoproxil/Rilpivirina	J	C/H	74.928.475	0,9%	49,5%
23	Darbepoetina Alfa	B	A	71.979.950	0,8%	50,3%
24	Epoetina Alfa	B	A/H	70.608.146	0,8%	51,2%
25	Golimumab	L	H	69.066.986	0,8%	51,9%
26	Darunavir	J	H	64.525.122	0,7%	52,7%
27	Dasatinib	L	H	64.416.540	0,7%	53,4%
28	Ustekinumab	L	H	64.127.790	0,7%	54,2%
29	Nilotinib	L	H	63.595.366	0,7%	54,9%
30	Deferasirox	V	A	62.535.839	0,7%	55,6%
	Totale Italia			8.710.499.278	100,0%	

Totale spesa farmaci per SM 500/anno

Tabella 26. Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

	ATC I	Classe	Spesa	Inc%	Cum%
	L	H	222.686.551	6,6%	6,6%
	L	H	189.567.013	5,6%	12,3%
	L	H	156.282.368	4,7%	16,9%
4	L	H	65.520.456	2,0%	18,9%
5	L	H	64.650.647	1,9%	20,8%
6	L	H	64.613.654	1,9%	22,7%
7	L	H	58.443.878	1,7%	24,5%
8	L	H	55.901.086	1,7%	26,1%
9	S	H	48.483.216	1,4%	27,6%
10	L	H	48.317.159	1,4%	29,0%
11	L	H	48.174.554	1,4%	30,5%
12	L	H	46.174.190	1,4%	31,8%
13	J	H	45.379.742	1,4%	33,2%
14	L	H	42.592.539	1,3%	34,5%
15	J	C/H	38.572.631	1,1%	35,6%
16	B	C	38.381.778	1,1%	36,7%
17	S	C/H	34.881.051	1,0%	37,8%
18	A	H	34.309.646	1,0%	38,8%
19	L	H	32.968.404	1,0%	39,8%
20	B	A/C	29.289.892	0,9%	40,7%
21	J	C/H	26.304.684	0,8%	41,4%
22	B	A/C/H	23.357.728	0,7%	42,1%
23	J	H	23.336.872	0,7%	42,8%
24	J	A/C/H	23.092.750	0,7%	43,5%
25	L	H	22.647.609	0,7%	44,2%
26	L	H	21.920.902	0,7%	44,8%
27	L	H	21.365.271	0,6%	45,5%
28	J	H	20.857.731	0,6%	46,1%
29	V	H	20.700.743	0,6%	46,7%
30	A	H	19.787.902	0,6%	47,3%
			3.357.555.118	100,0%	

Tabella 16. Spesa e consumi per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto regionale 2016-2015 (popolazione pesata)

	Spesa SSN pro capite		DDD/1000 abitanti die	
	€	Δ% 16/15	N.	Δ% 16/15
Piemonte	172,21	12,39	171,26	10,54
Valle D'Aosta	145,32	5,20	172,96	0,63
Lombardia	173,51	7,75	105,55	5,76
P.A. Bolzano	177,05	5,10	239,80	29,26
P.A. Trento	151,20	13,80	161,66	5,49
Veneto	172,81	9,12	263,85	8,62
Friuli V.G.	164,50	4,03	178,82	15,00
Liguria	183,49	7,99	185,12	3,30
Emilia Romagna	201,56	8,49	329,30	4,37
Toscana	231,02	5,92	260,13	21,97
Umbria	198,95	17,50	187,56	6,59
Marche	196,43	9,60	158,57	7,45
Lazio	189,89	8,20	113,75	3,32
Abruzzo	181,25	3,04	109,66	11,78
Molise	175,18	7,86	102,36	1,20
Campania	240,64	12,04	115,91	11,19
Puglia	230,03	5,55	134,56	11,99
Basilicata	213,06	8,45	127,72	5,65
Calabria	210,35	9,48	121,28	5,23
Sicilia	190,41	12,54	119,10	4,01
Sardegna	233,21	6,13	157,26	7,97
Italia	195,84	8,78	166,17	8,61
Nord	177,47	8,71	192,20	7,26
Centro	204,86	8,14	173,08	12,48
Sud e isole	216,80	9,24	124,13	8,42

Terapie per SM

ANNALS of Neurology

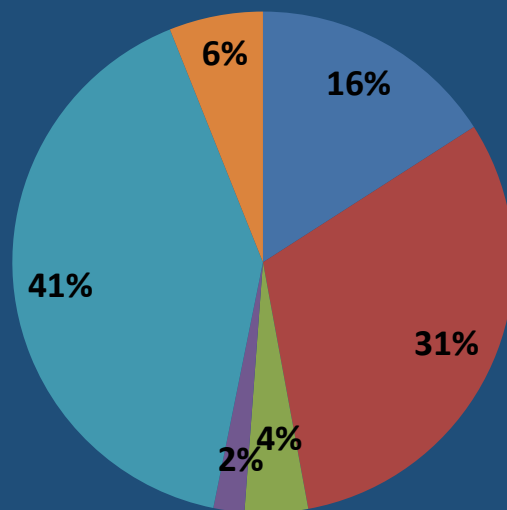
Hauser, 2013



DISTRIBUZIONE DIRETTA FARMACI PRIMA LINEA SCLEROSI MULTIPLA (2016)

SPESA FARMACI PRIMA LINEA

AOU Careggi: 5 M €/anno
Toscana: 18 M €/anno



- GLATIRAMEN ACETATO
- INTERFERONE BETA-1A
- PEGINTERFERON BETA-1A
- INTERFERONE BETA-1B
- DIMETILFUMARATO
- TERIFLUNOMIDE



**GLI INTERFERONI RICOMBINANTI
RAPPRESENTANO IL 37% DELLA SPESA**

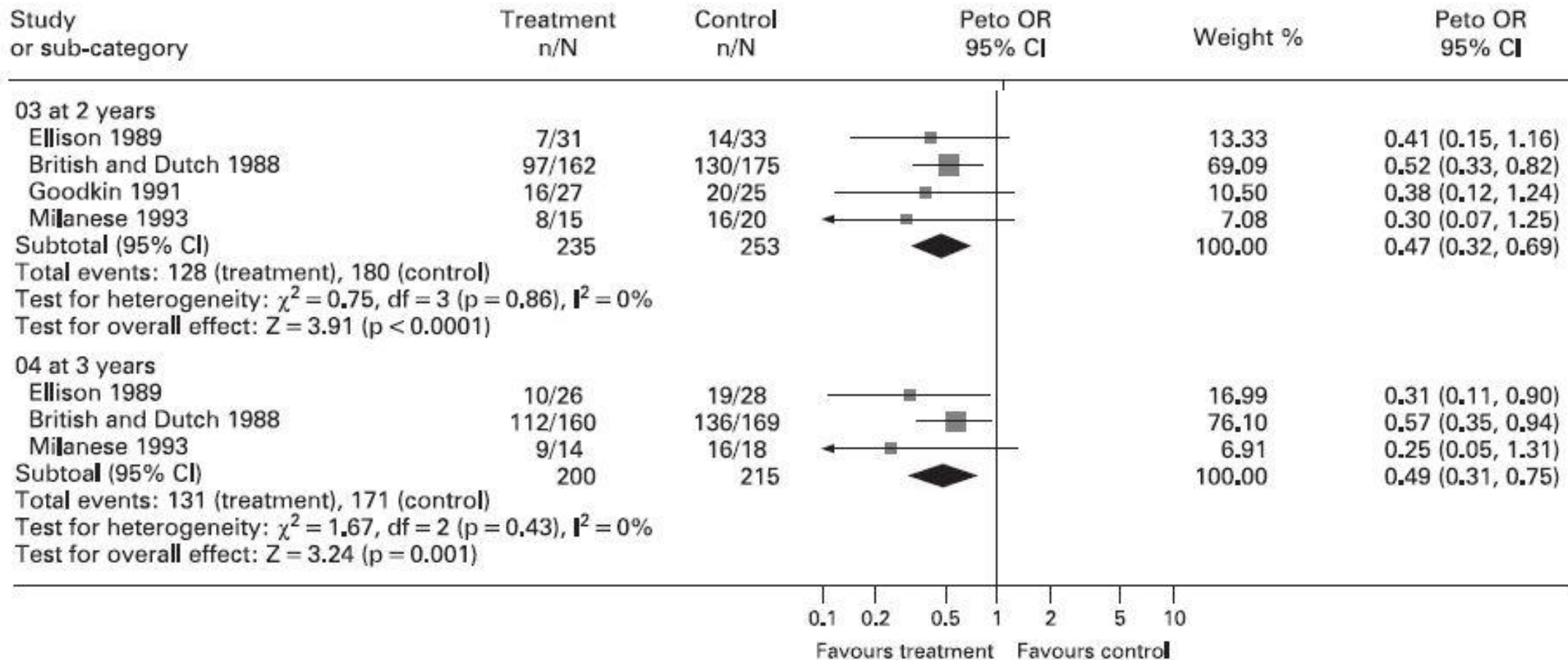
Metodologie di contenimento dei costi dei farmaci

- Finanziamento ricerca indipendente
- Studi comparativi
 - Prospettici
 - Retrospektivi
 - metanalisi
- ~~Imposizione prescrizione farmaco meno costoso per indicazione data~~
- Individuazione costo standard
 - Costo medio terapia/ paziente – risparmio ottenibile con generici

Proportion of relapse free patients

Cochrane metanalysis of studies on Aza effect vs placebo in MS (Casetta et al., JNNP 2009)

Review: azathioprine for multiple sclerosis
 Comparison: 01 azathioprine vs placebo
 Outcome: 04 patients with at least one relapse



Studio finanziato da AIFA tra 2007 e 2012 (bando 2006)

17 Novembre 2014

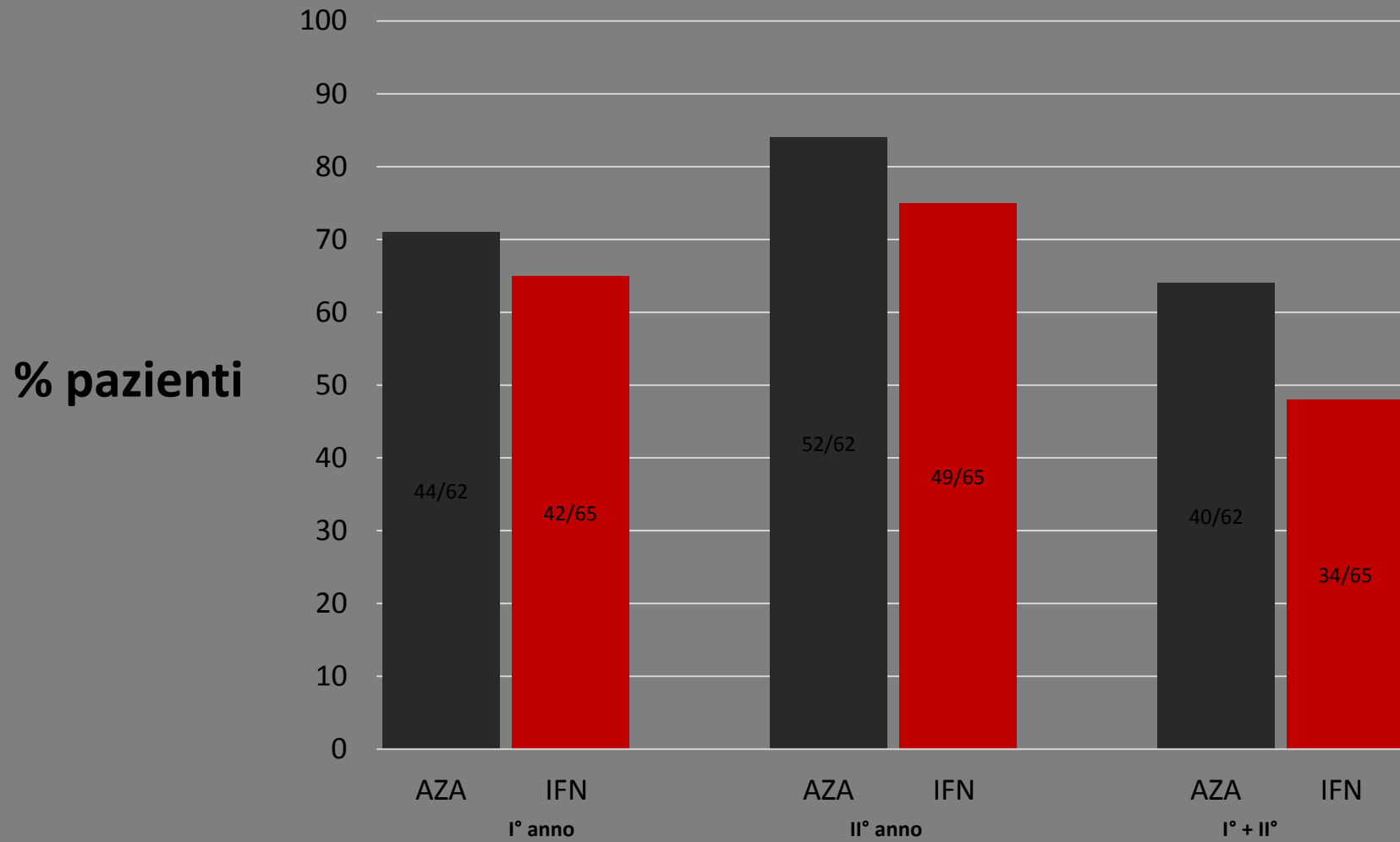
OPEN ACCESS Freely available online



Azathioprine versus Beta Interferons for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multicentre Randomized Non-Inferiority Trial

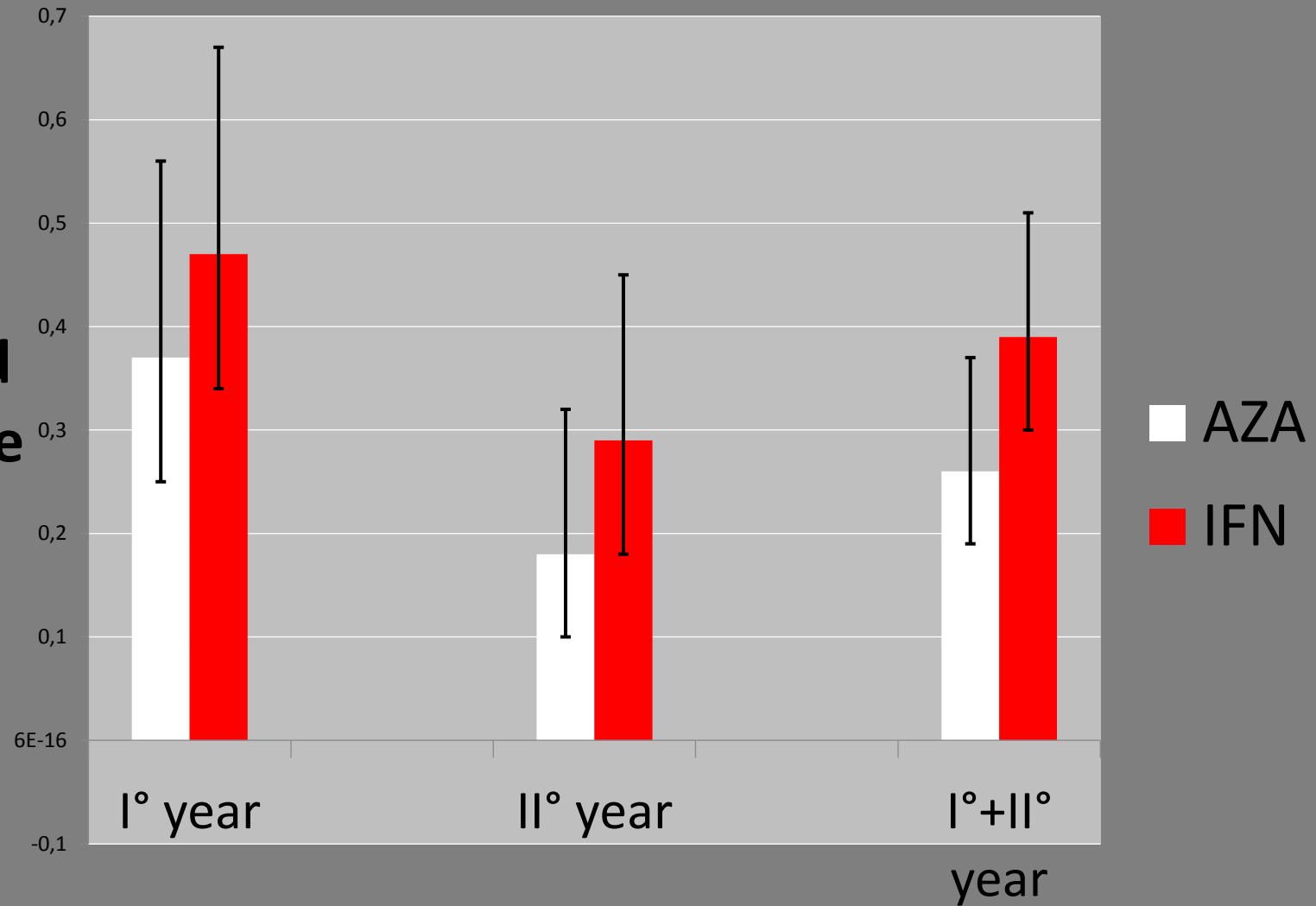
Luca Massacesi^{1,2*}, Irene Tramacere³, Salvatore Amoroso⁴, Mario A. Battaglia⁵, Maria Donata Benedetti⁶, Graziella Filippini³, Loredana La Mantia⁷, Anna Repice², Alessandra Solari³, Giocchino Tedeschi⁸, Clara Milanese³

Pazienti senza ricadute in 2 anni

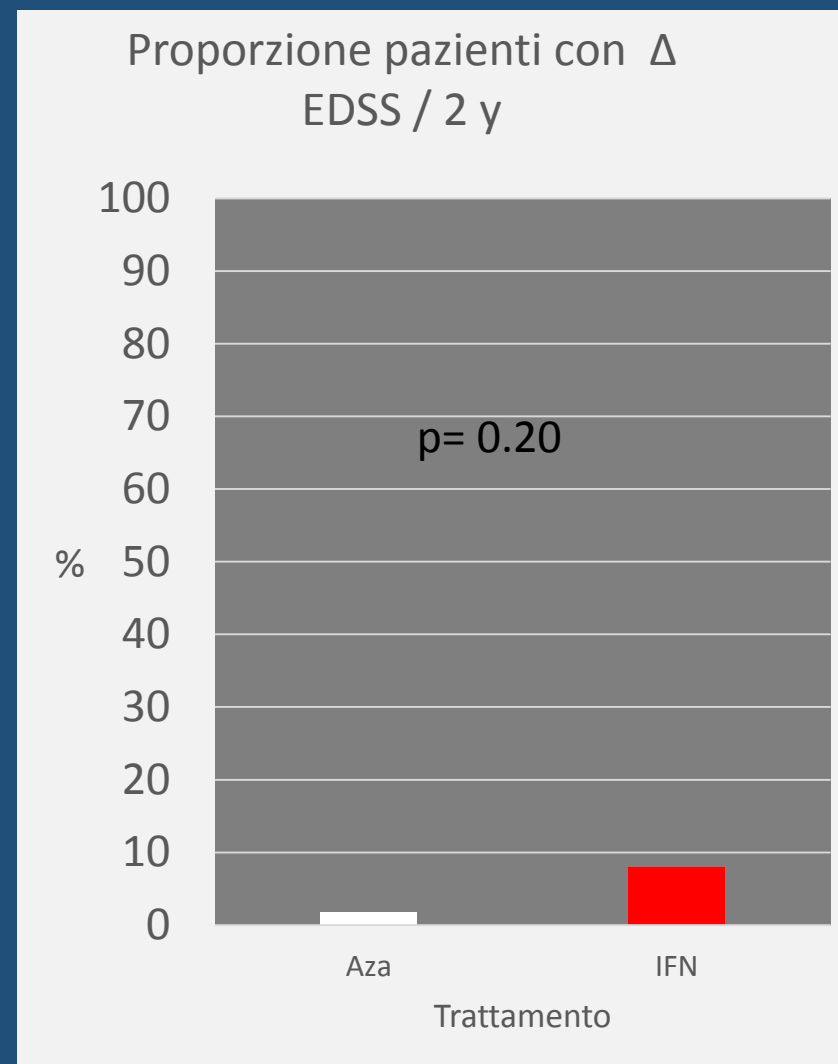
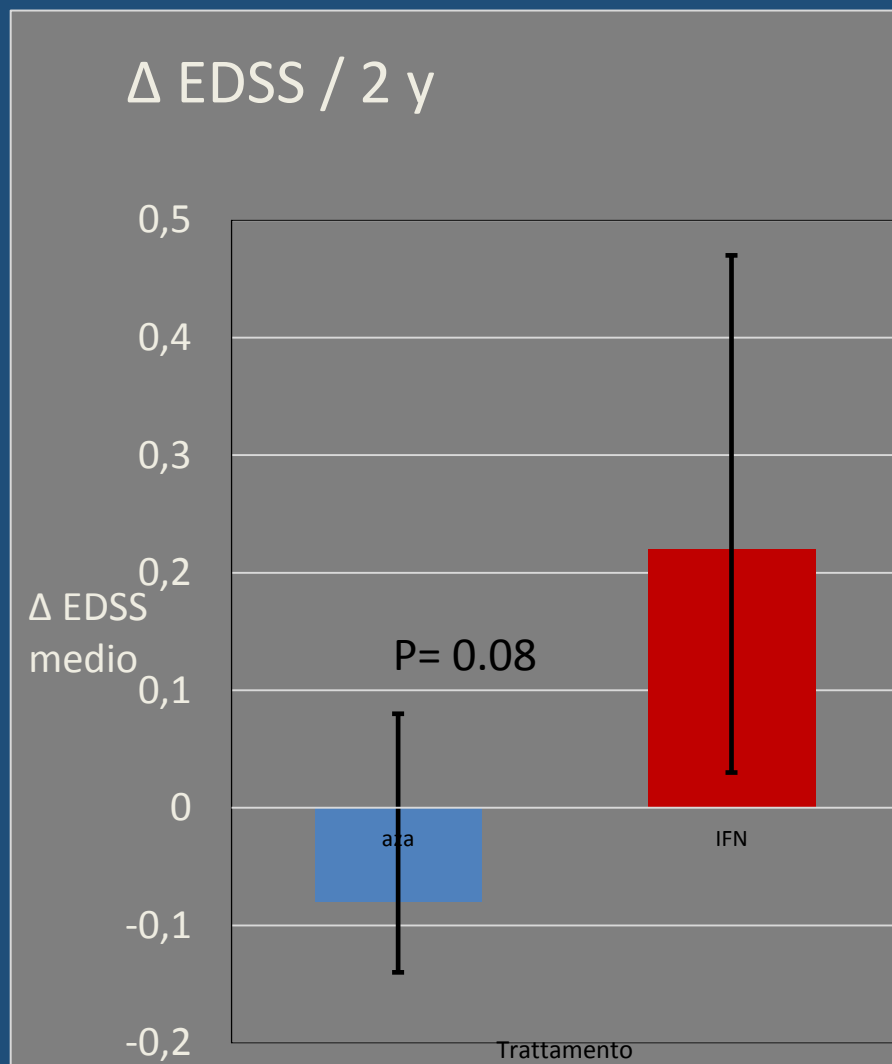


Efficacy of AZA and of IFNs on annualized Relapse Rate over 2 years

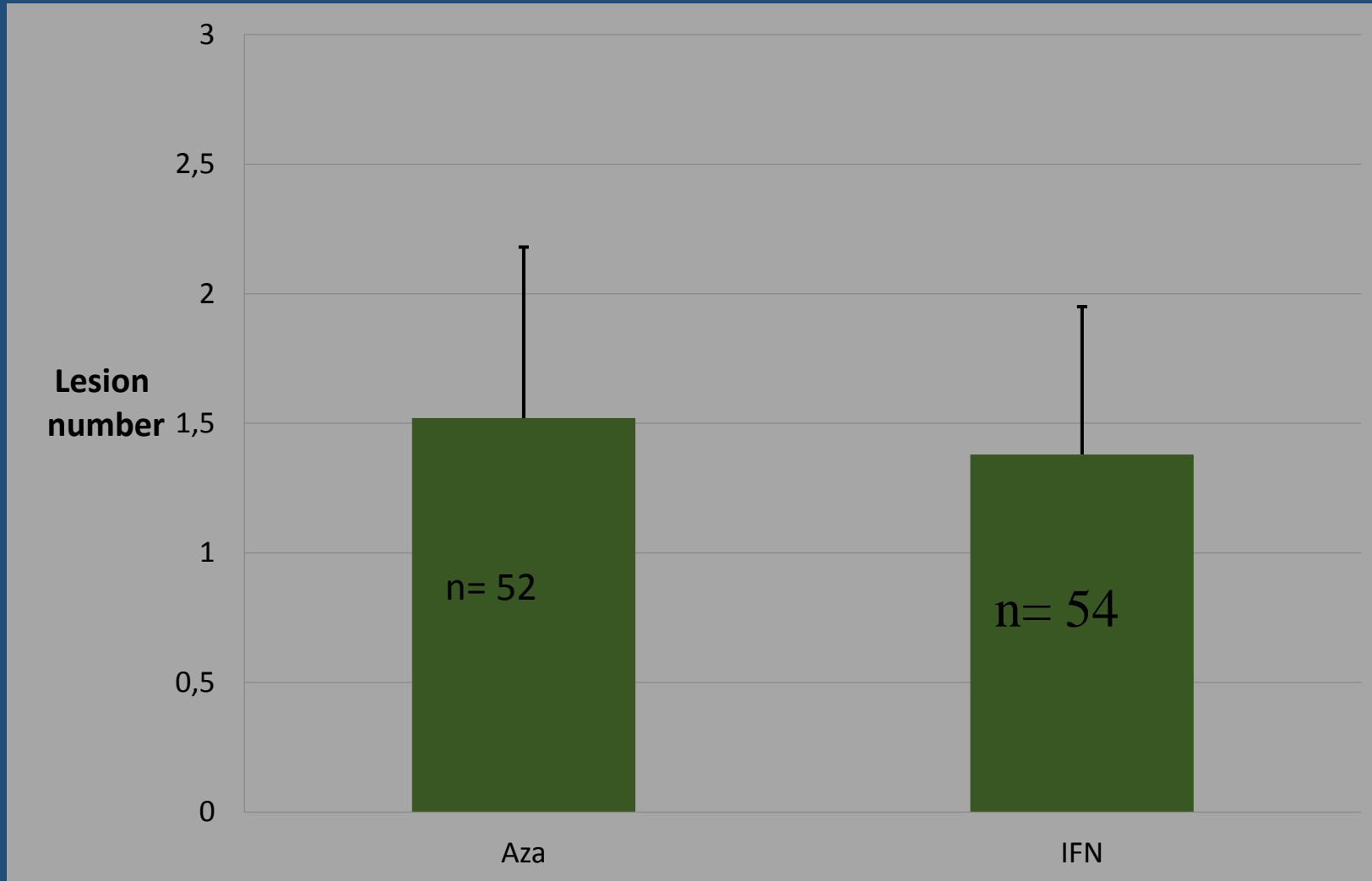
annualized relapse rate



Variazione disabilità in 2 aa (confermata a 6 mesi)



New T2 lesions (FLAIR)/ 2y



FARMACI CON USO CONSOLIDATO NEL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE NEUROLOGICHE PER INDICAZIONI ANCHE DIFFERENTI DA QUELLE PREVISTE DAL PROVVEDIMENTO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nome composto	Indicazioni già autorizzate	Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura.
Amantadina	<ul style="list-style-type: none"> - Profilassi e terapia precoce dell'influenza da virus influenzali di tipo A. - Morbo di Parkinson, parkinsonismi, bradipsichismi dell'età involutiva 	<p>Fatica nella sclerosi multipla</p> <p>Principi di neurologia. Adams and Victor. Edited by Mc Graw Hill. 2002 pp 941-942</p>

8-3-2018

Nota AIFA n 65

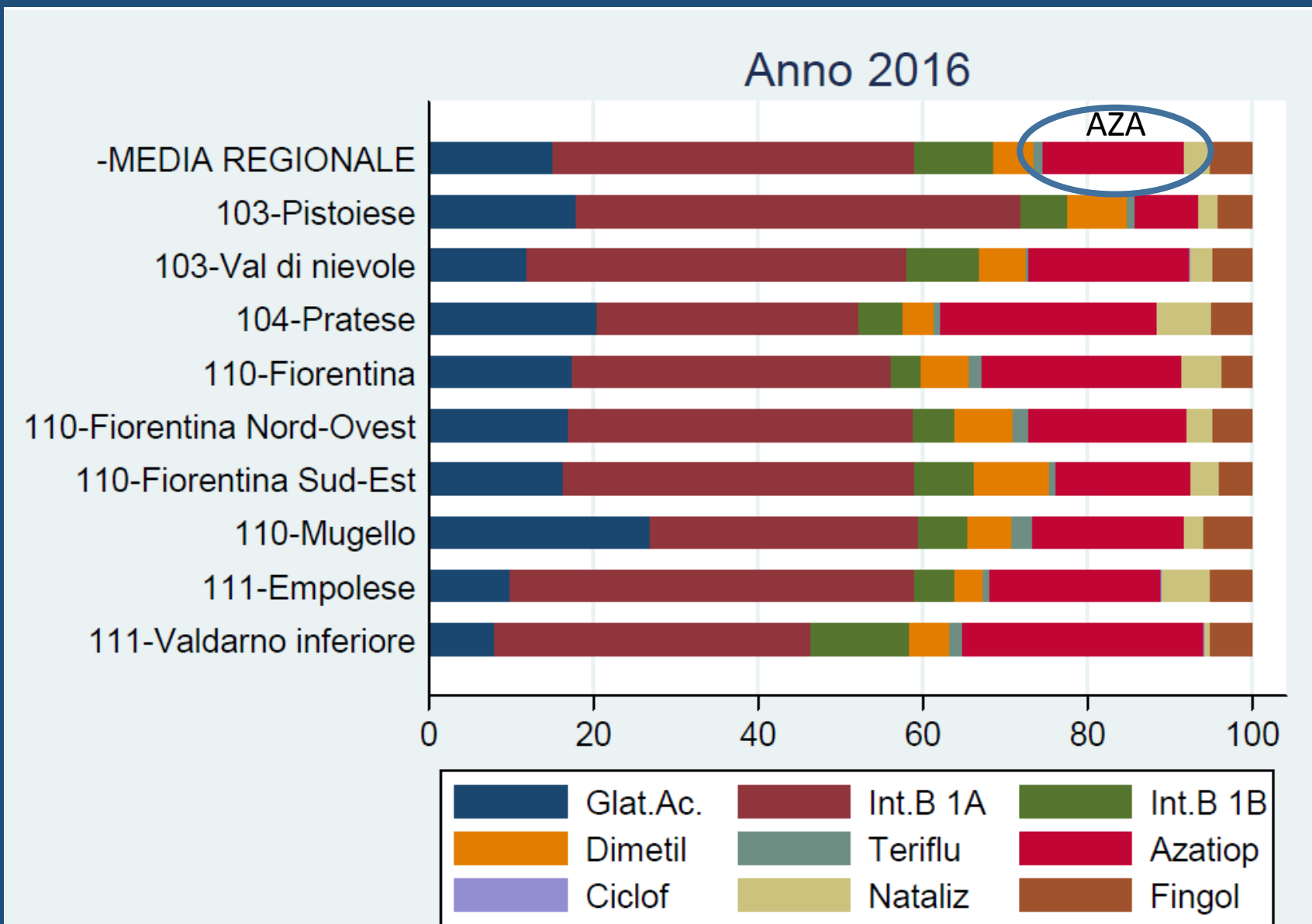
GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 56

Si rappresenta inoltre che, in Italia, anche i farmaci azatioprina e ciclofosfamide sono prescrivibili e rimborsati dal SSN per la terapia delle malattie autoimmuni a carattere neurologico (inclusa la SM), secondo le modalità previste dalla lista dei farmaci approvati “per uso consolidato” ex L 648/96. In particolare, un recente studio indipendente ha dimostrato che nella sclerosi multipla recidivante remittente il farmaco generico azatioprina ha un’efficacia non-inferiore a quella degli interferoni beta. La prescrizione deve tenere in considerazione anche il differente profilo di effetti collaterali dei due prodotti (*Massacesi L et al. PLoS One. 2014*).

Azatioprina	Indicata in associazione ad altri farmaci immunosoppressori, per la profilassi del rigetto nel trapianto di organi allogenici quali rene, fegato, cuore, polmone e pancreas. L’Azatioprina è indicata nei casi gravi delle seguenti patologie, in cui i pazienti risultano intolleranti o hanno sviluppato tolleranza agli steroidi e in cui la risposta terapeutica è inadeguata nonostante il trattamento con dosi elevate di steroidi :	<p>Malattie autoimmuni a carattere neurologico</p> <p>Principi di neurologia. Adams and Victor. Edited by Mc Graw Hill. 2002 pp 941 (sclerosi multipla); pp 1486-1487 (miastenia grave)</p> <p>Harrison’s Neurology in Clinical Medicine. Edited by Stephen L. Hauser, Scott Andrew, Josephson, Joey, D. English and John W. Engstrom. 2006 pp 419 (sclerosi multipla); pp 533 (miastenia</p>
-------------	--	--

Frequenza prescrizioni farmaci per SM in Toscana: 100= 36 M €/anno (fonte ARS, 2017)



Costo farmaci DMT CRRSM AOU CAREGGI 1993-2017

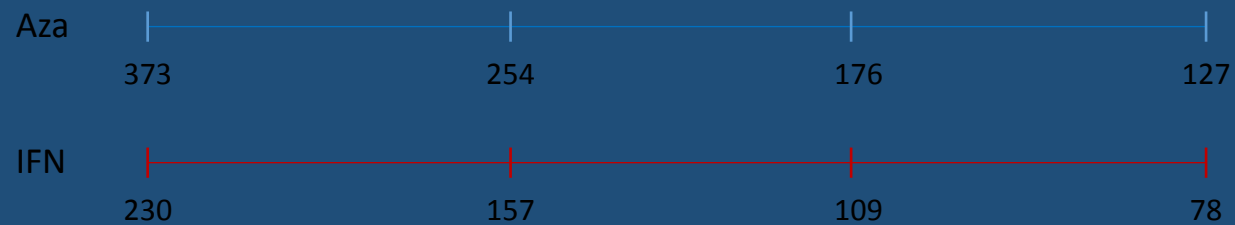
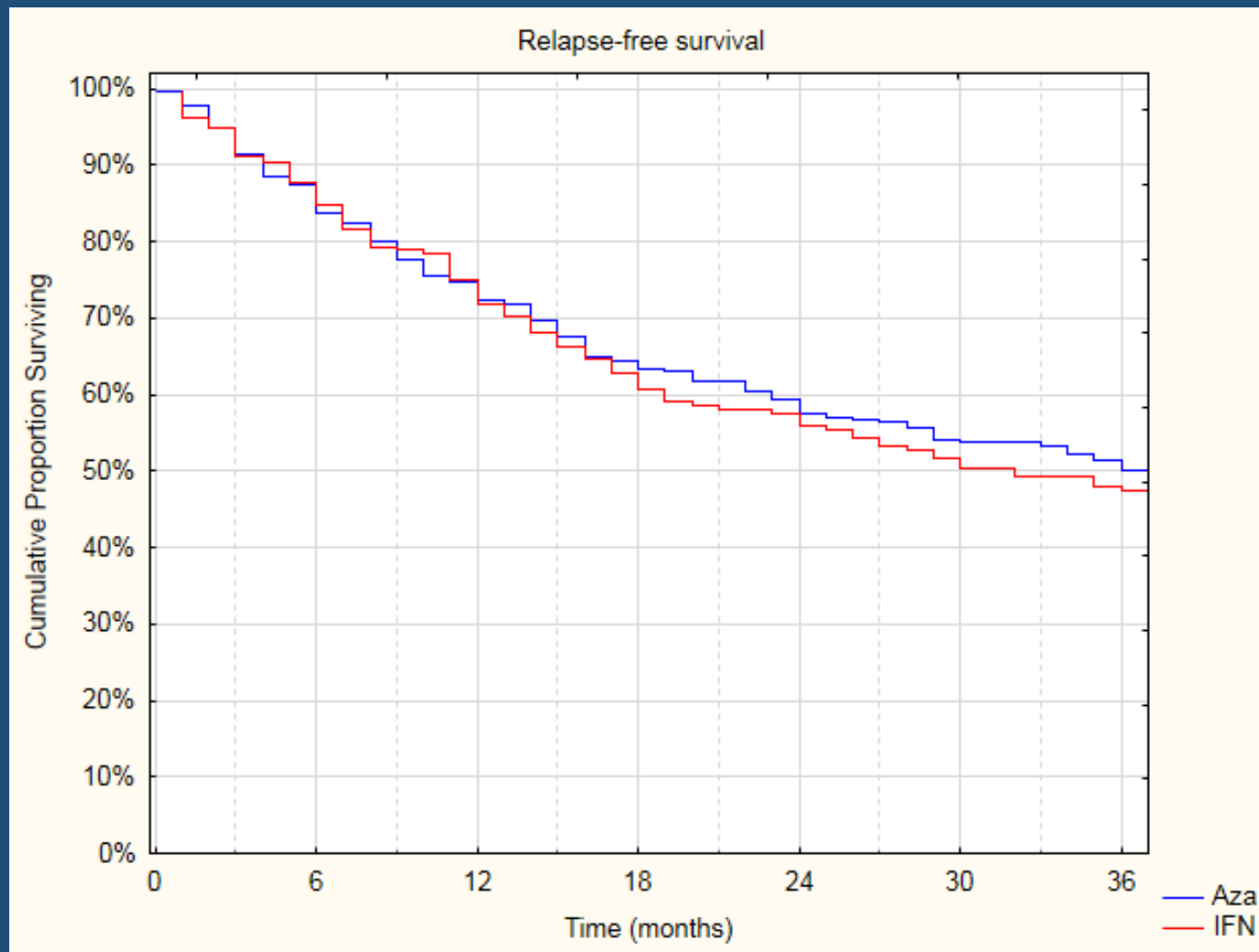
	n. pazienti trattati	Periodo (anno inizio-fine)	Mesi Tratt. (somma)	mesi tratt./paz. media mediana (range)	costo mensile farmaco	Costo tot. medio/ paz.	Costo totale farmaco	Costo se IFN/cop1 (800 euro)	Costo se aza	Risparmio complessivo
Azatioprina	240 (11 in atto)	1991-2017	13870	58(47 35 (1-314))	26.50	1531	367555	11096000		+10728445
interferoni	385 (65 in atto)	1991-2017	20435	50.19 (48.81) 37 (1-256)	809.13	42946	16.534.571		541527	-15993044
copaxone	89 (30 in atto)	1991-2017	3537	39.74 (35.54) 31 (1-170)	769.30	30571	2721014		93730	-2627284
tecfidera	91 (73 in atto)	2014-2017	1129	12.27 (7) 13 (1-25)	1153	14147	1301737		29918	-1271819

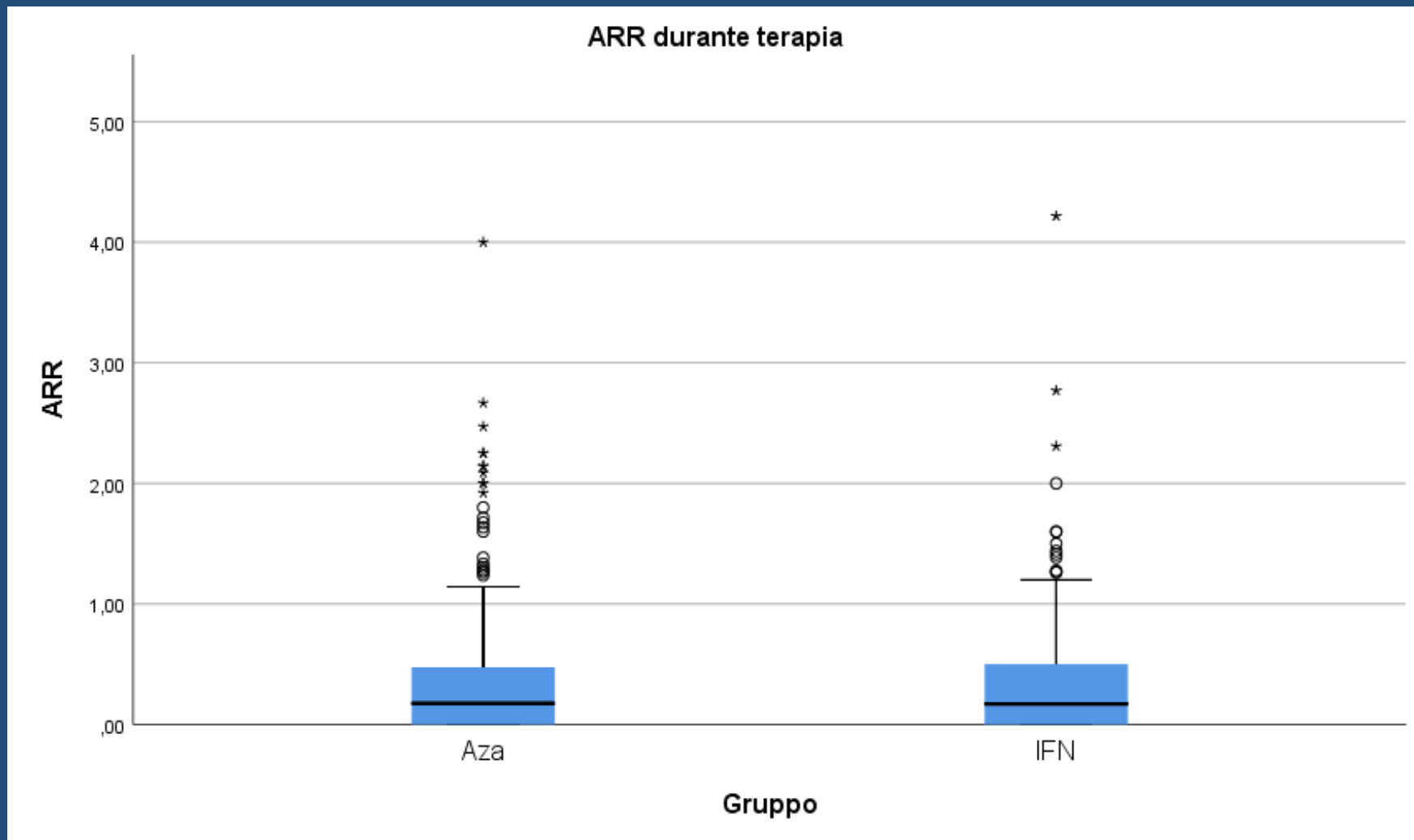
Metodologie di contenimento dei costi dei farmaci

- Finanziamento ricerca indipendente
- Studi comparativi
 - Prospettici
 - Retrospektivi
 - metanalisi
- ~~Imposizione prescrizione farmaco meno costoso per indicazione data~~
- Individuazione costo standard
 - Costo medio terapia/ paziente – risparmio ottenibile con generici

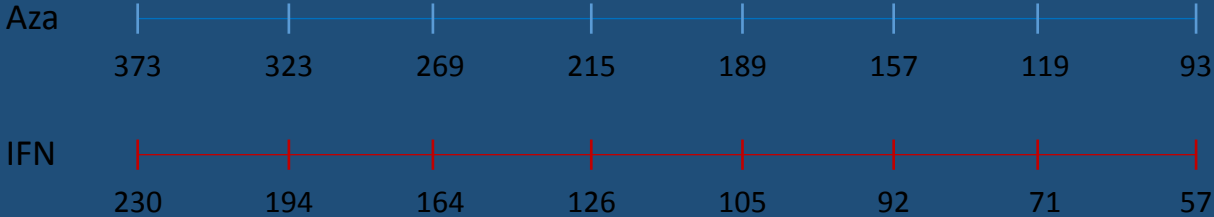
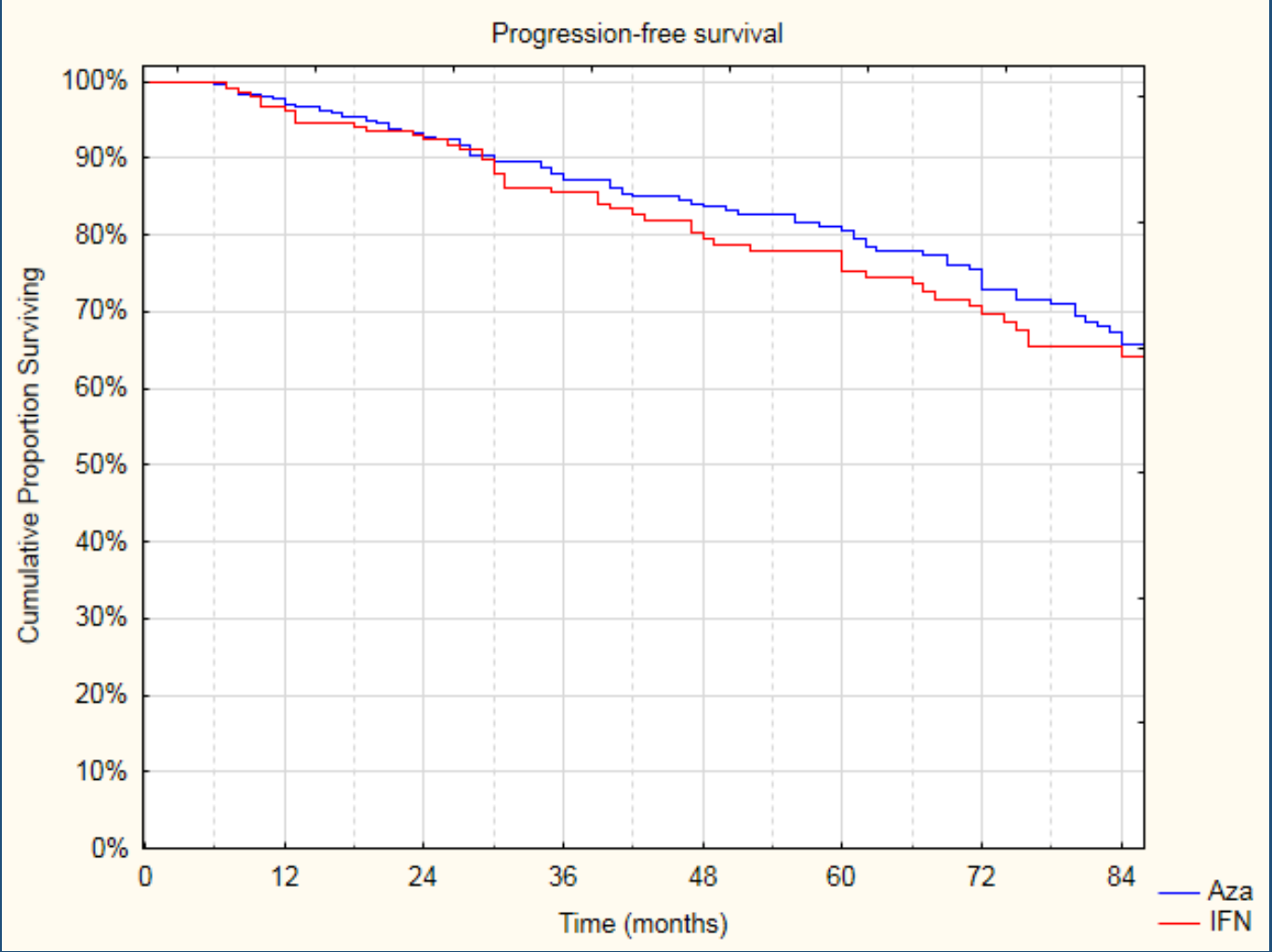
Caratteristiche basali della popolazione SM CRRSM AOUC Careggi trattata con DMT (AZA - IFN) negli aa 1993-1917

	Gruppo (n)	Media (SD)	Mediana (IQ range)	p value
età inizio terapia	Aza (373)	36,29 (10,31)	36,00 (15,0)	0,862
	IFN (230)	36,15(9,75)	35,00 (13,0)	
durata di malattia alla terapia (mesi)	Aza (358)	82,97 (78,78)	60,00 (90,0)	0,334
	IFN (226)	88,41 (79,70)	64,50 (107,0)	
N ricadute pre-terapia	Aza (351)	3,52 (2,55)	3,00 (2,0)	0,137
	IFN (227)	3,95 (2,79)	3,00 (3,0)	
EDSS basale terapia	Aza (358)	2,21 (1,84)	1,50 (2,0)	0,284
	IFN (222)	2,01 (1,69)	1,50 (1,5)	
Durata terapia (mesi)	Aza (373)	58,18 (44,09)	49,00 (61,0)	0,673
	IFN (230)	57,02 (44,29)	43,00 (60,0)	

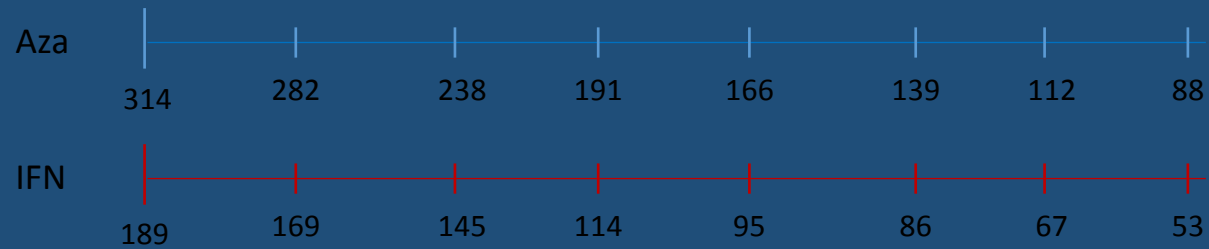
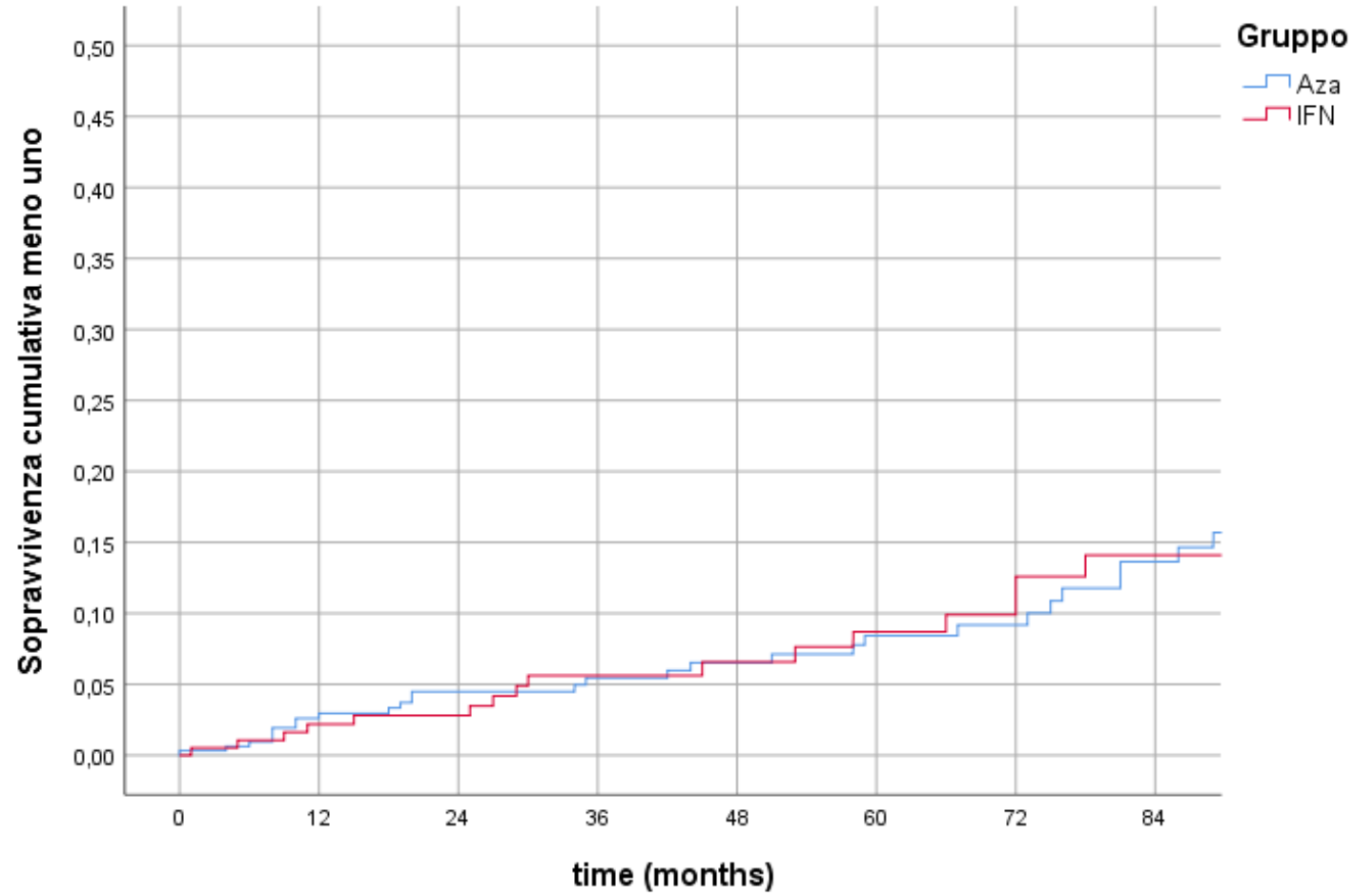


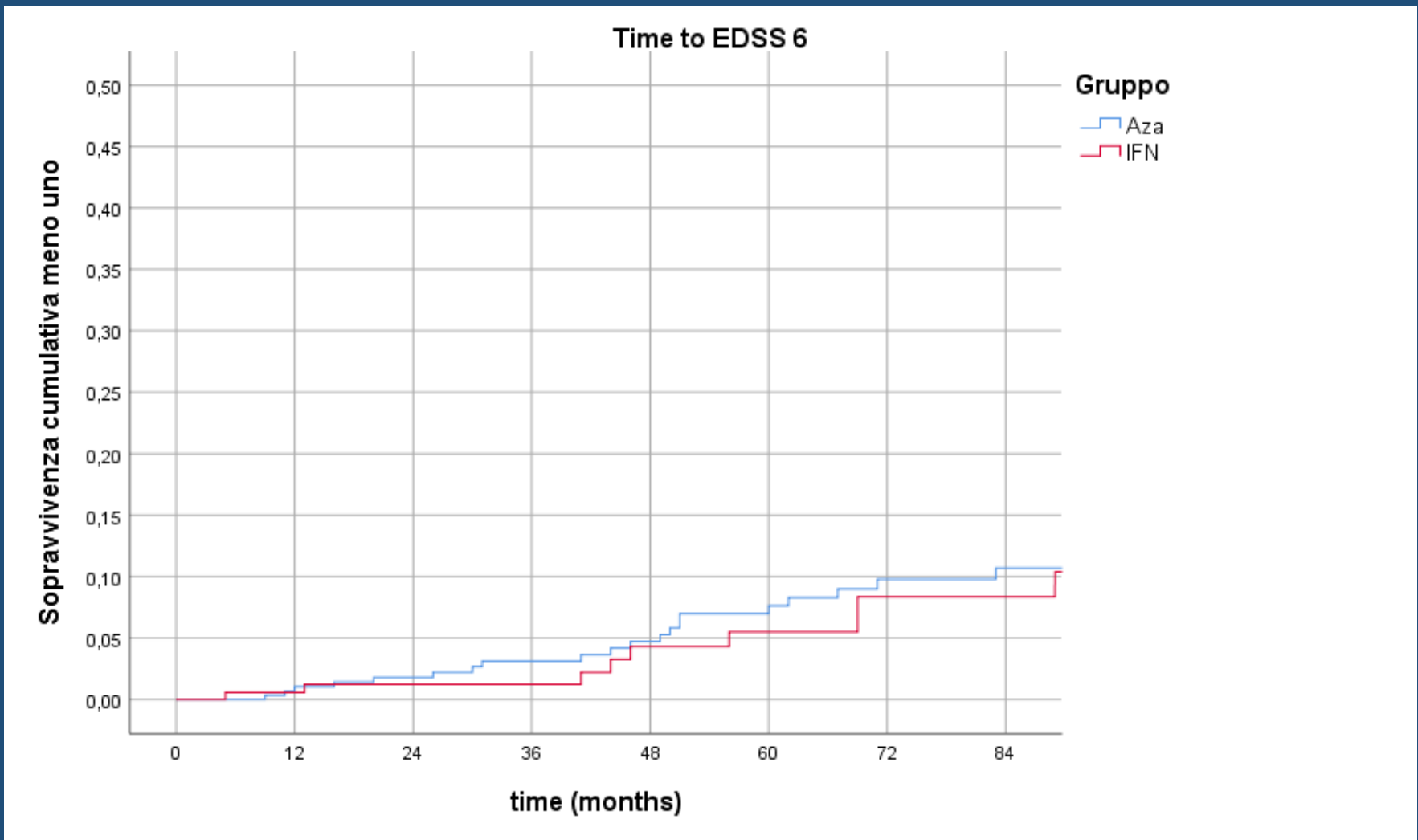


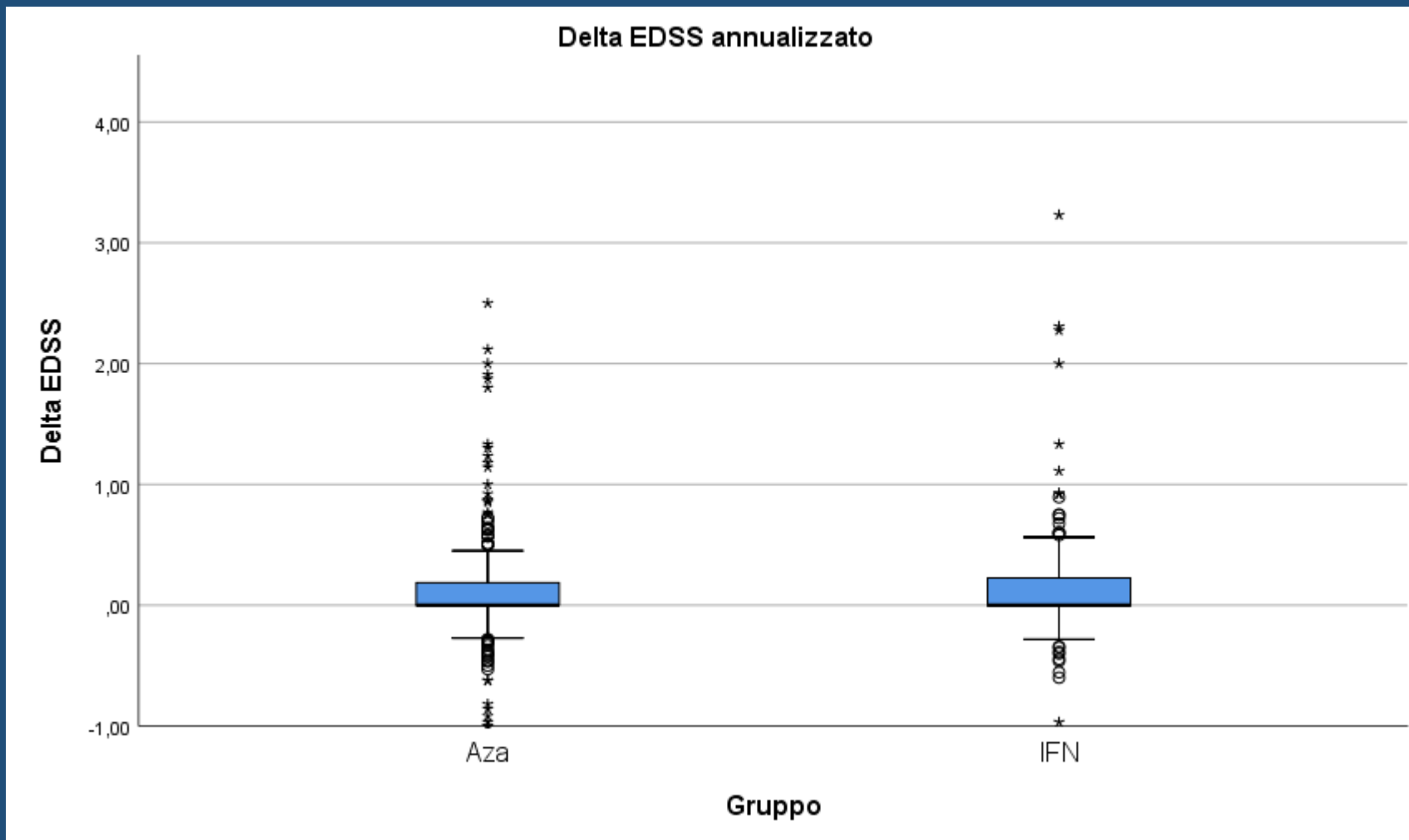
	N	media	SD	p value
Aza	328	0,353	0,527	0,815
IFN	201	0,361	0,537	



Time to EDSS 4

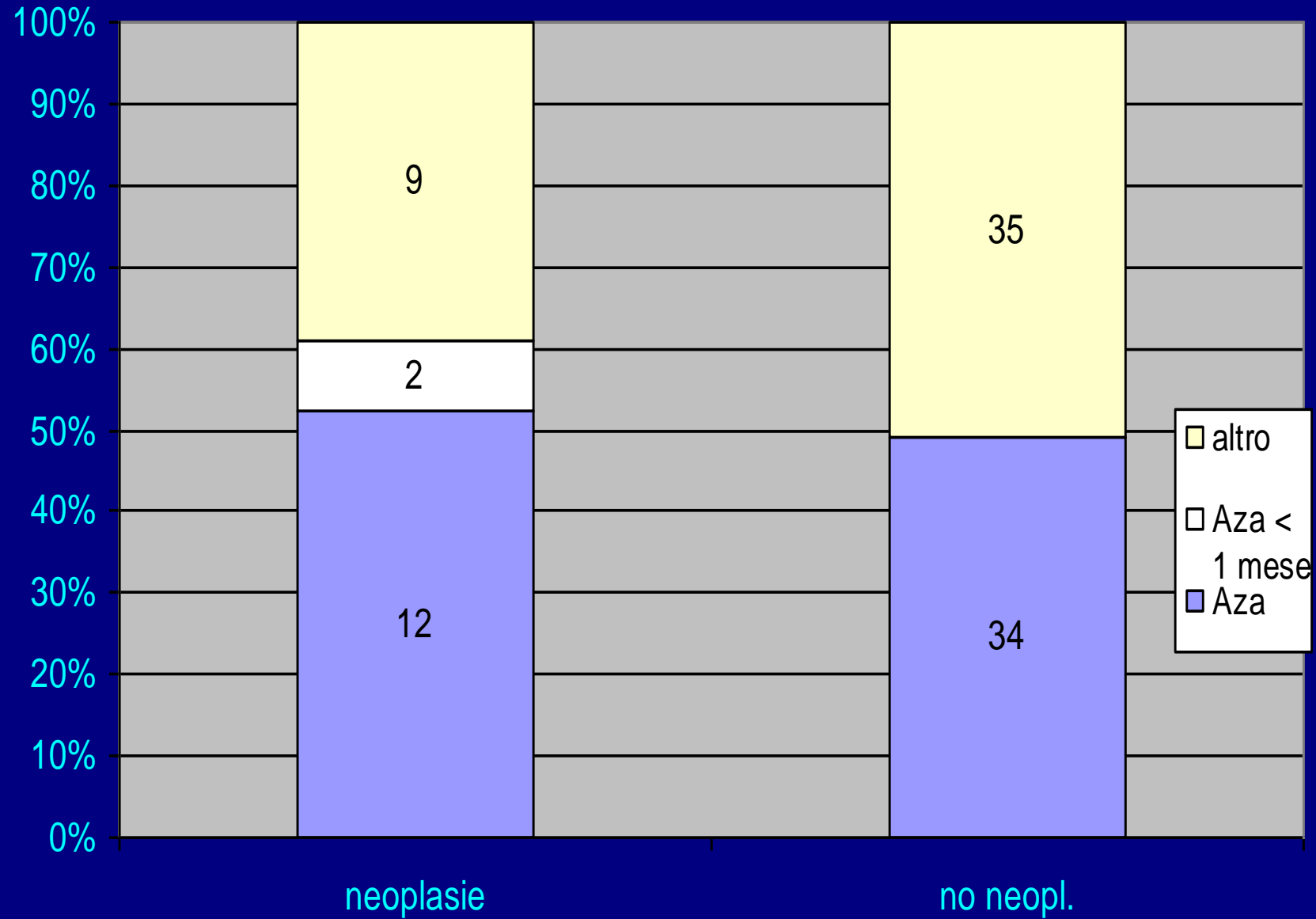






	N	media	SD	p value
Aza	318	0,098	0,415	0,587
IFN	191	0,451	0,032	

Frequenza trattamenti con Aza fra pazienti SM che hanno sviluppato neoplasie maligne e controlli SM appaiati (Confavreux, 1996)



Mercoledì 22 MARZO 2017

Farmaci. Tar annulla delibera Piemonte su obiettivi economico-gestionali Asl: "Regione non può decidere su equivalenza terapeutica e vincolare medici"

La vicenda riguarda la valutazione di sovrapposibilità tra la rosuvastatina e le altre statine operata dalla Regione al di fuori delle sue competenze. Nella delibera "si esprime un concetto del tutto analogo a quello di equivalenza terapeutica", che rientra, invece, nella competenza esclusiva dell'Aifa. Inoltre, se la Regione può indicazioni di massima volte a privilegiare l'uso di un farmaco meno costoso, "tali indicazioni non possono essere vincolanti per i medici". [LA SENTENZA](#)

FARMACI CON USO CONSOLIDATO NEL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE NEUROLOGICHE PER INDICAZIONI ANCHE DIFFERENTI DA QUELLE PREVISTE DAL PROVVEDIMENTO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nome composto	Indicazioni già autorizzate	Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura.
Amantadina	- Profilassi e terapia precoce dell'influenza da virus influenzali di tipo A. - Morbo di Parkinson, parkinsonismi, bradipsichismi dell'età involutiva	Fatica nella sclerosi multipla Principi di neurologia. Adams and Victor. Edited by Mc Graw Hill. 2002 pp 941-942

8-3-2018

Nota AIFA n 65


GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 56

Si rappresenta inoltre che, in Italia, anche i farmaci azatioprina e ciclofosfamide sono prescrivibili e rimborsati dal SSN per la terapia delle malattie autoimmuni a carattere neurologico (inclusa la SM), secondo le modalità previste dalla lista dei farmaci approvati “per uso consolidato” ex L 648/96. In particolare, un recente studio indipendente ha dimostrato che nella sclerosi multipla recidivante remittente il farmaco generico azatioprina ha un'efficacia non-inferiore a quella degli interferoni beta. La prescrizione deve tenere in considerazione anche il differente profilo di effetti collaterali dei due prodotti (*Massacesi L et al. PLoS One. 2014*).

Azatioprina	Indicata in associazione ad altri farmaci immunosoppressori, per la profilassi del rigetto nel trapianto di organi allogenici quali rene, fegato, cuore, polmone e pancreas. L'Azatioprina è indicata nei casi gravi delle seguenti patologie, in cui i pazienti risultano intolleranti o hanno sviluppato tolleranza agli steroidi e in cui la risposta terapeutica è inadeguata nonostante il trattamento con dosi elevate di steroidi :	Malattie autoimmuni a carattere neurologico Principi di neurologia. Adams and Victor. Edited by Mc Graw Hill. 2002 pp 941 (sclerosi multipla); pp 1486-1487 (miastenia grave) Harrison's Neurology in Clinical Medicine. Edited by Stephen L. Hauser, Scott Andrew, Josephson, Joey, D. English and John W. Engstrom. 2006 pp 419 (sclerosi multipla); pp 533 (miastenia
-------------	--	---

ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people
with multiple sclerosis

X. Montalban^a, R. Gold^b, A. J. Thompson^c, S. Otero-Romero^{a,d} , M. P. Amato^e, D. Chandraratna^f,
M. Clanet^g, G. Comi^h, T. Derfussⁱ, F. Fazekas^j, H. P. Hartung^k, E. Havrdova^l, B. Hemmer^{m,n}, L. Kappos^o,
R. Liblau^p, C. Lubetzki^q, E. Marcus^r, D. H. Miller^s, T. Olsson^t, S. Pilling^u, K. Selmaj^v, A. Siva^w,
P. S. Sorensen^x, M. P. Sormani^y, C. Thalheim^z and F. Zipp^{aa}

SPECIAL ARTICLE

LEVEL OF RECOMMENDATION

Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis


Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation
Subcommittee of the American Academy of Neurology

Alexander Rae-Grant, MD, Gregory S. Day, MD, MSc, Ruth Ann Marrie, MD, PhD, Alejandro Rabinstein, MD,
Bruce A.C. Cree, MD, PhD, MAS, Gary S. Gronseth, MD, Michael Haboubi, DO, June Halper, MSN, APN-C, MSCN,
Jonathan P. Hoseney, MD, David E. Jones, MD, Robert Lisak, MD, Daniel Pelletier, MD, Sonja Potrebic, MD, PhD,
Cynthia Sitcov, Rick Sommers, LMSW, Julie Stachowiak, PhD, Thomas S.D. Getchius, Shannon A. Merillat, MLIS,
and Tamara Pringsheim, MD, MSc

Correspondence
American Academy of
Neurology
guidelines@aan.com

Neurology® 2018;90:777-788. doi:10.1212/WNL.0000000000005347

MORE ONLINE

 Podcast

Grazie della vostra attenzione

massacesi@unifi.it

Conflitti d'interesse potenziali

Prof. Luca Massacesi ha ricevuto :

- Supporto educativo per partecipazione a meeting e congressi da: Biogen; Teva; Genzyme; Novartis and Merck-Serono
- Onorari per partecipazione ad advisory boards e da: Biogen Italy; Biogen Poland ; Sanofi-Genzyme Italy; Roche Italy; Mylan Italy; Merck-Serono.

Il Prof Massacesi è membro dello Scientific Advisory Board (SAG)-Neurology dell'European Medicine Agency (EMA), ma le sue opinioni non riflettono necessariamente le posizioni dell'EMA