



CONVEGNO REGIONALE AIOM SICILIA



**INNOVAZIONE,
ACCESSIBILITÀ,
SOSTENIBILITÀ,
INFORMAZIONE
IN ONCOLOGIA**

ENNA

1 Marzo 2019
Hotel Federico II

2 Marzo 2019
Aula Magna Ospedale Umberto I



**Trattamento nella fase
avanzata - BRAF WT**

Michele La Greca

U.O.C. Oncologia Medica

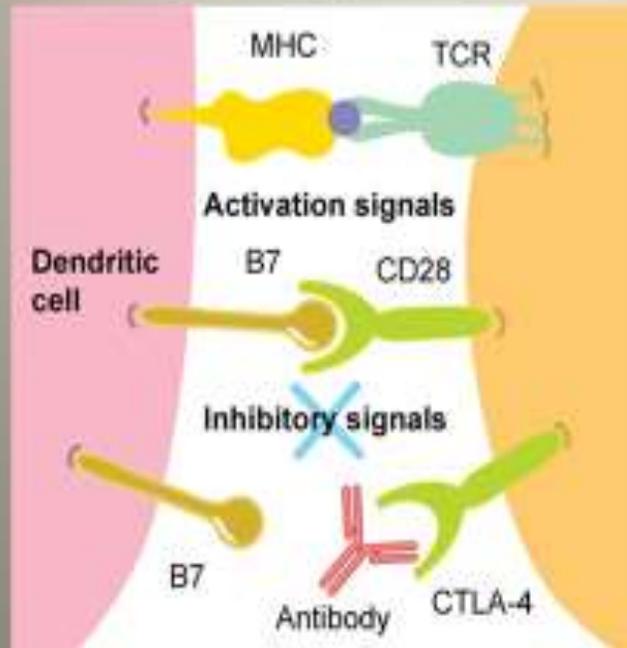
Ospedale San Vincenzo, Taormina

Trattamento nella fase avanzata - BRAF WT

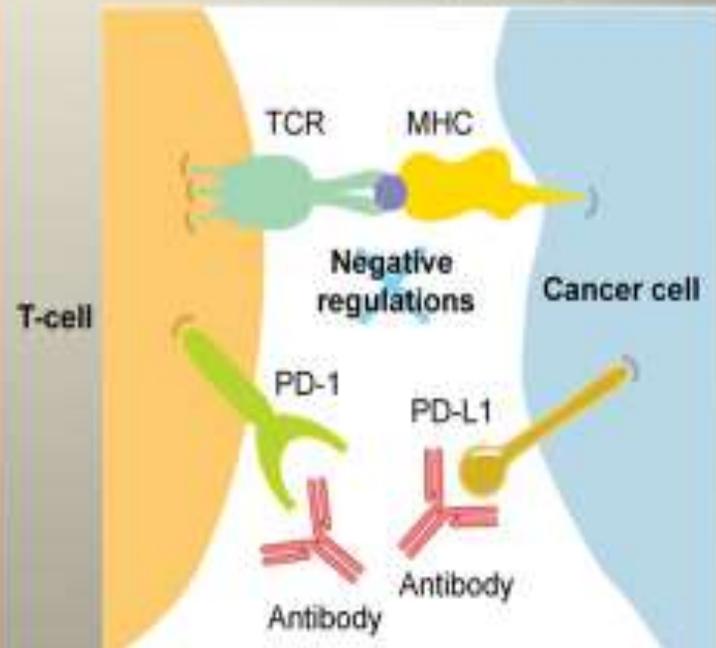
I linea anti PD1

Blockade of PD-1 or CTLA-4 Signaling in Tumor Immunotherapy

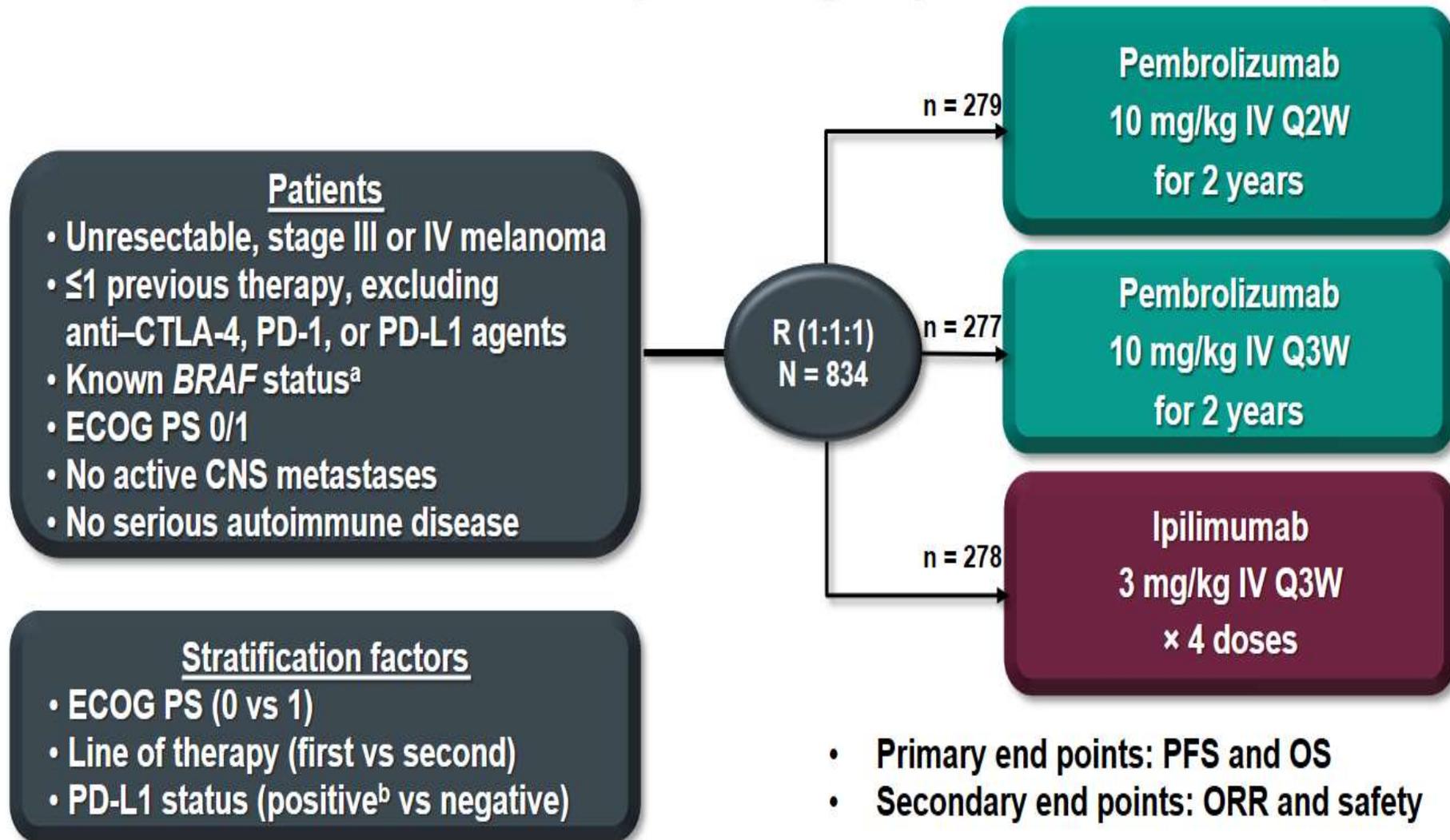
Priming phase



Effector phase



KEYNOTE-006 Study Design (NCT01866319)



^aPrior anti-BRAF therapy was not required for patients with normal LDH levels and no clinically significant tumor-related symptoms or evidence of rapidly progressing disease.

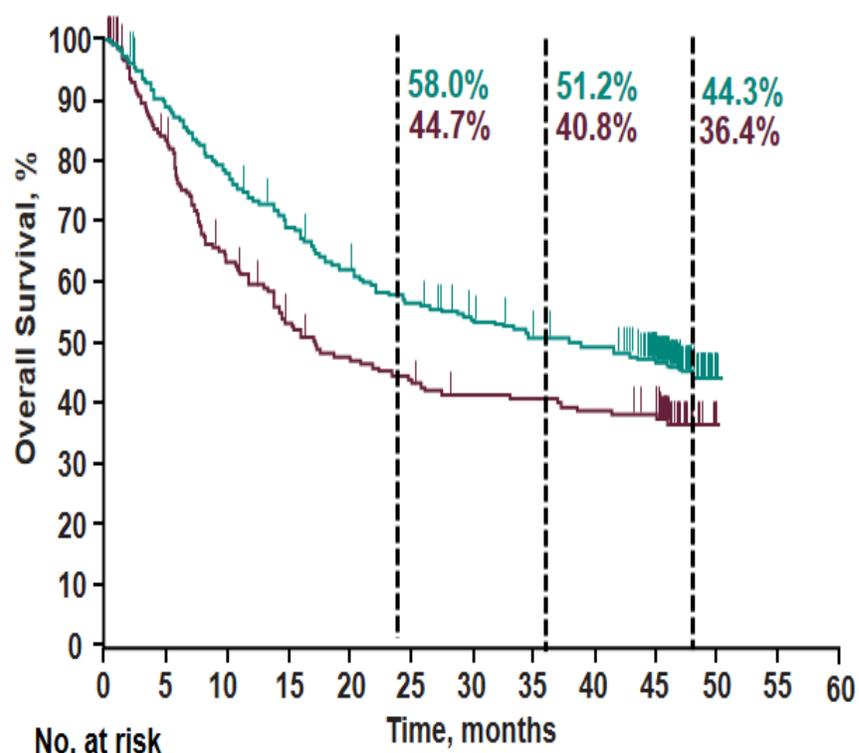
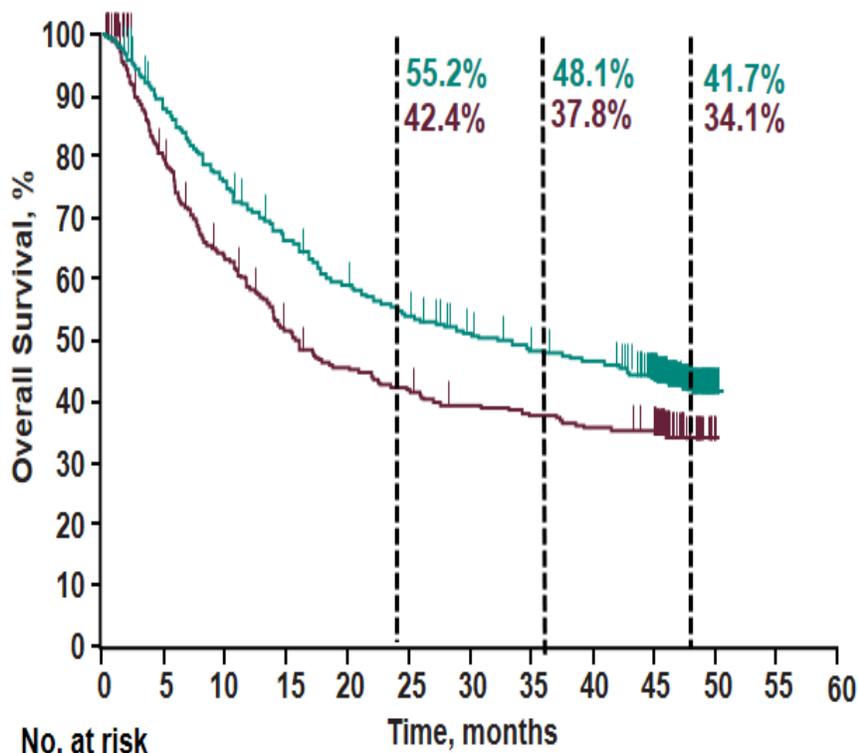
^bDefined as ≥1% staining in tumor and adjacent immune cells as assessed by IHC using 22C3 antibody.

Overall Survival

Median Follow-Up 45.9 (0.3-50.0) Months

All Patients			
	Events, n	HR ^a (95% CI)	Median, ^b mo (95% CI)
Pembro	309	0.73 (0.61-0.89)	32.7 (24.5-41.6)
Ipi	164	-	15.9 (13.3-22.0)

Treatment-Naive Patients			
	Events, n	HR ^a (95% CI)	Median, ^b mo (95% CI)
Pembro	193	0.73 (0.57-0.93)	38.7 (27.3-NR)
Ipi	104	-	17.1 (13.8-26.2)

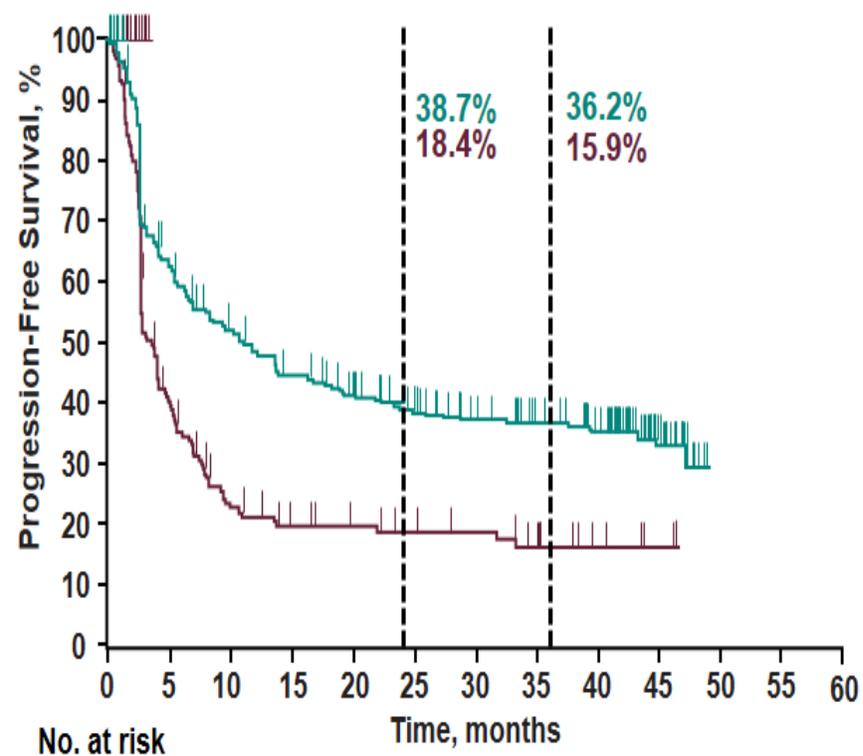
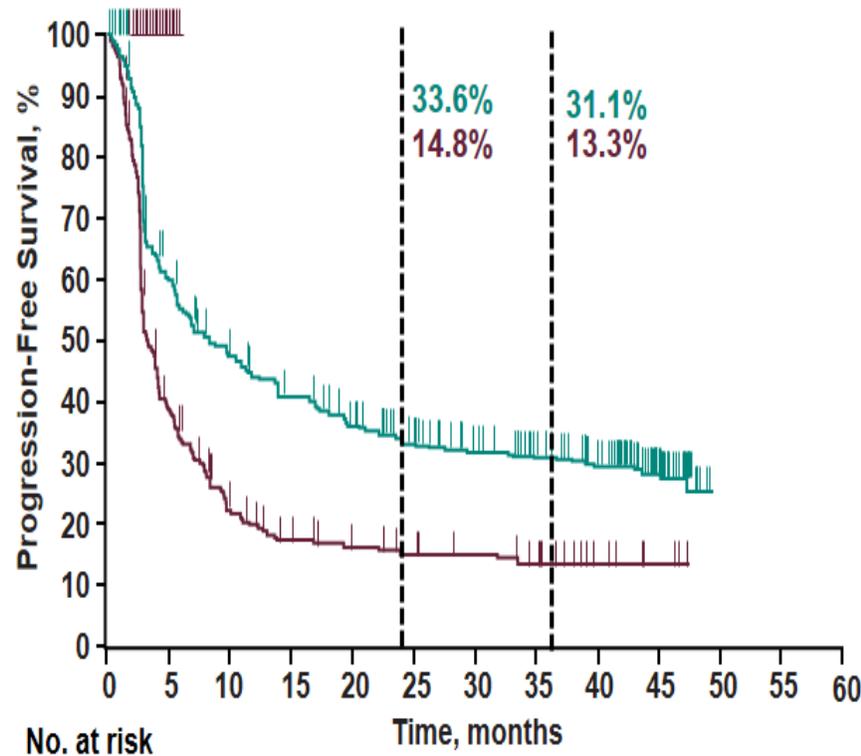


^aBased on Cox regression model with treatment as covariate stratified by line of therapy (1st vs 2nd), PD-L1 status (positive vs negative), and ECOG (0 vs 1); if no patients are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum was excluded from treatment comparison. ^bDerived by the product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. Data cutoff: Dec 4, 2017.

Progression-Free Survival^a

Median Follow-Up 45.9 (0.3-50.0) Months

	All Patients			Treatment-Naive Patients		
	Events, n	HR ^b (95% CI)	Median, ^c mo (95% CI)	Events, n	HR ^b (95% CI)	Median, ^c mo (95% CI)
Pembro	378	0.56 (0.47-0.67)	8.3 (6.5-11.2)	230	0.54 (0.43-0.67)	11.2 (7.1-13.9)
Ipi	204	-	3.3 (2.9-4.1)	130	-	3.7 (2.8-4.3)



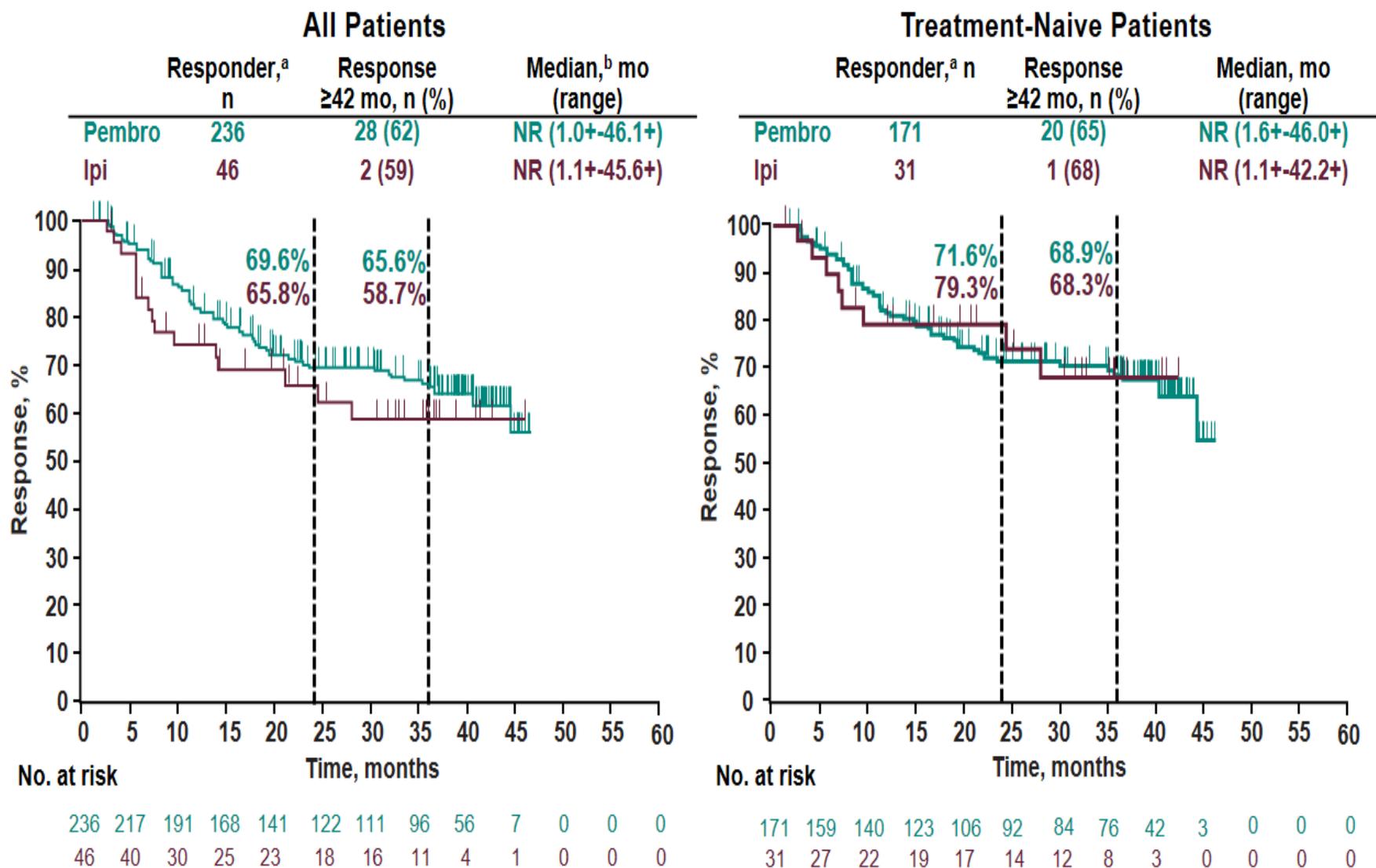
In KEYNOTE-006, PFS was similar in patients with *BRAF*^{V600}-mutant melanoma and in patients with *BRAF*^{V600}-wild-type melanoma in the pembrolizumab and ipilimumab arms

Response (irRC, investigator review)

Median Follow-Up 45.9 (0.3-50.0) Months

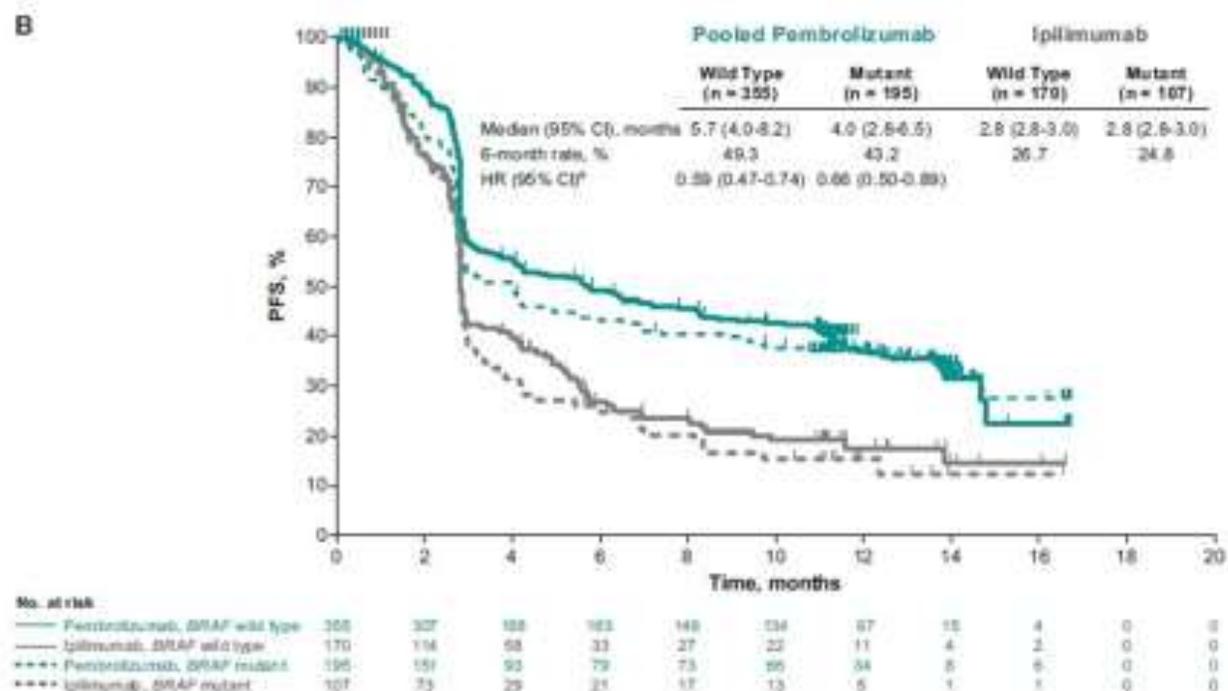
	All Patients		Treatment Naive	
	Pembrolizumab n = 556 n (%)	Ipilimumab n = 278 n (%)	Pembrolizumab n = 368 n (%)	Ipilimumab n = 181 n (%)
ORR	236 (42)	46 (17)	171 (47)	31 (17)
CR	76 (14)	9 (3)	61 (17)	6 (3)
PR	160 (29)	37 (13)	110 (30)	25 (14)
SD	116 (21)	70 (25)	69 (19)	45 (25)
PD	163 (29)	107 (39)	97 (26)	75 (41)

Duration of Response (irRC, investigator)



^aAnalyses on time to response and response duration are based on patients with a best overall response of confirmed complete or partial response. ^bDerived by the product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. + indicates response duration is censored. Data cutoff: Dec 4, 2017.

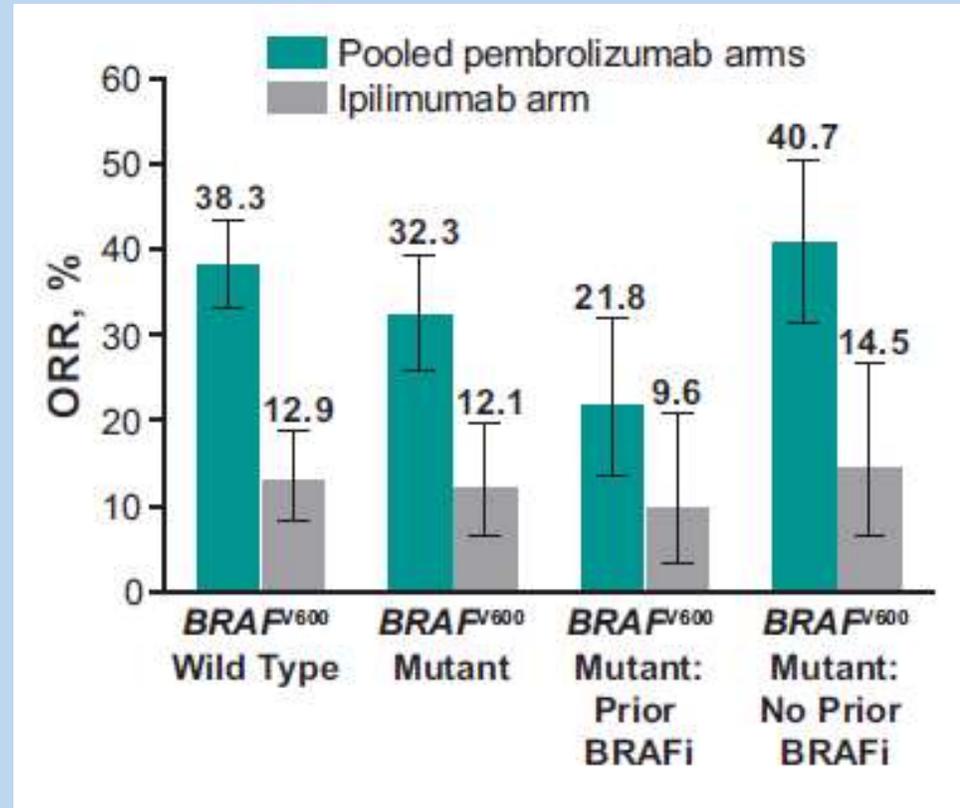
Relationship Between BRAFV600 Status and PFS (RECIST v1.1, Central



- In KEYNOTE-006, PFS was similar in patients with *BRAF*^{V600}-mutant melanoma and in patients with *BRAF*^{V600}-wild-type melanoma in the pembrolizumab and ipilimumab arms

BRAFⁱ = BRAF inhibitor; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NR = not reached. *Hazard ratios are for the comparison of pembrolizumab versus control for each subgroup.

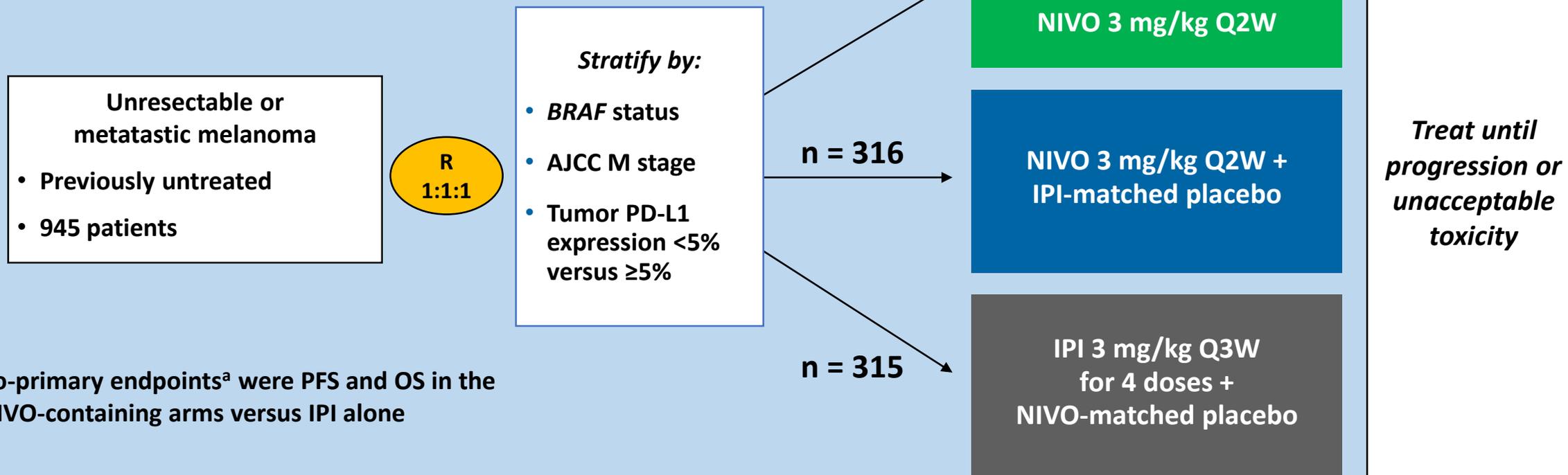
Relationship Between *BRAF*^{V600} Status, Receiving BRAF Inhibitor Therapy and ORR (RECIST v1.1, Central Review): KEYNOTE-006



- ORR was similar in patients with *BRAF*^{V600}-mutant melanoma and in patients with *BRAF*^{V600}-wild-type melanoma in the pembrolizumab and ipilimumab arms
- ORR was higher in patients with *BRAF*^{V600}-mutant melanoma not treated with a prior BRAF inhibitor compared with patients with *BRAF*^{V600}-mutant melanoma who did receive a prior BRAF inhibitor in the pembrolizumab and ipilimumab arms

CheckMate 067: Study Design

4-year follow up of a randomized, double-blind, phase 3 study to compare NIVO+IPI or NIVO alone with IPI alone^a



Co-primary endpoints^a were PFS and OS in the NIVO-containing arms versus IPI alone

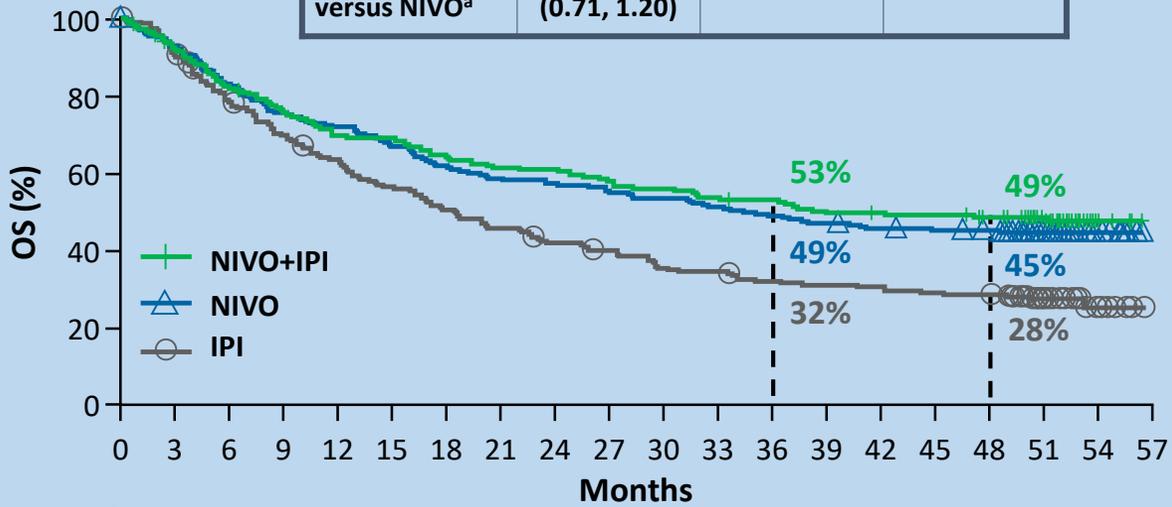
^aThe study was not powered for a comparison between NIVO+IPI and NIVO

Database lock: May 10, 2018; minimum follow-up of 48 months for all patients

OS in Patients With *BRAF* Wild-type and Mutant Tumors

BRAF Wild-type

	NIVO+IPI	NIVO	IPI
Median, mo (95% CI)	39.1 (27.5, NR)	34.4 (24.1, NR)	18.5 (14.1, 22.7)
HR (95% CI) versus IPI	0.60 (0.47, 0.77)	0.65 (0.51, 0.83)	-
HR (95% CI) versus NIVO ^a	0.92 (0.71, 1.20)	-	-

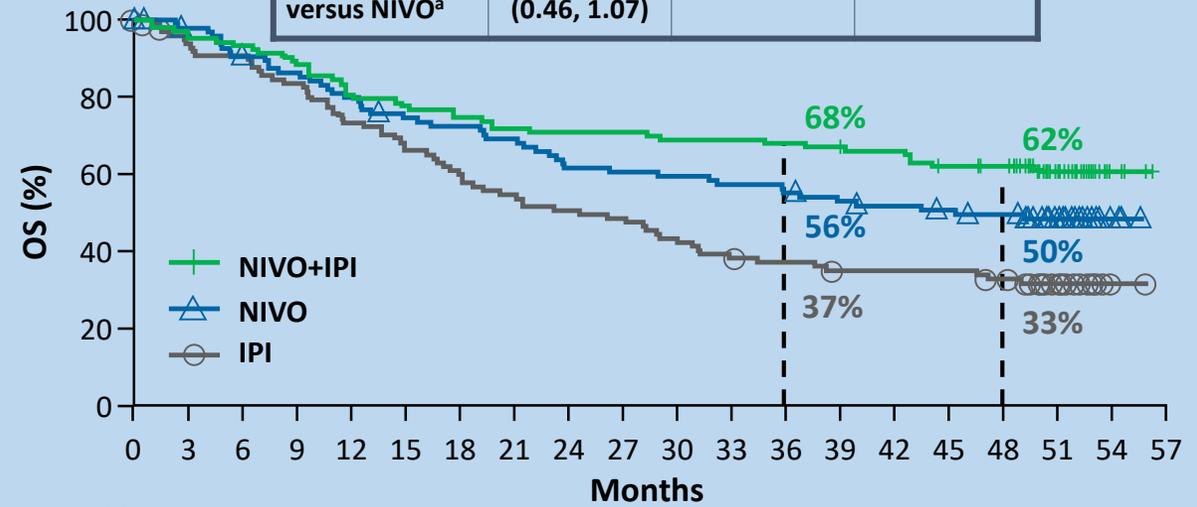


Patients at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
NIVO+IPI	211	193	169	156	143	141	132	126	125	119	115	109	108	102	99	98	94	54	6	0
NIVO	218	199	180	164	156	145	134	127	124	119	116	111	106	102	98	96	93	56	12	0
IPI	215	194	165	146	132	117	105	95	86	81	72	70	64	62	61	58	57	33	9	0

BRAF Mutant

	NIVO+IPI	NIVO	IPI
Median, mo (95% CI)	NR	45.5 (26.4, NR)	24.6 (17.9, 31.0)
HR (95% CI) versus IPI	0.45 (0.30, 0.67)	0.64 (0.44, 0.93)	-
HR (95% CI) versus NIVO ^a	0.70 (0.46, 1.07)	-	-



Patients at risk:

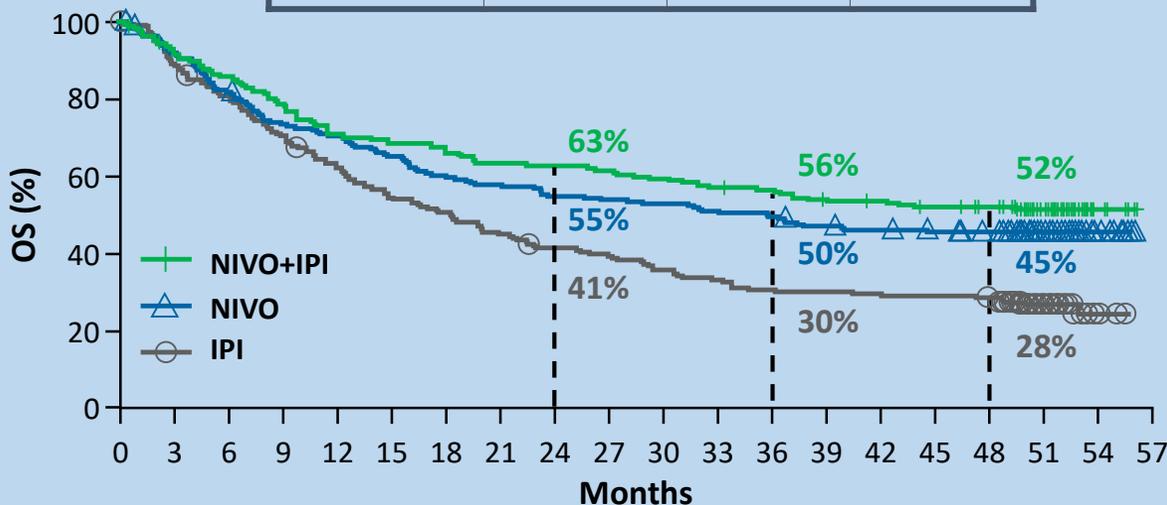
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
NIVO+IPI	103	99	96	91	83	80	77	74	73	73	71	71	70	69	67	62	60	42	7	0
NIVO	98	93	86	81	75	69	67	64	57	56	55	53	52	48	46	44	42	29	6	0
IPI	100	91	88	81	71	64	58	53	49	47	41	37	35	32	32	32	29	17	2	0

^aDescriptive analysis

OS by Tumor PD-L1 Expression, 5% Cutoff

PD-L1 Expression Level <5%

	NIVO+IPI	NIVO	IPI
Median, mo (95% CI)	NR (32.7, NR)	35.9 (23.1, NR)	18.4 (13.7, 22.5)
HR (95% CI) versus IPI	0.54 (0.42, 0.69)	0.64 (0.50, 0.82)	-
HR (95% CI) versus NIVO ^a	0.83 (0.64, 1.09)	-	-

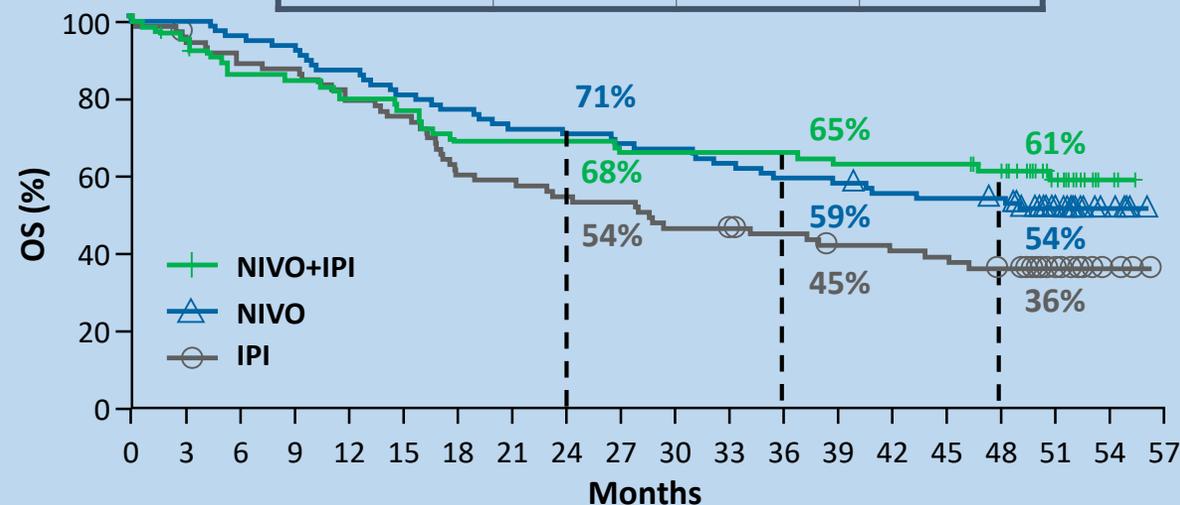


Patients at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
NIVO+IPI	210	194	178	163	146	144	139	131	130	127	123	118	116	111	107	103	100	62	9	0
NIVO	208	189	169	151	144	133	123	118	112	110	108	104	102	95	92	89	86	56	10	0
IPI	202	179	158	140	124	107	99	89	80	77	69	64	59	58	57	56	55	31	6	0

PD-L1 Expression Level ≥5%

	NIVO+IPI	NIVO	IPI
Median, mo (95% CI)	NR (39.1, NR)	NR (33.6, NR)	28.9 (18.1, 44.2)
HR (95% CI) versus IPI	0.56 (0.35, 0.90)	0.65 (0.42, 0.99)	-
HR (95% CI) versus NIVO ^a	0.86 (0.53, 1.41)	-	-



Patients at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
NIVO+IPI	68	63	56	55	52	50	45	45	45	44	43	43	43	42	41	41	38	24	3	0
NIVO	80	79	76	74	69	64	61	58	57	54	53	50	47	46	43	42	41	24	6	0
IPI	75	72	66	64	60	55	46	43	40	39	34	34	31	28	28	26	24	13	3	0

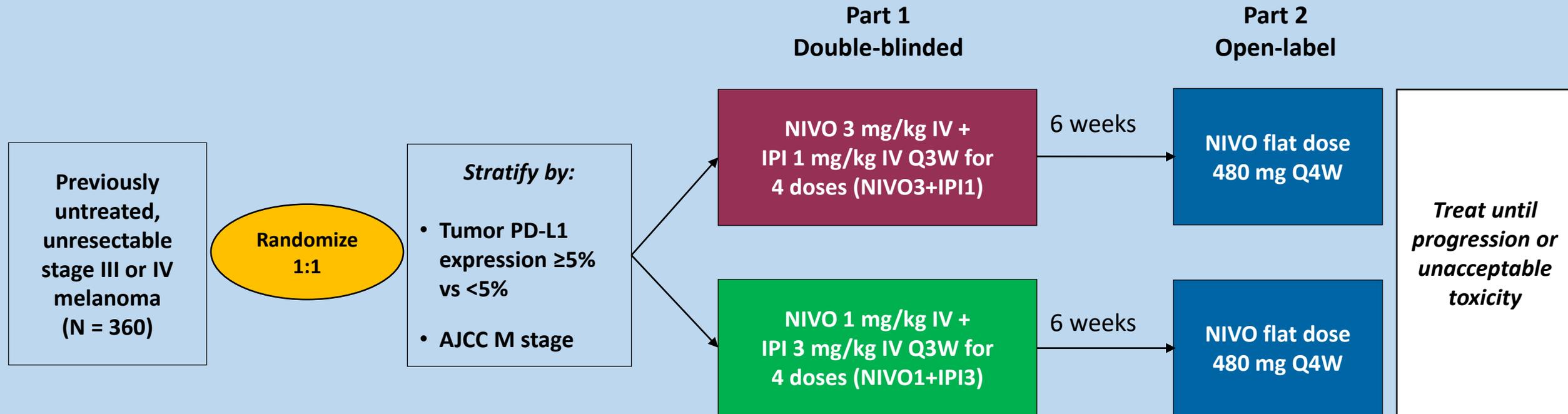
^aDescriptive analysis

Safety Summary

Patients reporting event	NIVO+IPI (n = 313)		NIVO (n = 313)		IPI (n = 311)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Treatment-related AE, %	95.8	59.1	86.3	22.4	86.2	27.7
Treatment-related AE leading to discontinuation, %	40.3	30.4	12.5	8.0	15.1	13.5
Treatment-related death, n (%)	2 (0.6)		1 (0.3)		1 (0.3)	

Patients who discontinued NIVO+IPI during induction due to a treatment-related AE had similar 4-year PFS (35%) and OS (54%) to patients in the overall population (37% and 53%, respectively)

CheckMate 511 study design

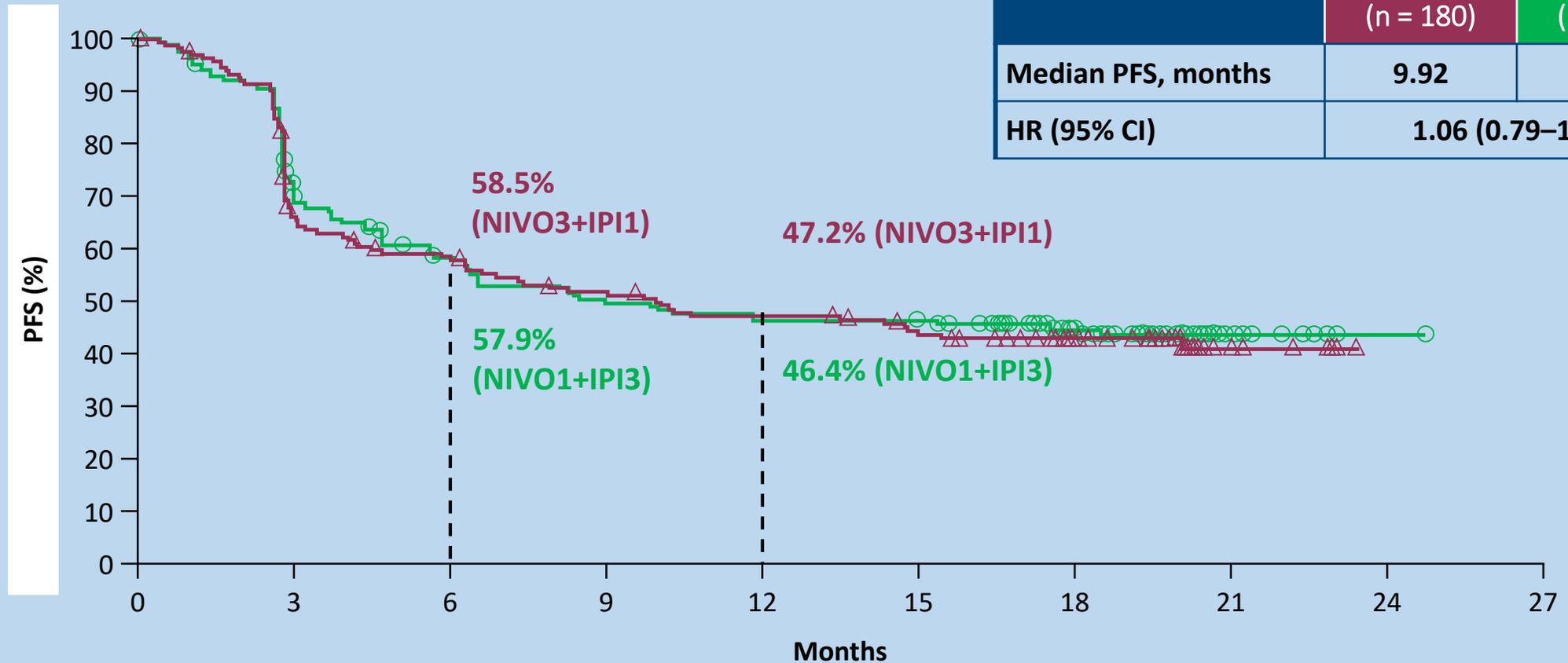


	NIVO3+IPI1 (n = 180)	NIVO1+IPI3 (n = 178)
Rate of treatment-related grade 3-5 AEs, % (n/N) (95% CI)	33.9 (61/180) (27.0–41.3)	48.3 (86/178) (40.8–55.9)

ORR, % (95% CI)	45.6 (38.1–53.1)	50.6 (43.0–58.1)
Median time to response, months	2.83	2.79
Ongoing responses, %	76.8	75.6
Median duration of response, months	NR	NR

Figure 3. Survival outcomes

A. Progression-free survival



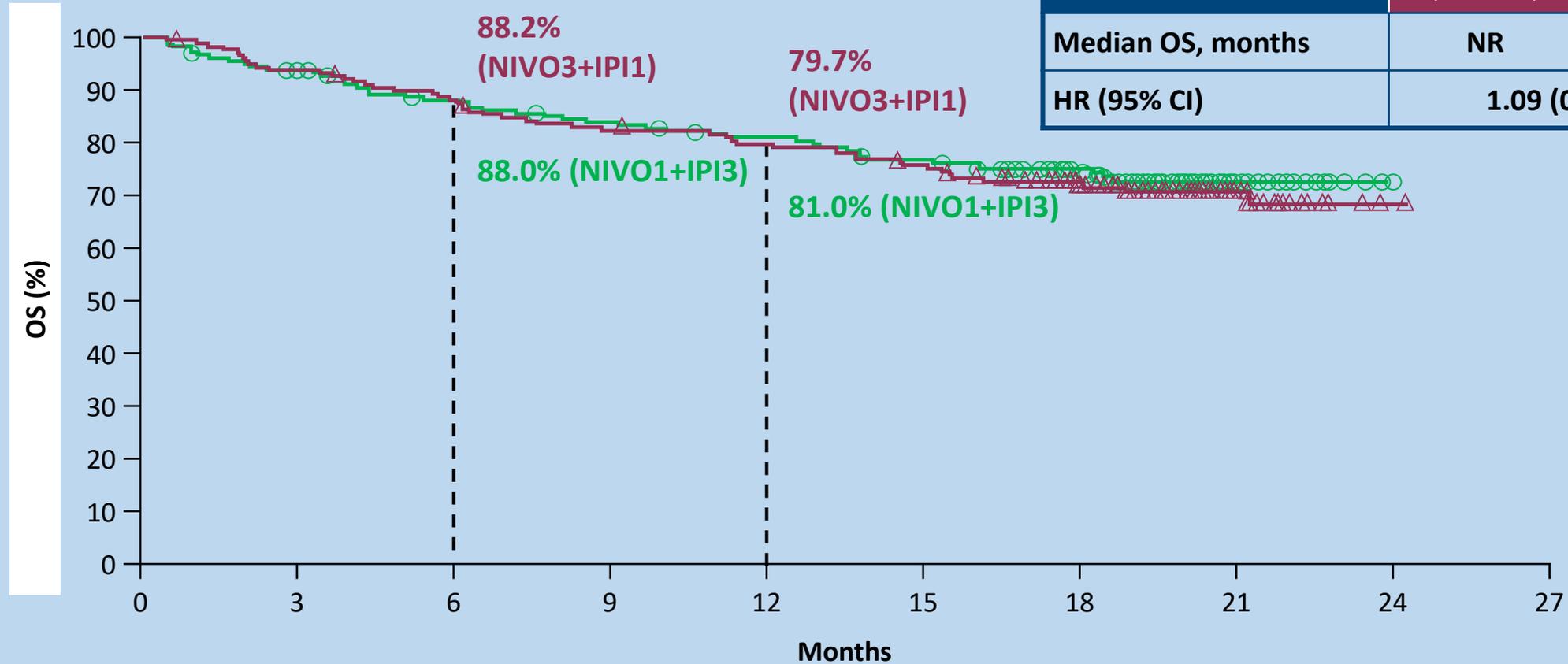
Patients at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
NIVO3+IPI1	180	105	90	78	70	62	37	5	0	0
NIVO1+IPI3	178	110	86	74	69	67	44	9	1	0

P. Ascierto, ESMO 2018

Survival outcomes

B. Overall survival



	NIVO3+IPI1 (n = 180)	NIVO1+IPI3 (n = 178)
Median OS, months	NR	NR
HR (95% CI)	1.09 (0.73–1.62)	

Patients at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
NIVO3+IPI1	180	168	157	146	140	132	106	39	1	0
NIVO1+IPI3	178	164	151	143	136	128	104	28	0	0

NR, not reached

P. Ascierto, ESMO 2018

Trattamento nella fase avanzata - BRAF WT

I linea anti PD1

II linea anti CTLA-4

Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma

Dirk Schadendorf , F. Stephen Hodi , Caroline Robert , Jeffrey S. Weber , Kim Margolin , Omid Hamid...

Schadendorf D et al. J Clin Oncol. (2015)

La curva OS con un plateau apparente che inizia a circa 3 anni è coerente con quella osservata nei singoli studi di fase II e III di ipilimumab nel melanoma avanzato. La OS mediana e il tasso di sopravvivenza a 3 anni per i pazienti già trattati erano rispettivamente 10,7 mesi e 20%.

Trattamento nella fase avanzata - BRAF WT

I linea anti PD1

II linea anti CTLA-4

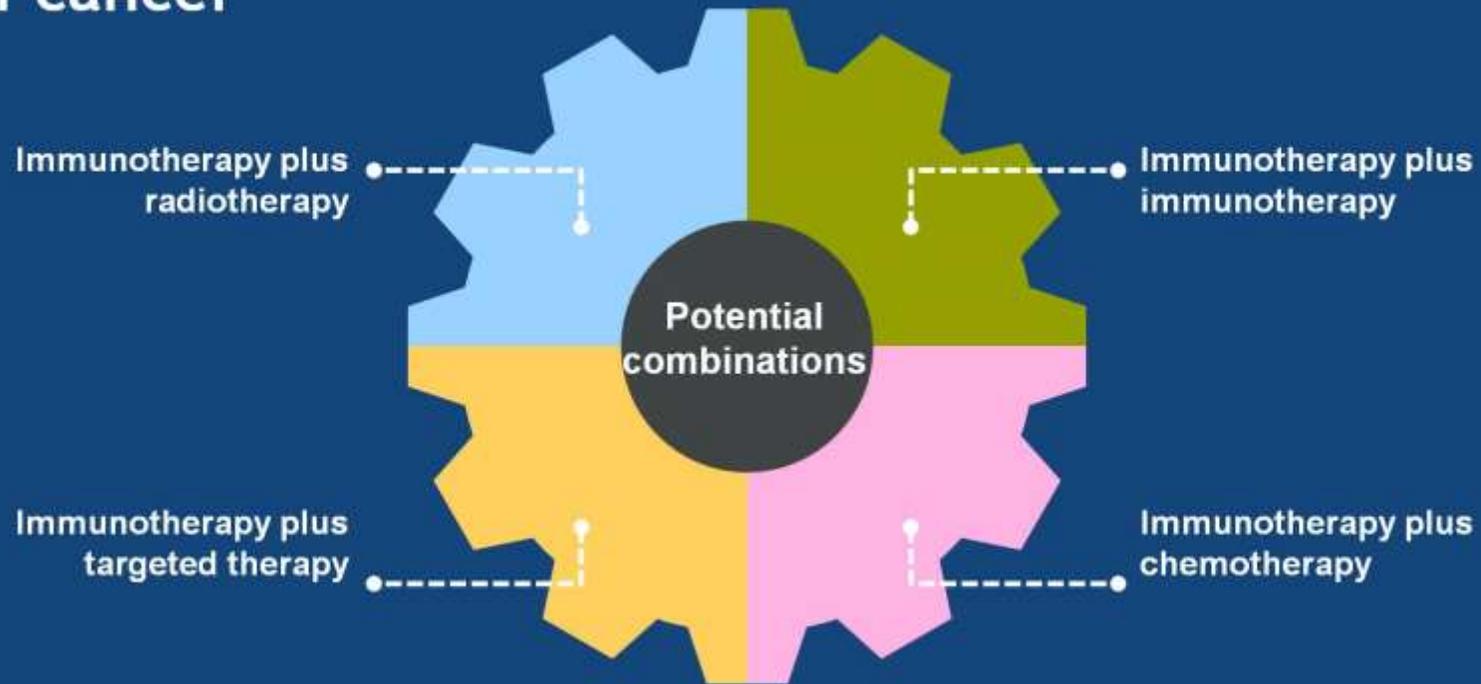
III linea chemioterapia/Studi clinici

Chemioterapia

Dacarbazina, fotemustina, temozolomide

RO 10-20%; TTP 2-3 mesi; Sopravvivenza 5-8 mesi

Potential combination strategies for the treatment of cancer

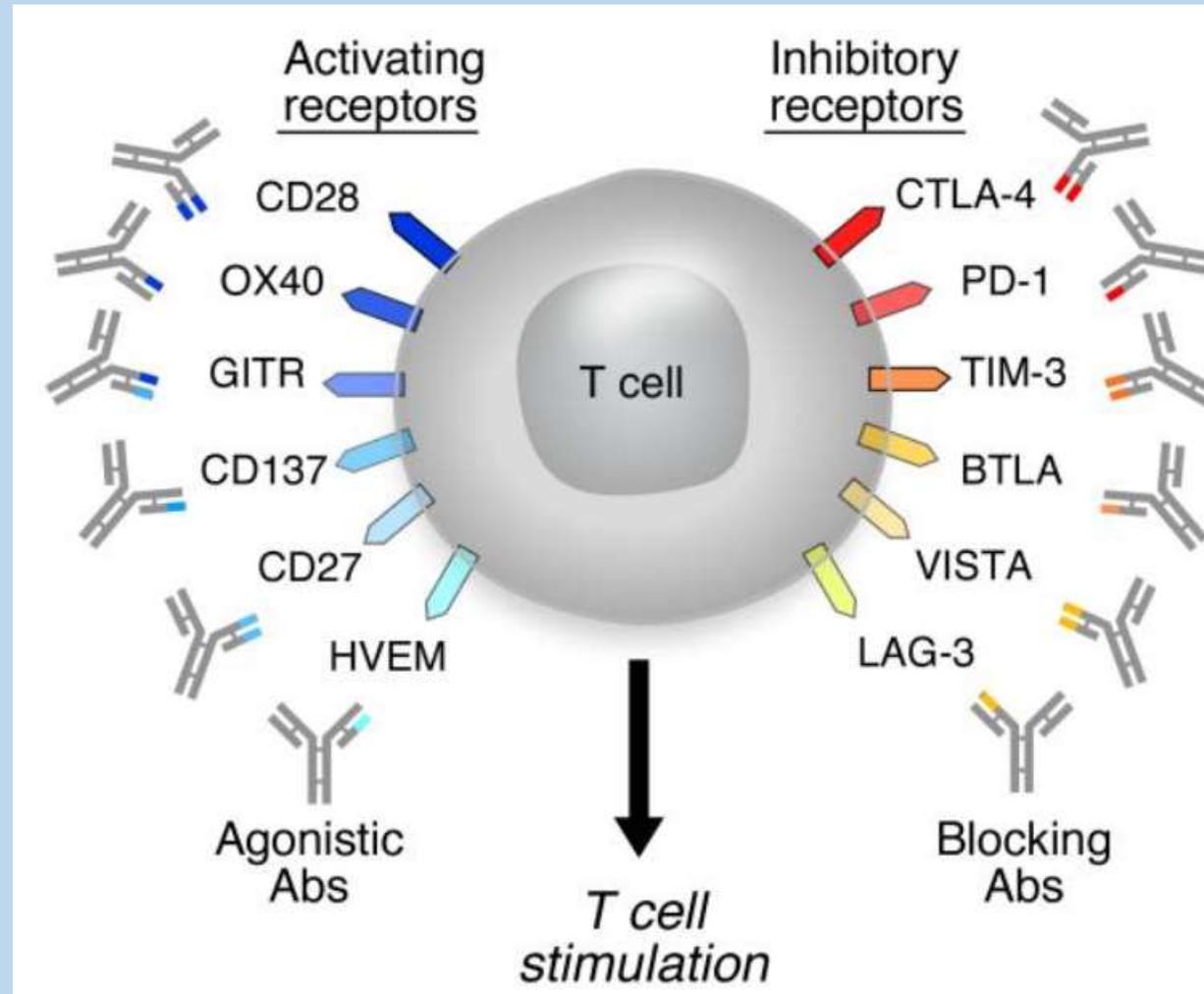


PRESENTED AT: **2018 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO18
Slides are the property of the author.
permission required for reuse.

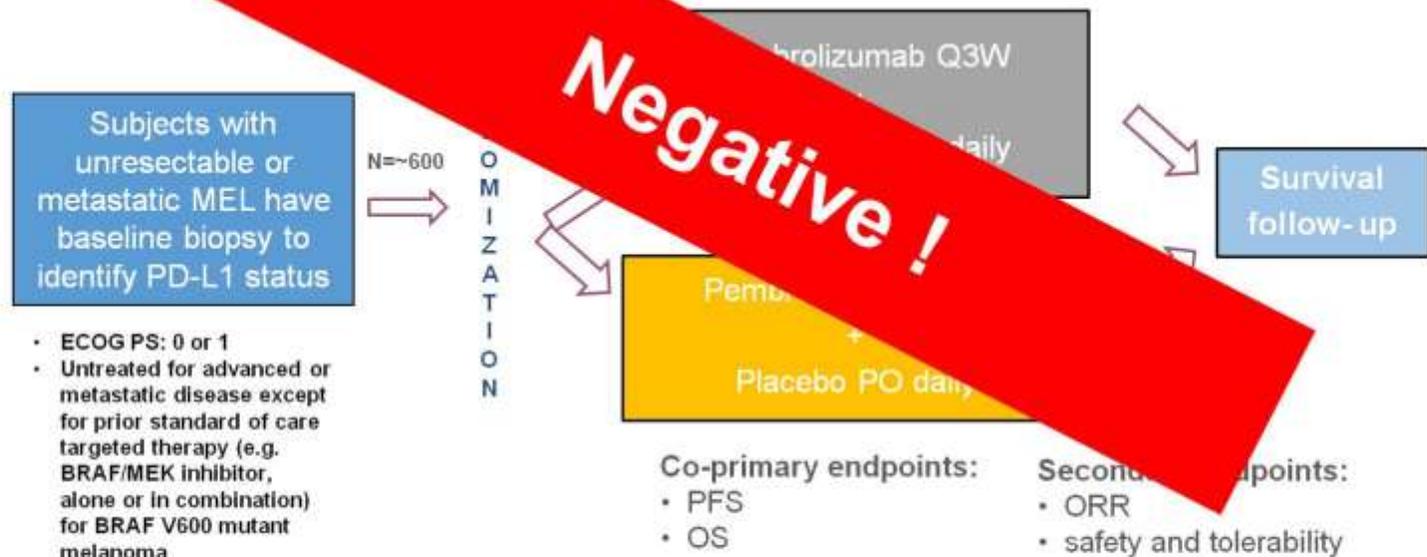
PRESENTED BY: Paolo A. Ascierto

Immune Checkpoint pathway in Melanoma



ECHO-301 (Keynote-252): Phase 3 study of pembrolizumab + epacadostat or placebo in patients with unresectable or metastatic melanoma

- Randomized Phase 3, double-blind, controlled study of pembrolizumab in combination with the IDO1 inhibitor, epacadostat or placebo in subjects with unresectable or metastatic melanoma



- ECOG PS: 0 or 1
- Untreated for advanced or metastatic disease except for prior standard of care targeted therapy (e.g. BRAF/MEK inhibitor, alone or in combination) for BRAF V600 mutant melanoma

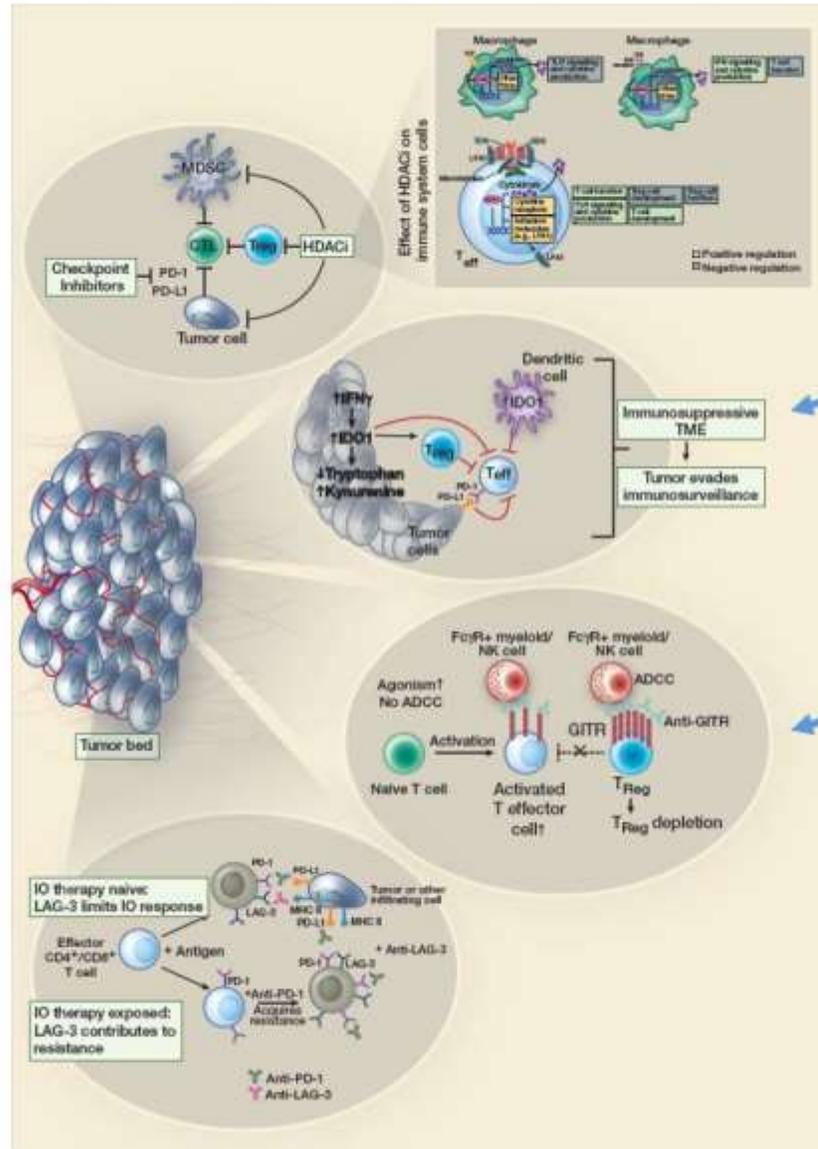
ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Q3W, every 3 weeks; BID, twice daily

Presented by Paolo A. Ascierto at ASCO 2018

Clinicaltrials.gov: NCT02752074

New emerging pathways for future combination with anti-PD-1/PD-L1 compounds

HDAC inhibitor
(eg., entinostat [Ph 2])



IDO1 inhibitor
(eg., epacadostat [Ph 3], etc.)

Anti-GITR
(eg., BMS-986156 (Ph 1/2))

Anti-LAG-3
(eg., relatlimab [Ph 1/2])

GITR, glucocorticoid-induced TNFR-related protein; HDAC, histone deacetylase; IDO1, indoleamine 2,3-dioxygenase 1; LAG-3, lymphocyte-activation gene 3

Trattamento nella fase avanzata - BRAF WT

I linea anti PD1

II linea anti CTLA-4

III linea chemioterapia/studi clinici

Trattamenti integrati

Trattamenti integrati

- Chirurgia
- Radioterapia
- Elettrochemioterapia

Caso Clinico – trattamenti integrati

- Agata, 55 anni alla diagnosi, fenotipo II, assenza di ustioni solari in anamnesi.
- **2000**: exeresi formazione pigmentata regione subungueale (incisionale) secondo dito mano sinistra, con esito istologico di “nevo melanocitico”.
- Successive ulteriori biopsie con esito analogo fino all’onicectomia radicale nel **2003** con ulteriore diagnosi istologica di benignità.
- Revisione preparati istologici (IDI Roma e INT Milano) con conferma della diagnosi (*no melanoma!*)

Settembre 2016: a seguito del riscontro di **positività del s.o.f.** (Paziente asintomatica, inserimento in programma di screening) pratica **pancolonscopia**: “alla flessura splenica **formazione polipoide** di 14 mm di diametro, di aspetto irregolare e superficie mammellonata, priva di pigmento”.

- Asportazione con tecnica della mucosectomia.
- Esame istologico: compatibile con **localizzazione da melanoma**. Profilo molecolare: **BRAF WT**.



Novembre 2016

**TAC encefalo - torace -
addome completo con mdc:**

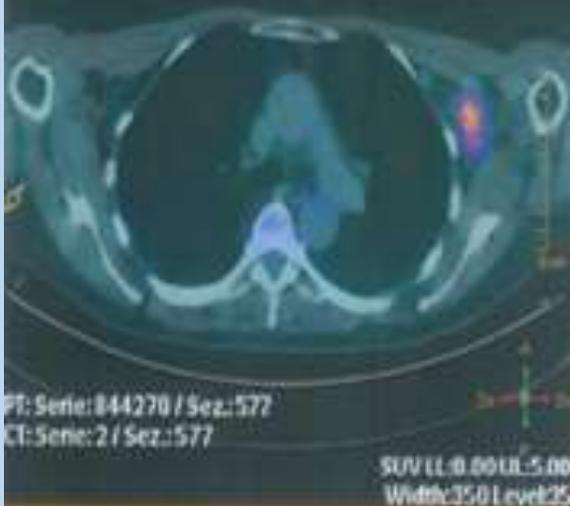
“Voluminosa formazione ovalare,
iperdensa, delle dimensioni di
circa 35 mm x 25 mm in sede
ascellare sn, riferibile ad
adenopatia”.

PET:

“accumulo linfonodale in sede
ascellare sn (SUV 4,2)”.



PT:p1445798_wb_ctac.img:LDR-RAN&A
CT:Body-LowDose CT
PT:18/11/2016
CT:18/11/2016



PT: Serie: 844270 / Sez.: 577
CT: Serie: 2 / Sez.: 577

SUV LL: 0.0018-5.00
Width: 3501 Level: 25

- **Dicembre 2016**

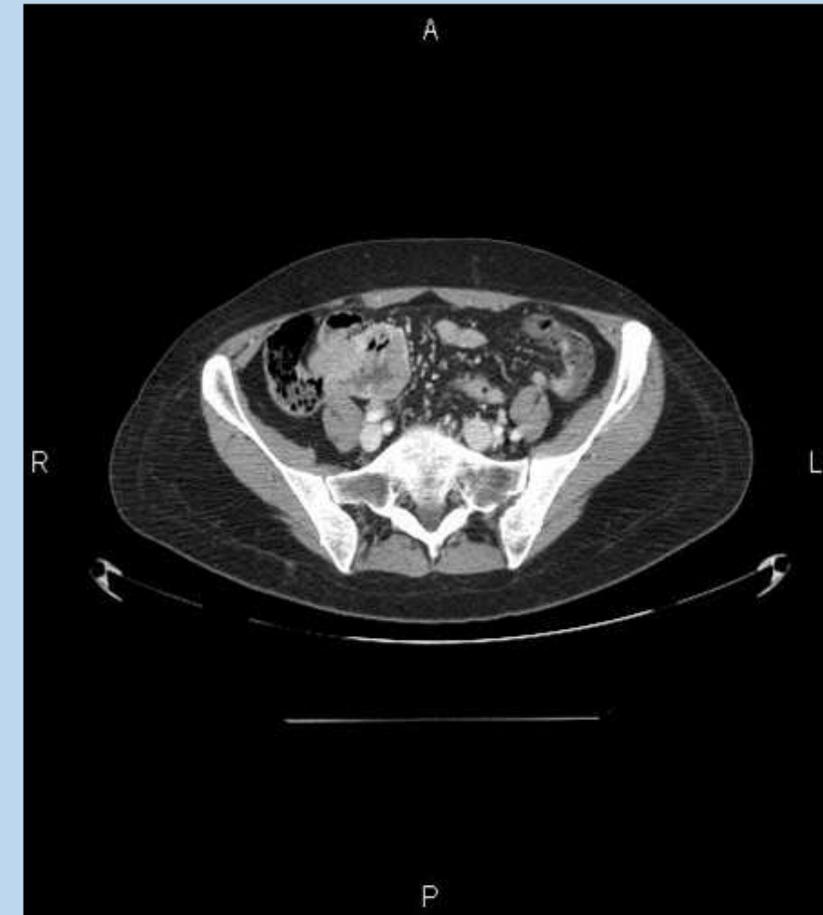
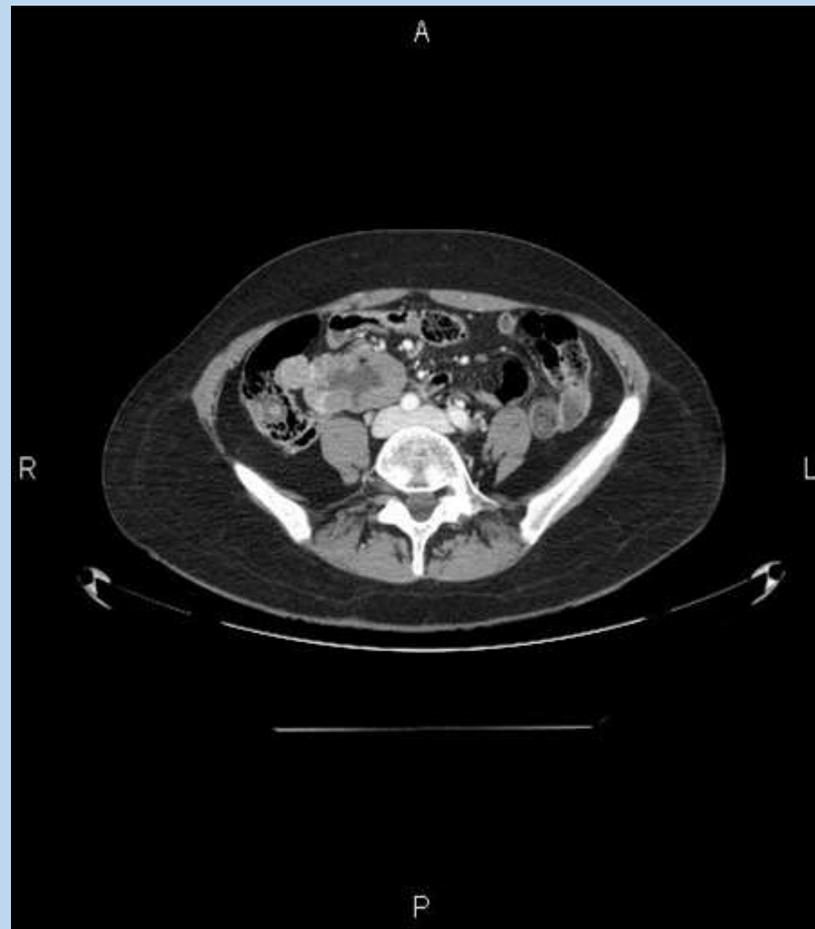
Linfoadenectomia ascellare sn ed emicolectomia sn laparoscopica.

Es. istologico: “localizzazione di metastasi da melanoma in 3/18 linfonodi ascellari, coalescenti; sezione di parete intestinale senza residui di malattia”.

- **Marzo 2017 PET: «patologico accumulo interessante vasta tumefazione in sede mesogastrica paramediana dx» ; TC addome mdc: “ ispessimento delle pareti dell’ultima ansa ileale”;**
- **Marzo 2017 (altra Sede Ospedaliera): laparoscopia esplorativa con evidenza di carcinosi peritoneale da melanoma; la Paziente viene rimandata al suo domicilio (1200 km in ambulanza).**
- **Nonostante lo stadio di malattia, la Paziente mantiene un discreto stato generale, fino al maggio 2017...**

Maggio 2017

**TC total body con mdc:
«.....distensione fluido-
aerea di alcune anse del
tenue, diversi gettoni
eteroplasici nel lume...»**



Maggio 2017

PET:

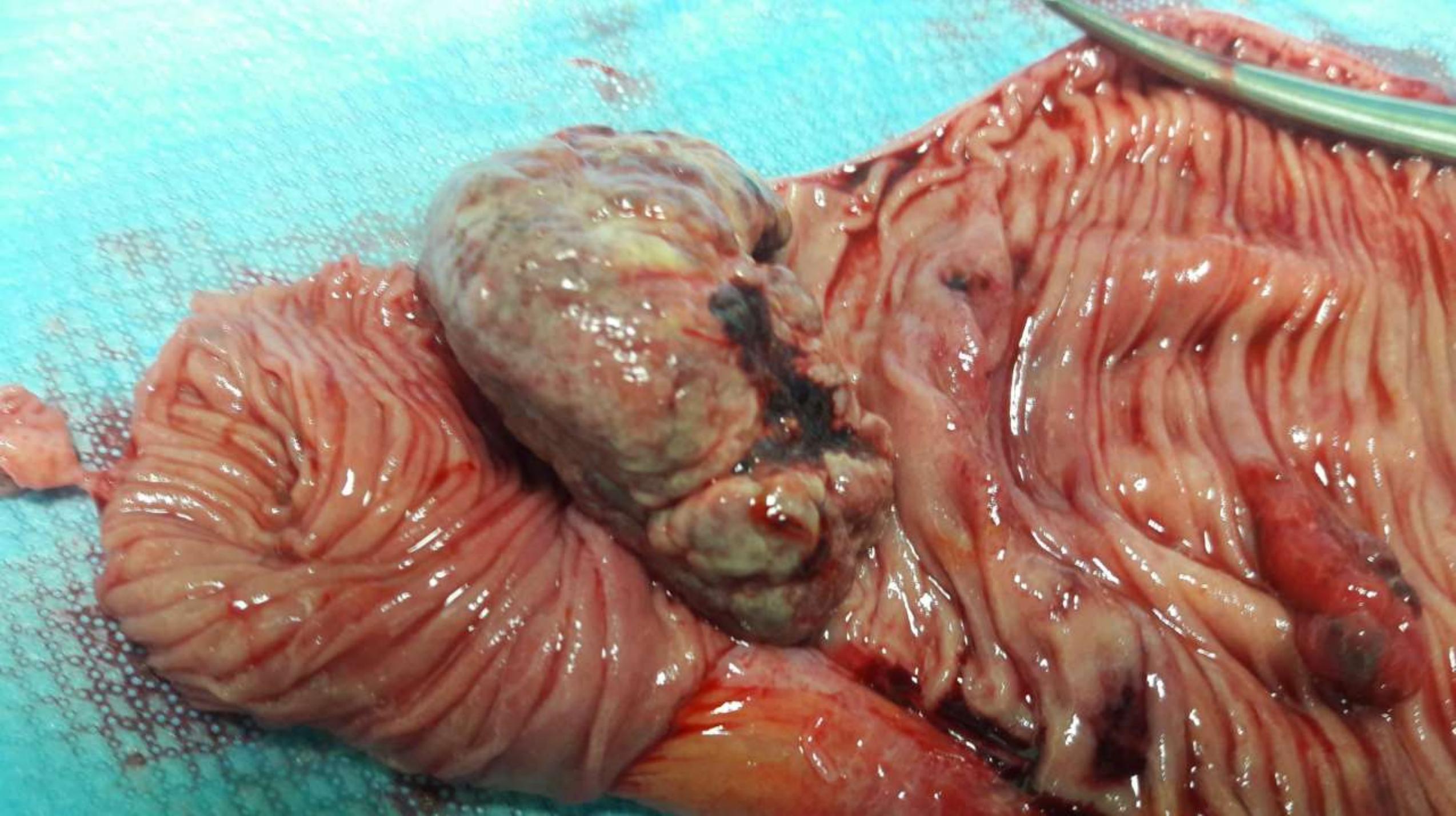
«...intenso accumulo a livello di anse ileali...»



Maggio 2017

**Laparotomia con resezione intestinale ed exeresi di tre formazioni endoluminali del piccolo intestino; esame istologico:
«lesioni metastatiche da melanoma, BRAF WT»**





**Maggio 2017 - Luglio 2018:
immunoterapia con pembrolizumab
per un totale di 17 somministrazioni.**

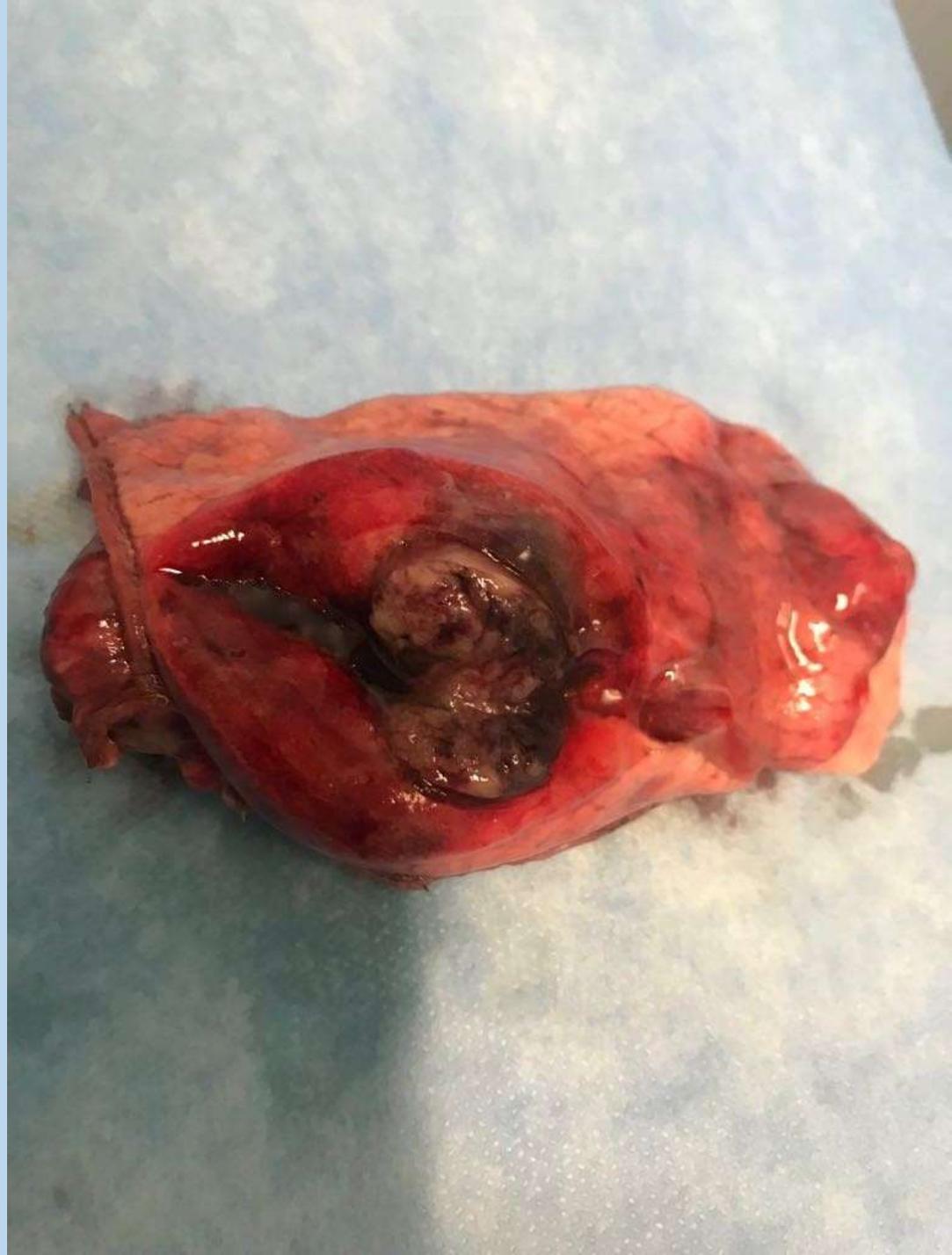
**Nel Luglio 2018 una TAC total body con
riscontro tessuto patologico solido
amorfo, plurinodulato, a livello della
lingula, con diametro di circa 4 cm e
nodulo satellite di circa 1 cm.**



Agosto 2018: toracotomia con exeresi delle formazioni polmonari; esame istologico: «...metastasi da melanoma...»

La paziente riprende il trattamento con pembrolizumab.

**Ultimo ciclo il 25.02.2019 e
ultima TC il 06.02.2019, negativa.**



**Settembre
2016**

**Dicembre
2016**

**19 Maggio
2017**

**30 Maggio
2017**

**31 Agosto
2018**

Diagnosi

**asportazione linfonodo
ascellare sn ed
emicolectomia sn
laparoscopica**
Osp. San Vincenzo
Taormina

**resezione
intestinale**
Osp. San Vincenzo
Taormina

**start
Pembrolizumab**

**resezione polmonare
e
ripresa del
Pembrolizumab**
Osp. San Vincenzo
Taormina

Febbraio 2019 RC

Iter normativo per i farmaci innovativi



Queste tempistiche implicano che le modalità di riparto e la quota spettante dei Fondi è stata comunicata alle Regioni nel secondo semestre 2018

Classificazione dei Farmaci Innovativi

Determina del DG AIFA 1535 del 18 settembre 2017: *Criteria per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232.*

PUNTI CHIAVE:

1. **L'innovatività è in relazione alla singola indicazione terapeutica ed è valida 36 mesi. Per eventuali *followers* con la medesima indicazione l'innovatività è riconosciuta per il tempo residuo dal first in class**
2. La CTS attribuisce il requisito di innovatività e può valutarne la permanenza nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione
3. I farmaci con innovatività condizionata verranno rivalutati decorsi 18 mesi dalla concessione e, nel caso di disponibilità di nuove evidenze valutate positivamente dall'AIFA, previo parere della CTS, potranno portare al riconoscimento dell'innovatività piena, con il conferimento dei benefici per il tempo residuo di durata prevista.

CRITERI SU CUI SI BASA LA VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA':

1. Il bisogno terapeutico
2. Il valore terapeutico aggiunto
3. La qualità delle prove ovvero la robustezza degli studi clinici

CRITERI PER LA VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

1) BISOGNO TERAPEUTICO

- **Massimo:** assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione
- **Importante:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto;
- **Moderato:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente;
- **Scarso:** presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole;
- **Assente:** presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

2) VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO¹

- **Massimo:** maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale;
- **Importante:** maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;
- **Moderato:** maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;
- **Scarso:** maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili;
- **Assente:** assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.

¹ Per i farmaci oncologici il gold standard è la sopravvivenza globale (Overall Survival - OS). La mancanza di dati di OS dovrà essere adeguatamente giustificata e, in relazione al tipo di neoplasia ed al setting terapeutico, potranno essere considerati la sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival - PFS), la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival - DFS), la durata della risposta completa o altri esiti surrogati di cui, anche in base all'entità dell'effetto, sia riconosciuto il valore predittivo di beneficio clinico. Nella valutazione dell'adeguatezza dell'esito selezionato, si terrà conto anche del relativo profilo di tossicità.

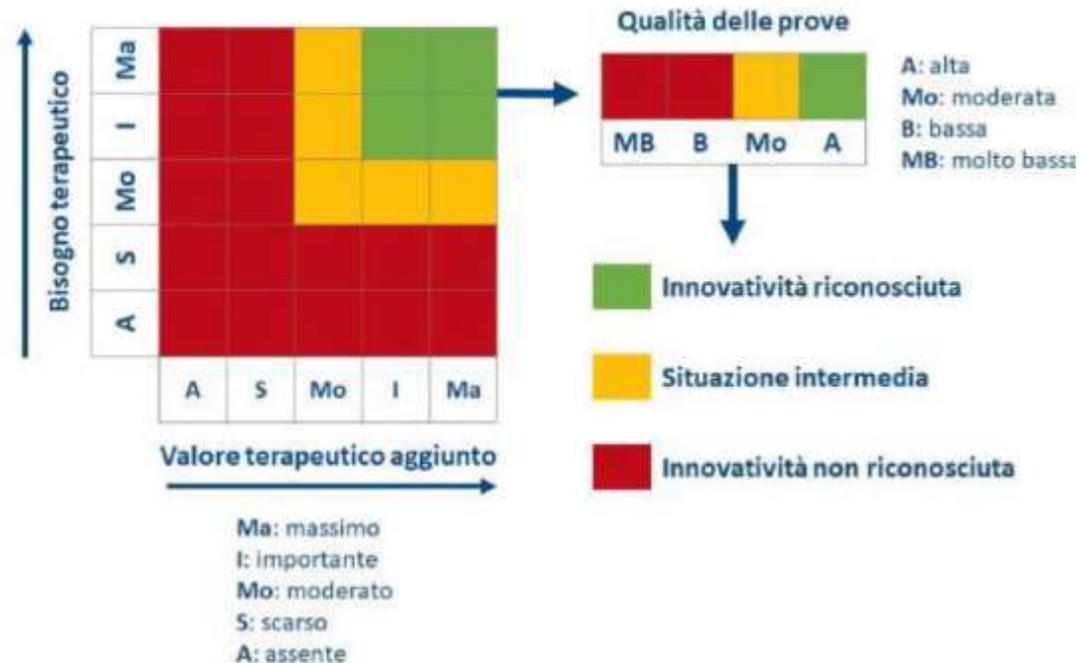
3) QUALITA' DELLE PROVE

La corretta valutazione del potenziale innovativo di un farmaco dipende dalla qualità delle prove scientifiche portate a supporto della richiesta. Per la valutazione di questo parametro l'AIFA decide di adottare il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>).

In base a tale valutazione, la qualità potrà risultare:

• **Alta;**

- **Moderata;**
- **Bassa;**
- **Molto bassa.**



Cosa comportano i diversi riconoscimenti

Al termine del processo, la CTS predisporrà una breve relazione, nella quale saranno descritte le valutazioni relative a ciascuno dei tre ambiti considerati, e sarà espresso il relativo giudizio finale.

I possibili esiti della valutazione sono:

- **riconoscimento dell'innovatività**, a cui saranno associati l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi, oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici, i benefici economici previsti dall'articolo 1, comma 403, Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017) e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (Capo III, articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189);



Fondo
innovativi

- **riconoscimento dell'innovatività condizionata (o potenziale)**, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (Capo III, articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189);



FSR (diretta) *

- **mancato riconoscimento dell'innovatività.**



FSR (diretta) *

Nel caso in cui il Fondo di 500 milioni di € non sia sufficiente a coprire la spesa per i farmaci innovativi oncologici o non oncologici, l'eccedenza confluirà nel tetto della spesa per acquisti diretti.



Grazie