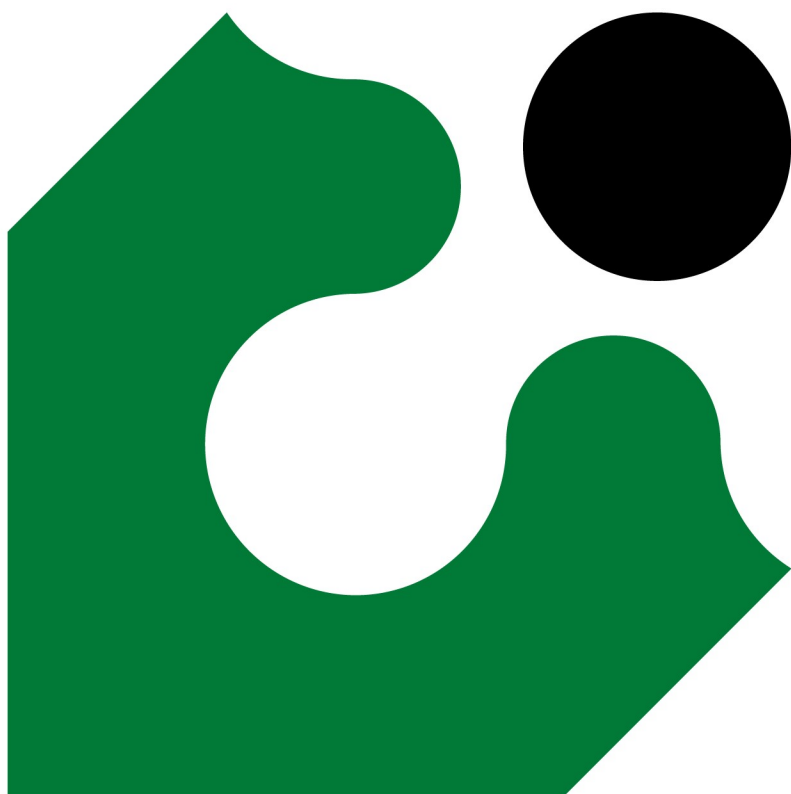


**Gestione sostenibile dei farmaci oncologici
innovativi ad alto costo nell'ambito dell'Unità
Operativa di Riabilitazione Oncologica -Cure
Intermedie Pio Albergo Trivulzio Milano**

Mandato dirigenziale 2022-2024

Sonia Baruffi

**Corso di formazione manageriale
per Dirigenti di Struttura Complessa**
2021-2022



Corso di formazione manageriale per Dirigenti di Struttura Complessa

UNIMI-DSC 2101/CE

UNIVERSITA' DEGLI STUDI di MILANO

Dott.ssa Sonia Baruffi
Direttore UOC Oncogeriatría
Pio Albergo Trivulzio Milano
sonia.baruffi@gmail.com

DOCENTE DI PROGETTO

Prof.ssa Marta Marsilio, Professore associato Department of Economics,
Management and Quantitative Methods, Università degli Studi di Milano

RESPONSABILE DIDATTICO SCIENTIFICO

Prof. Federico Lega, Professore Ordinario, Università degli Studi di Milano

Publicazione non in vendita.
Nessuna riproduzione, traduzione o adattamento
può essere pubblicata senza citarne la fonte.
Copyright® PoliS-Lombardia

PoliS-Lombardia
Via Taramelli, 12/F - 20124 Milano
www.polis.lombardia.it

INDICE

INTRODUZIONE	7
OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO	11
DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO	12
ANALISI DELLA STRUTTURA	13
SVILUPPI DELL'ATTIVITA' CLINICO-ASSISTENZIALE	19
RISULTATI ATTESI	23
ASPETTI ECONOMICI	24
CONCLUSIONI	25
RIFERIMENTI NORMATIVI	26
BIBLIOGRAFIA	27

INTRODUZIONE

Le conquiste della ricerca scientifica hanno influito positivamente sull'incremento della vita media e sulla costante riduzione della mortalità legata alle patologie oncologiche, anche grazie alle innovazioni diagnostico-terapeutiche. Di grande attualità è la tematica inerente la necessità di fronteggiare una crescente domanda di salute mantenendo la sostenibilità economica, politica e sociale del sistema a fronte di un aumento dei costi connessi a terapie sempre più efficaci. Le innovazioni diagnostico-terapeutiche determinano la crescita della spesa sanitaria come minaccia per la sostenibilità del sistema e per l'accesso alle cure.

Nell'ambito di un setting di Cure Intermedie-Riabilitazione Oncologica è indispensabile, strategico individuare innovazioni di sistema per conciliare l'accesso alle cure e la sostenibilità economica. L'Evoluzione in atto in ambito oncologico impone di impostare gli sviluppi e gli obiettivi più rilevanti e strategici del mandato dirigenziale 2022-2024 considerando i farmaci oncologici innovativi un'opportunità inquadabile come sfida per il prossimo futuro. I progressi in Oncologia, in termini di incremento di tasso di sopravvivenza, sono da ricondursi, almeno in parte, alla crescente disponibilità di farmaci oncologici più selettivi e potenti a partire dalla metà degli anni Novanta (Tabella 1).

Farmaco	Data di lancio	Indicazioni terapeutiche	Studi clinici
Rituximab	1997	Non-Hodgkin linfoma, Leucemia (CLL, HCL), e mieloma multiplo	Rituximab-FDA (1997)
Trastuzumab	1998	Tumore al seno	Romond et al. (2005), Trastuzumab-FDA (1998)
Gemtuzumab	2000	Leucemia (AML)	Gemtuzumab-FDA (2000)
Alemtuzumab	2001	Leucemia (CML)	Alemtuzumab-FDA (2001)
Imatinib	2001	Leucemia (CML), tumore allo stomaco	Druker et al. (2006) Imatinib-FDA (2001)
Ibrutinomab	2002	Non-Hodgkin linfoma	49th ASH meeting Ibrutinomab-FDA (2002)
Gefitinib	2002	Tumore al polmone (NSCL)	Gefitinib-FDA (2002)
Tositumomab	2003	Non-Hodgkin linfoma	Vose et al. (2007) Tositumomab-FDA (2003)
Bortezomib	2003	Mieloma multiplo	Richardson et al. (2005) Bortezomib-FDA (2003)
Bevacizumab	2004	Tumore a colon e retto	Kolata and Pollak (2008) Bevacizumab-FDA (2004)
Cetuximab	2004	Tumore a colon, retto, polmone (NSCL), testa, collo e pancreas	Jonker et al. (2007) Cetuximab-FDA (2004)
Erlotinib	2004	Tumore al polmone (NSCL) e mesotelioma maligno	Erlotinib-FDA (2004)
Sorafenib	2005	Carcinoma renale	Sorafenib-FDA (2005)
Panitumumab	2006	Tumore al colon e retto	Panitumumab-FDA (2006)
Sunitinib	2006	Tumore allo stomaco e carcinoma renale	ASCO meeting 2008 Sunitinib-FDA (2006)
Dasatinib	2006	Leucemia (CML, ALL)	Dasatinib-FDA (2006)
Ixabepilone	2007	Tumore al seno	Thomas et al. (2007) Ixabepilone-FDA (2007)
Lapatinib	2007	Tumore al seno	31 st Annual CTIC-AACR meeting Lapatinib-FDA (2007)
Nilotinib	2007	Leucemia (CML)	Nilotinib-FDA (2007)
Temsirolimus	2007	Carcinoma renale	42nd ASCO meeting Temsirolimus-FDA (2007)
Trabectedin	2007	Tumore alle ovaie	33rd ESMO congress

Tabella 1. Nuovi farmaci biotecnologici (anticorpi monoclonali) lanciati in ambito oncologico 1997-2008

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

principio attivo	ATC I	Spesa (milioni di euro)	Inc %*	Cum %
trastuzumab	L	189,3	6,5	6,5
bevacizumab	L	155,1	5,3	11,8
rituximab	L	130,9	4,5	16,3
nivolumab	L	112,4	3,9	20,2
vaccino meningococcico gruppo B	J	79,0	2,7	22,9
pertuzumab	L	65,9	2,3	25,2
eculizumab	L	65,0	2,2	27,4
immunoglobulina umana uso endovenoso	J	54,2	1,9	29,3
bortezomib	L	52,2	1,8	31,1
infiximab	L	48,8	1,7	32,7
pemetrexed	L	47,6	1,6	34,4
ossigeno	V	47,4	1,6	36,0
aflibercept	S	45,0	1,5	37,5
natalizumab	L	44,4	1,5	39,1
vaccino pneumococcico	J	44,2	1,5	40,6
ranibizumab	S	43,5	1,5	42,1
vaccino difterico/epatitico B ricombinante/haemofilus influenzae B coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomelitico inattivato/tetanico	J	39,3	1,3	43,4
trastuzumab emtansine	L	38,8	1,3	44,8
caspofungin	J	35,7	1,2	46,0
azacitidina	L	34,2	1,2	47,2
alglucosidasi acida umana ricombinante	A	32,2	1,1	48,3
sodio cloruro	B	32,0	1,1	49,4
cetuximab	L	26,6	0,9	50,3
pembrolizumab	L	25,5	0,9	51,2
teicoplanina	J	23,1	0,8	51,9
enoxaparina sodica	B	21,9	0,8	52,7
sugammadex	V	20,8	0,7	53,4
imiglucerasi	A	20,1	0,7	54,1
tigeciclina	J	19,7	0,7	54,8
amfotericina B	J	19,6	0,7	55,5
Italia		2.911,0	100,0	

Nota: dati consolidati al 12 aprile 2018, relativi a medicinali con AIC

*Calcolato sulla spesa complessiva

TABELLA 2 - da "L'uso dei Farmaci in Italia-Rapporto Nazionale_Anno 2017" AIFA, 2018

I trend innovativi della ricerca in oncologia sono i seguenti:

- La battaglia contro il tumore si fa di giorno in giorno sempre più di precisione, sia sul fronte della diagnostica che della terapia. Si cerca di intercettare le “mosse” ulteriori del tumore per evitare che, diventando resistente alle terapie, torni a far danno. Nessuno può realisticamente affermare che la guerra contro questo nemico pervasivo e terribile sia vinta ovviamente, ma di certo i progressi fatti anche negli ultimi anni sono unici e inediti nella storia dell'oncologia.
- Dalla caratterizzazione microscopica si è passati negli ultimi anni alla caratterizzazione molecolare dei tumori, quella che permette di leggere dietro le ‘apparenze’ dell'istologia, di individuare il tallone d'Achille del tumore e di prescrivere la terapia più mirata e personalizzata per quella forma neoplastica.
- Un altro importante passo avanti è rappresentato dalla cosiddetta biopsia liquida, da sviluppare quale strumento di routine nel monitoraggio della terapia oncologica non solo per il tumore del polmone, ma anche per altre neoplasie, compresi i tumori rari, quello della mammella, del colon retto, della tiroide, della vescica, dei tumori cerebrali e testa-collo, dei sarcomi del melanoma, di alcuni linfomi.
- Sul fronte delle terapie, nei numerosi centri clinici di eccellenza presenti nel nostro Paese è presente anche il Molecular Tumor Board (Mtb), un team di specialisti (oncologi, anatomo-patologi, patologi clinici, biologi molecolari, genetisti, bioinformatici) che valuta in maniera globale il genoma tumorale e prescrive la giusta terapia al paziente giusto, nel momento giusto, anche al di fuori degli schemi terapeutici tradizionali.
- Visti i trend in corso ormai da diversi anni, è probabile che una buona parte di investimenti sarà fatta nell'area oncologica per sviluppare progetti innovativi orientati a :
 - Potenzialità del sequenziamento genico per le terapie personalizzate;
 - Editing genomico
 - Terapie avanzate (terapie geniche, cellulari e di ingegneria tissutale) che permettono di modificare le proprie cellule per contrastare alcune forme di tumore o all'utilizzo delle cellule staminali (non embrionali) per la medicina rigenerativa;
 - Sistemi di diagnosi predittiva in grado di identificare possibili biomarcatori in una fase molto preliminare rispetto alle manifestazioni della patologia;
 - Digitalizzazione dei genomi della popolazione per comprendere meglio i determinanti delle malattie e poter così intervenire più efficacemente su di esse;
 - Utilizzo dei big data e dell'intelligenza artificiale per migliorare le capacità di individuazione di target molecolari specifici in breve tempo e a costi inferiori.
 - Digital therapeutics, software che ‘collaborano’ con il farmaco tradizionale per migliorare le terapie.

L'Azienda di Servizi alla Persona Istituti Milanesi Martinitt e Stelline e Pio Albergo Trivulzio

è un Ente Pubblico senza scopo di lucro che opera nei settori dell'assistenza socio sanitaria per gli anziani e dell'educazione dei minori in difficoltà. È sottoposta alla disciplina di cui al Titolo II della L.R. 13/02/2003 n. 1 e successive modifiche e integrazioni e del relativo Regolamento Regionale 04/06/2003 n. 11, nonché alla normativa vigente nel tempo in materia socio assistenziale, socio sanitaria ed educativa.

I servizi dell'Azienda si rivolgono alle categorie fragili della cittadinanza milanese e lombarda: anziani non autosufficienti o bisognosi di terapie riabilitative e minori provenienti da famiglie con particolari disagi sociali.

L'Azienda gestisce diverse strutture operative dislocate in più sedi in Lombardia e si avvale del contributo di oltre 1.600 professionisti fra medici, infermieri, terapisti, assistenti sociali, operatori socio sanitari, educatori, in grado di offrire una rete di servizi integrati per rispondere alla più diversificata domanda di cure e assistenza:

- Tre residenze per anziani che accolgono persone totalmente o parzialmente non autosufficienti. Due nel centro di Milano: la sede storica di via Trivulzio 15; la seconda, Principessa Jolanda, tra la Chiesa di Santa Maria delle Grazie e corso Magenta. La terza, in provincia di Lecco, a Merate. In totale disponiamo di 839 posti letto
- Due centri di riabilitazione per il recupero fisico delle persone, in particolare anziane, a seguito di esiti invalidanti di varie patologie e ricoveri ospedalieri, per un totale di 385 posti letto, tra Milano e Merate. L'esperienza nella cura degli anziani consente di offrire prestazioni mediche e servizi riabilitativi specializzati per le persone in età avanzata che hanno esigenze, tempi e modalità di recupero diversi rispetto ai più giovani.
- Un poliambulatorio per le persone di tutte le età, con 25 specialità cliniche
- Il primo hospice pubblico italiano per accompagnare i malati incurabili con un percorso di cure palliative, da 13 posti letto
- Sei comunità alloggio per minori con 35 posti, una comunità di prima accoglienza con 10 posti, tre pensionati per la formazione professionale dei neo maggiorenti con 24 posti, e un Pronto Intervento minori da 10 posti. I servizi per i giovani si trovano tutti sul territorio milanese
- Un museo che custodisce gli archivi delle tre Istituzioni che compongono la nostra storia, e la tramanda ai più giovani
- Un complesso musicale, la Banda de I Martinitt, composto da professionisti che promuovono la cultura musicale da oltre 150 anni
- Un'associazione, gli ex Martinitt e ex Stelline e una onlus, Amici del Trivulzio, che con il loro lavoro volontario avvicinano la cittadinanza al valore della nostra missione

Oltre alle sedi dei servizi per gli anziani e i minori, il Trivulzio amministra un importante patrimonio immobiliare, frutto di 500 anni di lasciti e donazioni.

OBIETTIVI STRATEGICI SPECIFICI DEL PROGETTO

L'Oncologia sta rapidamente cambiando volto, i risultati raggiunti dalla ricerca farmaceutica, la diffusione e il consolidamento della cultura della prevenzione, la disponibilità di screening diagnostici sempre più efficaci hanno determinato un radicale mutamento nello sviluppo e nel decorso delle malattie neoplastiche.

La cronicizzazione dei tumori e la lunga sopravvivenza di un numero crescente di pazienti costituiscono oggi due sfide cruciali per la tenuta del welfare.

In Italia, le persone vive dopo una diagnosi di cancro crescono del 3% ogni anno, i sorprendenti risultati raggiunti dalle terapie antineoplastiche, sempre più personalizzate e personalizzabili, rischiano di essere vanificati se ad essi non corrisponderà una presa in carico riabilitativa dei malati precoce, globale e altrettanto personalizzata.

La predisposizione di un'adeguata offerta di servizi riabilitativi, costruita intorno alle nuove dinamiche evolutive della malattia oncologica, rappresenta dunque l'orizzonte della lotta contro il cancro. La possibilità di debellarne la fase acuta, infatti, ha fatto emergere nuovi bisogni nei pazienti legati all'immagine di sé, alla nutrizione, alla sfera sessuale e alla possibilità di procreare, in definitiva al progetto di una nuova vita dopo il cancro.

Nell'ambito di un setting di Cure Intermedie questo progetto si propone di dare una risposta alle richieste di attivazione/prosecuzione delle terapie oncologiche ad alto costo in un contesto di riabilitazione oncologica.

Un'efficace terapia antitumorale non può prescindere da una precoce presa in carico riabilitativa globale che prevede una completa integrazione con chi si occupa del piano terapeutico strettamente oncologico e chi si occupa della terapia di supporto e delle cure di sostegno.

Un percorso di riabilitazione può dirsi oggi efficace solo se avviato tempestivamente in relazione all'insorgenza di bisogni adattivi del paziente alle nuove condizioni o comunque compensatori.

Gli interventi, pertanto, dovranno essere finalizzati a ottimizzare il recupero funzionale, a ridurre i tempi di degenza, a garantire una migliore tollerabilità dei trattamenti, al reinserimento della persona nel suo contesto sociale e familiare a livelli di attività e partecipazione il più possibile accettabili.

In particolare gli obiettivi clinici si pongono come risultato il disease management che prevede:

1. approccio multidisciplinare con integrazione delle differenti professionalità (oncologia, geriatria, medicina interna, fisioterapia, psico-oncologia, pneumologia, dietologia).
2. avvio di programma di Riabilitazione Oncologica volto al recupero funzionale ottimale.
3. prosecuzione avvio di terapie oncologiche specifiche (chemioterapia, immunoterapia, etc) per garantire appropriatezza di cura e continuità assistenziale, considerando non etica l'interruzione di trattamenti ad alto costo in setting di cura riabilitativo per la non sostenibilità economica (DRG riabilitativo)
4. garantire continuità assistenziale sul territorio con follow-up ambulatoriale, eventuale prosecuzione di trattamenti oncologici specifici in regime MAC (Macroattività Complessa), attivazione strumento di rendicontazione di farmaci ad alto costo (File F).

DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO

I principali destinatari/beneficiari del progetto sono i pazienti affetti da neoplasie e che necessitano di continuità di cura oncologica

In un'ottica di miglioramento del governo clinico, il progetto rappresenta un modello organizzativo utile ai professionisti clinici che operano in setting per pazienti acuti per gestire e programmare l'attività clinica nella consapevolezza che al termine della gestione della fase diagnostica della malattia oncologica e del tempo necessario per avviare e monitorare primo ciclo di terapia antitumorale, la continuità terapeutica ed assistenziale sarà garantita dalla nostra Unità Operativa.

Per il management amministrativo/sanitario dell'Ente Pio Albergo Trivulzio il progetto può rappresentare una proposta organizzativa in grado di guidare i processi assistenziali facilitando un miglior uso delle risorse economiche disponibili e del personale impegnato nella cura delle neoplasie attraverso l'ottimizzazione del percorso del paziente.

ANALISI DELLA STRUTTURA

Azienda Servizi alla Persona Pio Albergo Trivulzio-Milano

L'Azienda ASP IMMES e PAT, storicamente impegnata nell'assistenza ai cittadini anziani più vulnerabili e bisognosi, persegue la sua *mission* mediante l'erogazione di prestazioni socio-sanitarie integrate ad alta specializzazione ed un'attività di ricerca scientifica e formazione professionale orientata alla prevenzione e alla cura delle "patologie dell'invecchiamento".

L'Azienda di Servizi alla Persona Istituti Milanesi Martinitt e Stelline e Pio Albergo Trivulzio dispone di 1.307 posti letto accreditati suddivisi in Cure Intermedie e RSA, dei 418 posti letto destinati alle Cure Intermedie, 378 afferiscono alla sede di Milano e 40 all'Istituto Frisia di Merate.

Gli 889 posti letto di RSA sono così suddivisi : 570 al Pio Albergo Trivulzio di cui 156 Alzheimer e 20 Stati Vegetativi, 95 alla Principessa Jolanda e 224 al Frisia, di cui 40 Alzheimer.

Vanno ancora elencati 26 posti letto di Day Hospital, 13 di Hospice, 20 di Post Acuta e 10 di Primo Intervento Geriatrico (PR.IN.GE.).

Cure Intermedie

Con Dgr 3383 del 10/04/2015 la Regione Lombardia ha istituito la rete delle Cure Intermedie, punto nodale della rete d'offerta socio-sanitaria dalla presa in carico del paziente in fase di post acuzie all'assistenza in regime di degenza e al domicilio.

Sono modelli di assistenza che garantiscono la continuità delle cure tra Ospedale e territorio, accanto a programmi come la dimissione programmata /protetta o l'assistenza domiciliare.

Le degenze sono organizzate per supportare la fase di deospedalizzazione con adeguati interventi mirati alla stabilizzazione clinica ed al recupero funzionale e riabilitativo.

Si tratta di Unità di cura dedicate a persone fragili, a volte non autosufficienti, in condizioni di instabilità clinica, che hanno terminato il loro percorso clinico acuto e sub acuto ma necessitano di un ulteriore periodo di assistenza per migliorare il loro performance status.

Al Pio Albergo Trivulzio vi sono 4 Unità Operative Complesse con 404 posti letto dedicati alle Cure Intermedie

Obiettivo : stabilizzazione clinica

Recupero funzionale –riabilitativo

Punti cardine : nodo di forte integrazione nella rete socio sanitaria regionale

Equipe multi-professionale

Progetto riabilitativo individuale

Collegamento con la domiciliarità

Destinatari : persone adulte in condizioni cliniche stabilizzate
richiedenti interventi specifici nella sfera sanitaria ed assistenziale che non possono essere erogati al domicilio o in Ospedale.

Nel corso degli anni il Pio Albergo Trivulzio, grazie alle varie professionalità presenti, ha sviluppato competenze specifiche ed innovative nell'intervento riabilitativo in alcuni ambiti specifici: oncologico, pneumologico, cardiologico, gastroenterologico, demenze, amputati.

Unità Operativa di Riabilitazione Oncologica.

La UOS D.M. Turoldo, definita come “UOS di Riabilitazione ad indirizzo Oncologico”, ricovera pazienti con diagnosi di neoplasia che necessitano di trattamento riabilitativo in seguito ad eventi indice correlati alla patologia oncologica.

La caratteristica della UOS è quella di poter offrire, oltre all'aspetto fondamentale riabilitativo ed assistenziale generale, anche il proseguimento dei trattamenti oncologici medici, di cura, palliativi, di supporto.

In questo ambito, e da più di 20 anni, si configura la “mission” dell'Unità Operativa di Riabilitazione Neuromotoria ad indirizzo Oncologico “D.M. Turoldo”

OFFERTA

Caratteristiche dell'attività clinico-assistenziale della UOS di Riabilitazione neuromotoria ad indirizzo oncologico – Sezione Turoldo

Caratteristiche cliniche prevalenti dei Pazienti ricoverati

- Pazienti affetti da neoplasie solide ed ematologiche in trattamento medico specifico (chemioterapia antineoplastica) che per le condizioni/età/polipatologie necessitano di mantenimento o recupero della performance ridotta da malattia e dai trattamenti specifici;
- Pazienti affetti da esiti di trattamento chirurgico e/o radioterapico per patologia oncologica distrettuale o metastatica e loro complicanze attese (sindrome da allettamento, malnutrizione, decubiti, neuropatie, disfagia, disfonia, tracheostomia, stomie, insufficienza respiratoria) che necessitano di riabilitazione motoria, neurologica, funzionale.
- Pazienti affetti da neoplasie solide ed ematologiche in fase avanzata ed in trattamento di supporto, antalgico, sintomatico e che necessitano di trattamento riabilitativo ad intento palliativo e sintomatico.
- Pazienti affetti da patologia oncologica associata a comorbidità:
 - Eventi neurologici vascolari, infiammatori, infettivi;
 - Eventi traumatici;
 - Riacutizzazioni flogistiche, infettive e/o scompenso metabolico implicanti la riduzione dell'autonomia

Programma riabilitativo

L'utilizzo corretto e tempestivo di più terapie (in particolare chirurgia, radioterapia, chemioterapia) tra loro opportunamente integrate, garantisce una guarigione in una rilevante percentuale di pazienti, per altri casi le terapie tenderanno a cronicizzare la malattia per mesi o anni.

Il miglioramento della prognosi si realizza però a prezzo di disabilità di varia natura ed entità con danni funzionali ed effetti collaterali legati non solo alla cronicizzazione della malattia, ma anche all'aumento della vita media con la contestuale concomitanza di comorbidità e comparsa o radicalizzazione di problemi sociali e ambientali.

L'impostazione dell'attività riabilitativa nella nostra Sezione è caratterizzata dalla globale valutazione e presa in carico del Paziente nella sua complessità (**Figura 1**).

Finalità della Riabilitazione sono:

- **prevenzione e trattamento** degli esiti iatrogeni
- **valutazione** delle potenzialità residue con mantenimento / miglioramento della qualità di vita; trattamento fisico dei sintomi (dolore, fatigue, etc).
- **recupero** delle funzioni lese e delle autonomie (fonazione, deglutizione, respirazione, deambulazione, minzione, movimento)

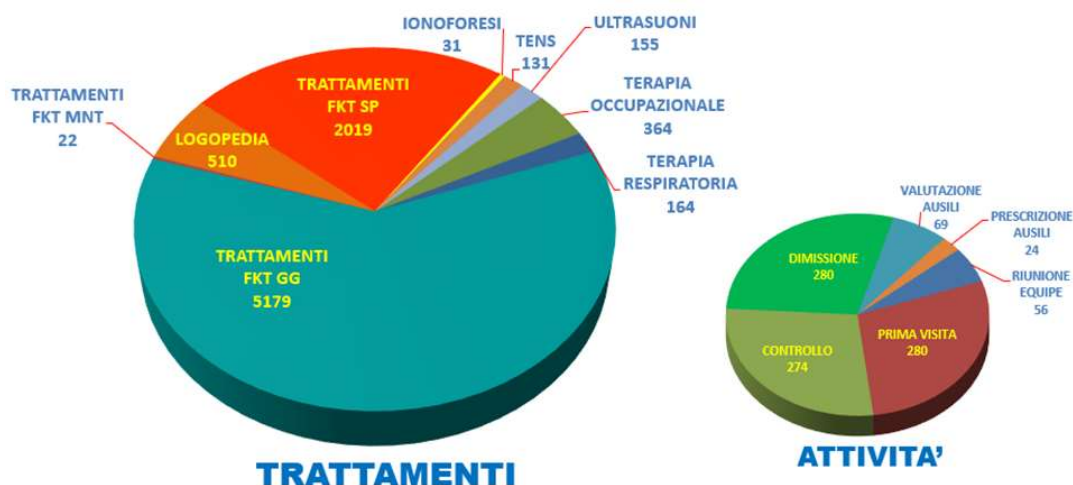


Figura 1 – Trattamenti e attività fisiokinesiterapici presso il Reparto (anno 2019)

Sono stati presi in considerazione pazienti ricoverati e sottoposti a trattamenti riabilitativi e chemioterapici nell'anno 2019, a partire dal febbraio 2020 l'avvento della pandemia da Sars-CoV-2 ha determinato una progressiva diminuzione dei pazienti ricoverati nei reparti di Cure Intermedie presso il Pio Albergo Trivulzio.

E' attualmente in corso un processo di graduali, monitorate e sicure riaperture dei reparti di Cure Intermedie, al fine di garantire ad una più ampia platea di pazienti percorsi di recupero funzionale e di raggiungere il numero di posti letto ai livelli di accreditamento pre-pandemici.

Gestione clinica del Paziente Oncologico

Le *esigenze diagnostiche*, preventivamente soppesate rispetto all'obiettivo, vengono affrontate nella UOS con gli esami routinari, gli accertamenti strumentali ed i successivi controlli su indicazione.

La UOS Turoldo è dotata di locale dedicato alla preparazione di farmaci antitumorali ed è in grado di garantire la continuità terapeutica al paziente ricoverato per Riabilitazione proseguendo il programma chemioterapico intrapreso presso le Strutture Oncologiche di provenienza.

La somministrazione di chemioterapici avviene in una quota selezionata di pazienti ed esclusivamente per il periodo necessario al raggiungimento degli obiettivi riabilitativi.

Si tratta di pazienti fragili, con recente diagnosi di cancro che hanno completato o hanno in corso cicli di chemioterapia presso Strutture Ospedaliere e che, ad esempio, dopo un evento traumatico che determina una frattura accidentale oppure una frattura patologica su metastasi, sono stati sottoposti ad intervento chirurgico con conseguente peggioramento del performance status e perdita

della capacità di proseguire il programma chemioterapico, non essendo i pazienti più in grado di accedere alle Strutture Sanitarie preposte per il trattamento (MAC-DH).

La Riabilitazione motoria diventa fondamentale in questa fase ma non può prescindere dalla **prosecuzione di un programma di trattamento chemioterapico specifico** che ha tempi di sviluppo da settimanali a mensili, per vari mesi.

La UOS Turoldo ha sinora garantito, ove indispensabile ed in pazienti selezionati per bisogni, la contemporanea esecuzione di **RIABILITAZIONE e di CHEMIOTERAPIA** all'interno di una Struttura unica nel suo genere (**Figura 2**).

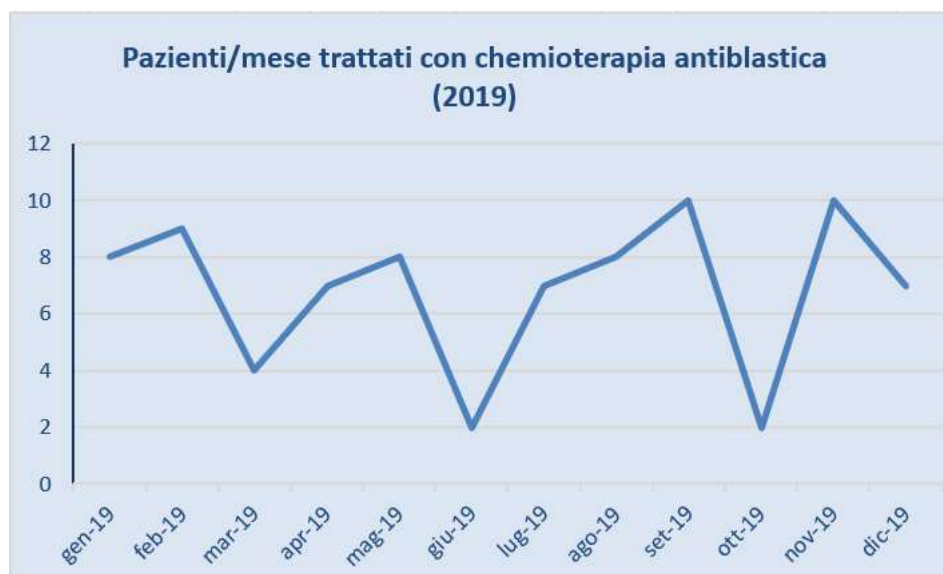


Figura 2. Pazienti trattati con chemioterapia antitumorale (anno 2019)

Accanto ai trattamenti riabilitativi, medici, assistenziali e chemioterapici la UOS garantisce i trattamenti di supporto (es. trasfusioni di derivati del sangue) e palliativi (terapia del dolore e dei sintomi, infusione di difosfonati, medicazioni avanzate di ferite complesse, interventi minimamente invasivi palliativi).

La UOS di Riabilitazione neuromotoria ad indirizzo Oncologico D.M. Turoldo è divenuta negli anni punto di riferimento per molte Oncologie di Ospedali milanesi con cui condivide quotidianamente la definizione di progetti terapeutici per pazienti geriatrici con gravi disabilità, spesso accompagnate da profonde problematiche sociali e che necessitano di proseguire trattamenti combinati (Riabilitazione e Chemioterapia) in ambiente protetto.

La preparazione, manipolazione e somministrazione dei farmaci antitumorali pone problemi di sicurezza affrontati nel tempo dalla UOS con operatori specificamente formati, è presente un locale dedicato alla manipolazione e preparazione dei farmaci (ove è attiva una cappa a flusso laminare verticale di classe II), sono disponibili gli adeguati DPI, ogni attività è registrata per Operatore e Paziente, l'attività è controllata da una procedura aziendale e suoi allegati (**Figura 3**).

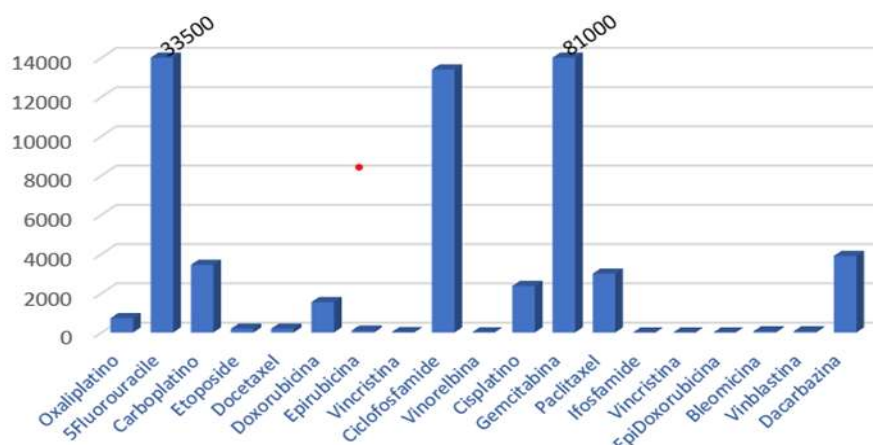


Figura 3. Farmaci chemioterapici e loro dosi complessive in milligrammi utilizzati (anno 2019)

L'Equipe

L'equipe è multidisciplinare e si avvale della collaborazione tra diverse figure professionali :

Oncologo, Geriatra, Internista, Fisiatra, Fisioterapisti, Dietologo, Dietisti, Neurologo, Psicologo, Assistente Sociale, Coordinatore infermieristico, Infermieri, Operatori Sociosanitari.

La UOS collabora con le varie diramazioni aziendali in un approccio medico e riabilitativo multidisciplinare (Dietologia, Logopedia, UO Psicologia, Terapia Occupazionale, Fisioterapia Respiratoria, Farmacia Aziendale etc).

DOMANDA

Il bacino di riferimento per i ricoveri nella nostra Unità è rappresentato dai reparti di Oncologia, Medicina, Chirurgia, Ortopedia delle ASST milanesi e lombarde e di Strutture private convenzionate ove, durante la degenza, vengono sottoposti ad interventi chirurgici oncologici, stadiazione, avvio di programmi chemioterapici endovena o per via orale.

I ristretti tempi di degenza non consentono il recupero funzionale dei pazienti, quindi il rientro a domicilio e l'accesso in DH/Mac per chemioterapia.

In alcuni casi l'età geriatrica (**Figura 4**) con la fragilità connessa, l'isolamento sociale e l'assenza di caregiver rendono l'accesso a questo setting pressoché impossibile.

Gli Ospedali, di contro, non possono prolungare costose degenze per sostenere cicli di chemioterapia in ambito protetto (**Figura 5**).

I pazienti non dimissibili per il domicilio vengono inseriti con i propri nominativi entro il portale della Centrale Unica Regionale di Dimissioni Post-Ospedaliera.

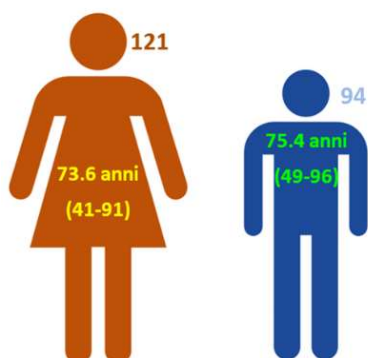


Figura 4. Ricoveri per sesso, età (2019)

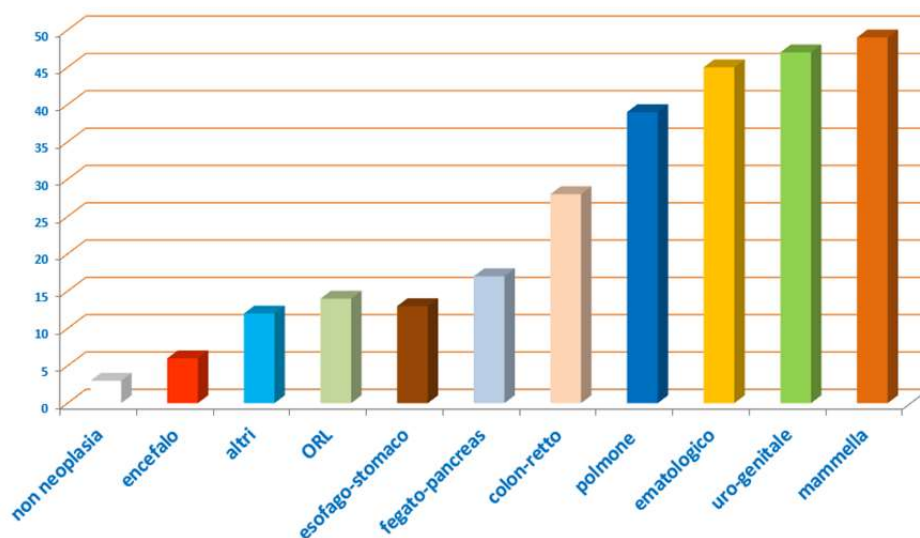


Figura 5 Patologie dei Pazienti ricoverati (anno 2019)

CRITICITA' RILEVATE NELL'ATTIVITA' DELLA UOS –RIABILITAZIONE ONCOLOGICA

Pur garantendo la prosecuzione o l'avvio di terapie oncologiche specifiche, la nostra Unità Operativa inserita in ambito riabilitativo, deve sottostare ad un sistema di remunerazione regionale (DRG riabilitativo) che attualmente ci permette unicamente la presa in carico di pazienti che hanno necessità di chemioterapici, in mono o polichemioterapia, con costi contenuti e quindi sostenibili. Questo comporta la non idoneità al nostro ricovero per una quota di pazienti sempre maggiore, considerando che i nuovi farmaci innovativi ad alto costo stanno diventando lo standard anche per i pazienti geriatrici fit che rappresentano una quota considerevole della nostra Utenza.

SVILUPPI DELL'ATTIVITA' CLINICO-ASSISTENZIALE

Ipotesi di sviluppo strategico ed operativo della nostra UDO -Riabilitazione Oncologica Cure Intermedie -Pio Albergo Trivulzio -Milano

Piano di azioni

Revisione PDTA -DRG

La nostra Unità Operativa ricovera pazienti oncologici che oltre ad uno specializzato percorso di riabilitazione oncologica volto al recupero funzionale, necessitano di terapie mediche oncologiche specifiche inquadrabili all'interno di un Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA).

Lo sviluppo dell'attività clinica prevede anche un'azione di **revisione ed implementazione dei PDTA** oncologici affinché vi sia il riconoscimento della Riabilitazione Oncologica globale affiancata a trattamenti chemioterapici ad alto costo anche nell'ambito delle Cure Intermedie.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) rappresenta uno strumento di crescita nel Servizio Sanitario Nazionale in termini di risorse investite e di servizi e prestazioni sanitarie offerte ai cittadini: è l'insieme delle attività erogate per rispondere alla domanda del paziente dalla fase della diagnosi a quella di risoluzione del problema di salute sino al fine vita.

L'obiettivo di un PDTA è quindi quello di incrementare la qualità delle cure attraverso un continuum dell'assistenza che consideri tutte le tappe del processo di cura, permettendo il superamento del concetto delle singole prestazioni con una maggiore aderenza alle cure aumentando la soddisfazione dell'utenza garantendo anche una corretta allocazione delle risorse.

Tra gli elementi ed i criteri metodologici comuni alla base del processo di costruzione di un PDTA c'è la costruzione di un gruppo multidisciplinare e multiprofessionale (GMD), ovvero un gruppo di lavoro costruito ad hoc per sviluppare il PDTA identificato.

Il progetto prevede la costituzione di un sistema di valutazione del contributo che ogni specifico servizio fornito dalla struttura sanitaria apporta al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) in cui il paziente viene collocato e seguito.

Ogni PDTA sarà nella nostra ottica la composizione di diversi passaggi costituiti ognuno da una prestazione che andrà valutata e remunerata in funzione del mix di fattori che danno vita alla prestazione stessa: lavoro, dispositivi medici e farmaci somministrati all'interno dell'ospedale; farmaci e dispositivi utilizzati a valle della dimissione dall'Ospedale, ad esempio in un setting riabilitativo post-ospedaliero, quali step ulteriori del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale.

Un simile sistema di valutazione esiste già per le prestazioni ospedaliere e fa riferimento al sistema dei DRG – diagnosis-related group ovvero raggruppamenti omogenei di diagnosi – con il quale i pazienti dimessi dall'ospedale sono classificati in gruppi omogenei per assorbimento di risorse impegnate.

La Nostra Azienda, con Regione Lombardia, sta mettendo a punto una revisione significativa del sistema DRG basata sulla costruzione di un sistema di dati e di metriche condivise che consenta una valutazione economica corretta ed evolutiva di ogni DRG, comprensiva dell'apporto terapeutico del **farmaco** al suo interno, si tratta di arrivare a definire DRG omogenei basati sulle migliori pratiche mediche disponibili.

Per quanto riguarda il finanziamento addizionale degli ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) ad alto costo, la singola Regione, che ha le proprie tariffe per DRG, può finanziare pagamenti aggiuntivi rispetto ai DRG valutando le richieste provenienti a questo scopo dalle Direzioni Ospedaliere.

Da rilevare peraltro che dal 2015 sono stati introdotti due fondi nazionali per sostenere il finanziamento addizionale di farmaci innovativi ad alto costo, in particolare un fondo per la cura di patologie non oncologiche (500 milioni per anno dal 2015, fino al 2019 prevalentemente per la cura dell'epatite C) e un fondo per le terapie oncologiche (dal 2017, con una dotazione di 500 milioni per anno).

Attivazione FILE F per ottenere la rimborsabilità di farmaci oncologici ad alto costo

File F: strumento per la rendicontazione di farmaci.

Alla fine del 1996, era sorta la necessità di gestire a livello domiciliare farmaci il cui utilizzo era fino ad allora riservato agli ospedali: Alfa Kappa® per l'insufficienza renale cronica, Betaferon® per la Sclerosi Multipla e Crixivan® per l'Hiv, per questo motivo venne quindi individuata da Regione Lombardia una modalità di rimborso alternativa, denominata File F.

Inizialmente utilizzato come strumento di compensazione interregionale dei farmaci somministrati in regime di assistenza diversa dal ricovero (normato dal Testo Unico per la compensazione della mobilità sanitaria), il File F è diventato presto uno strumento per la rendicontazione di farmaci forniti dalle strutture ospedaliere a pazienti non ricoverati per l'utilizzo ambulatoriale e domiciliare sia intra che extra regione.

In sostanza il File F è un documento amministrativo che si presenta nella forma di tracciato informatico, per la rendicontazione di farmaci ad alto costo somministrati in ospedale in regime ambulatoriale o distribuiti per terapie domiciliari.

Regione Lombardia in particolare ha puntato molto sul File F come elemento di un sistema avanzato di management sanitario regionale, che vedeva nel File F di fatto anche uno strumento di programmazione e di controllo del budget della spesa farmaceutica; questo sulla base di una distinzione netta fra ASL (oggi ATS) in qualità di soggetto richiedente o acquirente della terapia farmacologica con funzioni di controllo e monitoraggio, e Aziende Ospedaliere (oggi ASST) in veste di soggetto erogatore della terapia stessa.

Nel 2007 a questo proposito viene introdotto un tetto massimo di incremento (fissato ex ante) della spesa annuale rendicontata in File F per cittadini lombardi per ogni Azienda Ospedaliera e ASL e nel 2011 si passa dal tetto per struttura ad un tetto di sistema il cui eventuale superamento viene ripartito tra i soggetti erogatori.

In altre regioni il modello è stato applicato in modo diverso, ad esempio inglobando i farmaci di File F nel gruppo della distribuzione diretta.

Fra le altre differenze regionali possiamo citare ad esempio che Regione Lombardia esclude dal File F i farmaci di fascia C (farmaci a carico del paziente) e quelli di fascia CNN (Non Negoziati, in base al decreto Balduzzi del 2012).

In questo caso sono possibili eccezioni definite di volta in volta da AIFA gestite nella tipologia 3 del File F – legge 648/96, art. 1, comma 4 -, in quanto si tratta di richiedere al Sistema Sanitario il rimborso di farmaci che sostanzialmente non hanno ancora terminato la negoziazione del prezzo o in altri casi la fase sperimentale.

Negli anni il File F è sicuramente diventato anche uno strumento di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva a tale proposito, a partire dal 2006 AIFA ha previsto per i farmaci onco-ematologici ad alto costo dei registri di monitoraggio da compilare sul portale stesso dell'AIFA che hanno rappresentato uno strumento avanzato di governo dell'appropriatezza prescrittiva e di controllo della spesa farmaceutica. La parte relativa all'eleggibilità del paziente, la prescrizione della terapia e i follow up devono essere compilati dal clinico prescrittore; l'erogazione spetta al farmacista. Nel corso degli anni il monitoraggio AIFA è stato esteso a farmaci innovativi anche di altre patologie.

Tipologie di File F

La classificazione avviene secondo vari criteri, non solo per tipo di farmaco, ma anche per paziente, patologia o prestazione sanitaria. Delle venti tipologie esistenti, ne esaminiamo alcune. Per esempio, **la tipologia 8** individua i pazienti STP ovvero Stranieri Temporaneamente Presenti: vanno inseriti in questa tipologia tutti i farmaci dispensati o somministrati a livello ambulatoriale a cittadini stranieri con codice STP utilizzati per le cure urgenti, anche se rientrerebbero in altre tipologie.

La tipologia 1 riguarda i farmaci innovativi di fascia H in compresse o da somministrare per via sottocutanea, che richiedono una somministrazione continua per trattamenti prolungati al domicilio del paziente.

La tipologia 2 riguarda i farmaci di fascia A o H somministrati in regime ambulatoriale. In questa tipologia rientrano molte terapie oncologiche per via endovenosa; alcuni ospedali hanno scelto di mantenere questa terapia in regime ambulatoriale mentre altre strutture hanno preferito, per le terapie onco-ematologiche ad alto costo individuate specificatamente dalla Regione, utilizzare **la tipologia 5** che prevede la somministrazione in regime MAC01 (corrispondente all'ex day hospital oncologico con DRG 410-J).

La gestione del File F è di tipo informatico: anche se il dato si genera in formato cartaceo, deve poi essere inserito a sistema secondo un tracciato ben definito in modo da trasmettere tali dati alla Regione.

Il File F è un percorso amministrativo e non contiene dati clinici, ma essendo attivo ormai da vent'anni, rappresenta pur sempre una fonte di dati infinita perché ogni confezione di farmaco è tracciata relativamente al paziente che l'ha utilizzata, se dunque viene messo in relazione con altri dati, per esempio quelli delle prestazioni ambulatoriali, apre sicuramente notevoli possibilità di analisi e controllo.

Come già evidenziato, è però un errore considerarlo solo un processo amministrativo, in quanto negli anni il File F è diventato sicuramente uno strumento di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva, infatti, il rimborso di farmaci ad alto costo può essere richiesto solo se rispetta le condizioni di monitoraggio e a fronte di una appropriatezza certa.

Il File F esclude dalla rimborsabilità i farmaci che siano utilizzati al di fuori delle loro condizioni di appropriatezza prescrittiva (scheda tecnica, piano terapeutico, nota AIFA, registro monitoraggio AIFA, legge 648/96): dunque ammette solo il farmaco "in label" e non quello "off label".

Attivazione MAC oncologica (Macroattività ambulatoriale) Riabilitazione Oncologica -PAT

La Regione Lombardia è stata la prima regione nel 2006 a prevedere un day hospital oncologico con tariffa abbattuta del 90% ma con il rimborso extra in File F dei farmaci ad alto costo definiti su specifica lista via via aggiornata.

Nel 2012 questi day hospital sono stati sostituiti dalle MAC (Macro Attività Ambulatoriale).

Nel 2006 era sorto infatti un problema relativo alle terapie oncologiche: alcune strutture le rendicontavano come prestazioni ambulatoriali, mentre altre aziende ospedaliere ritenevano fosse più appropriato un trattamento in day hospital.

Quando però hanno cominciato ad essere registrati farmaci oncologici innovativi – nomi come Avastin® e Alimta® – il DRG del day hospital oncologico, con soli 450 euro, non copriva assolutamente il costo del farmaco. È stato così messo a punto il day hospital oncologico 410J

– rispetto al classico 410I – con tariffa abbattuta del 90% e possibilità di richiedere il rimborso dei farmaci oncologici in file F, ad eccezione della terapia ancillare.

L'evoluzione di tutto questo per la regione Lombardia è stata poi la definizione dei Mac, nel 2012, che hanno mantenuto la stessa struttura. Un esempio di questo è il Mac 01, oncologico, nel quale è possibile richiedere il rimborso del farmaco inserendolo in tipologia 5 del file F.

Regione Lombardia ha istituito la MAC, ovvero Macroattività Ambulatoriale Complessa, le cui attività rappresentano una modalità organizzativa di prestazioni terapeutiche e diagnostiche complesse, dove diversi specialisti devono interagire in maniera coordinata.

Questo modello organizzativo riguarda attività fino a ieri erogate in Day Hospital e/o in degenza ordinaria e che però non sostituisce il regime ambulatoriale classico dove si effettuano singole prestazioni in un contesto non complesso.

Le attività della MAC non sono di tipo chirurgico, possono essere prescritte solamente dagli specialisti della struttura in cui vengono effettuate.

La MAC pertanto consente l'erogazione di prestazioni di carattere diagnostico, terapeutico e riabilitativo che non comportino la necessità del ricovero ordinario e che per loro natura o complessità di esecuzione richiedano che sia garantito un regime di assistenza medica ed infermieristica continua, non attuabile in ambiente ambulatoriale.

La MAC è uno strumento innovativo e flessibile che consente di rispondere a molteplici esigenze del paziente.

I diversi percorsi MAC, nell'ambito del dipartimento medico, possono essere sintetizzati e raggruppati secondo le seguenti indicazioni:

- paziente oncologico in trattamento chemioterapico
- pazienti che necessitano di manovre diagnostiche complesse
- pazienti che necessitano di terapie di supporto
- trattamento dei pazienti con patologie acute e croniche/riacutizzate

RISULTATI ATTESI

L'utilizzo dello strumento FILE F e l'attivazione della MAC consentirà di razionalizzare il percorso del paziente oncologico superando il Day Hospital come sede istituzionale del trattamento chemioterapico grazie ai progressi terapeutici ed organizzativi effettuati nel settore e ricollocandoli in un ambito attualmente più appropriato quale quello ambulatoriale in cui possono essere erogate prestazioni complesse sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico, chemioterapie e terapie di supporto, di tipo specialistico e polispecialistico.

- Miglioramento dell'appropriatezza delle prestazioni sanitarie.
- Rispondere ai bisogni di salute e cura dei pazienti che attualmente non presentano i criteri, in base a valutazioni di gravità, per un trattamento in regime di ricovero ospedaliero ma che necessitano però di un setting ospedaliero dove ricevere diagnosi e cure complesse.
- Attivare e rafforzare una "rete di patologia Aziendale" ed una "rete di servizi" in particolare in campo oncologico.
- Migliorare l'umanizzazione e la continuità delle cure.
- Promuovere l'eccellenza e la possibilità di effettuare ricerca clinica utilizzando database comuni.
- Possibilità anche per pazienti oncologici con terapia già avviate di accedere al nostro setting di Riabilitazione Oncologica senza sospendere terapie innovative ad alto costo.
- Incremento numero di ricoveri per chemioterapia
- Sviluppo di competenze specifiche in ambito oncologico
- Formazione costante dei collaboratori.
- Progetti di integrazione aziendali e interaziendali

ASPETTI ECONOMICI

Il progetto descritto può essere definito ad isorisorse.

La possibilità di revisione dei DRG in ambito riabilitativo nello specifico setting di Cure intermedie - Riabilitazione Oncologica permetterà di ammortizzare i costi dei farmaci oncologici innovativi.

Definiti in Italia ROD (Raggruppamenti Omogenei di Diagnosi) rappresentano un sistema di classificazione dell'attività di ricovero per acuti che porta alla individuazione di categorie finali di pazienti, clinicamente significative e omogenee rispetto alla quantità di risorse assorbite (sistema isorisorse).

L'equipe multidisciplinare attuale dell'Unità Operativa consta di personale numericamente idoneo anche a una modifica non della tipologia di paziente ricoverato ma della terapia antitumorale specifica necessaria a questi pazienti.

L'Equipe consta di 3 medici esperti in chemioterapia, 11 infermieri professionali, 21 operatori socio-sanitari periodicamente sottoposti a corsi di formazione in tema di manipolazione di farmaci antitumorali.

Dal punto di vista strutturale L'Unità Operativa è già dotata di cappa a flusso laminare verticale tipo II dedicata alla preparazione dei farmaci secondo procedura aziendale recentemente revisionata.

CONCLUSIONI

Le Cure Intermedie rappresentano una cerniera tra la rete d'offerta ospedaliera ed il territorio; si tratta di unità di degenza a prevalenza sanitaria in grado di supportare la fase di deospedalizzazione mirando al recupero delle persone a seguito di esiti invalidanti di varie patologie neuromotorie, respiratorie, cardiologiche, oncologiche, demenze.

In Oncologia il trattamento di riattivazione e recupero funzionale deve seguire specifici criteri che tengano conto dello stato di avanzamento del quadro morboso di fondo e delle possibilità di sopravvivenza.

Il significato di questo intervento riabilitativo assume sempre maggior rilievo in considerazione del crescente numero di malati oncologici che sopravvivono a lungo e addirittura guariscono seppur in certi casi con esiti invalidanti.

La Riabilitazione Motoria diventa fondamentale in questa fase della malattia ma non può prescindere dalla **prosecuzione di un programma di trattamento chemioterapico specifico** che ha tempi di sviluppo da settimanali a mensili, per vari mesi.

La UOS Turoldo ha sinora garantito, ove indispensabile ed in pazienti selezionati per bisogni, la contemporanea esecuzione di **RIABILITAZIONE e di CHEMIOTERAPIA** all'interno di una Struttura unica nel suo genere.

L'Evoluzione in atto in ambito oncologico impone di impostare gli sviluppi e gli obiettivi più rilevanti e strategici del mandato dirigenziale 2022-2024 considerando i farmaci oncologici innovativi un'opportunità inquadrabile come sfida per il prossimo futuro.

Il presente Progetto Work prevede lo sviluppo dell'attività clinica comprendente anche un'azione di **revisione ed implementazione dei PDTA** oncologici affinché vi sia il riconoscimento della Riabilitazione Oncologica globale affiancata a trattamenti **chemioterapici ad alto costo** anche nell'ambito delle Cure Intermedie, con una contemporanea revisione del sistema di rendicontazione tramite DRG al momento esclusivamente di tipo riabilitativo.

RIFERIMENTI NORMATIVI

1. Dgr 3383 del 10/04/2015 in merito a “Prima Applicazione di profili e requisiti sperimentali della unità di offerta sociosanitaria Cure Intermedie” Regione Lombardia;
2. L.R. 13/02/2003 n. 1 Titolo II, in merito a "Riordino della disciplina delle Istituzioni Pubbliche di Assistenza e Beneficenza operanti in Lombardia" e successive modifiche e integrazioni
3. Regolamento Regionale 04/06/2003 n. 11 : Regolamento di attuazione della legge regionale 13 febbraio 2003
4. Legge 648/96, in materia di misure per il contenimento della spesa farmaceutica, art. 1, comma 4;
5. Testo Unico per la compensazione della mobilità sanitaria, Conferenza Regioni Doc 05.05.11;
6. Legge Regionale 12 marzo 2008, N. n. 3 Governo della rete degli interventi e dei servizi alla persona in ambito sociale e sociosanitario;
7. Legge Regionale 30 dicembre 2009 n. 33 “Testo unico delle leggi regionali in materia di sanità”
8. Accordo Stato Regioni del 10 febbraio 2011 “Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n . 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, sul documento concernente "Piano d'indirizzo per la riabilitazione"”;

BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del cancro in Italia. AIOM 2021
2. Libro Bianco dell'Oncologia Italiana del 2021 XI Edizione
3. L'uso dei farmaci in Italia-Rapporto Nazionale_Anno 2017. AIFA 2018
4. F.Pamolli, M. Riccaboni, N.C. Salerno."I farmaci oncologici in Italia:innovazione e sostenibilità economica". CeRM, 2012
5. Noa Gordon, Salomon M. Stemmer, Dan Greenberg and Daniel A. Goldstein: Trajectories of injectable Cancer Drug Costs After Launch in the Unites States. *Journal of Clinical Oncology* 36: 319-325, 2018
6. Capri S., Levaggi R. (2010) "Shifting the Risk in Pricing and Reimbursement Schemes: A New Model of Risk-Sharing Agreements for Innovative Drugs", *Liuc Papers* n. 234, Serie Economia e Impresa 63, luglio 2010. 8. Dal Maso L, Panato C, Guzzinati S, et al.
7. AIRTUM Working group. Prognosis and cure of long-term cancer survivors: A population-based estimation. *Cancer Med.* 2019;8(9):4497-4507.
8. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia: rapporto 2014. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6) 6 suppl.1.
9. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2016. Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev.* 2017; 41(2 Suppl 1):1-244.
10. 8. Dal Maso L, Panato C, Guzzinati S, et al. AIRTUM Working group. Prognosis and cure of long-term cancer survivors: A population-based estimation. *Cancer Med.* 2019;8(9):4497-4507.
11. Buzzoni C, Crocetti E, Guzzinati S, Dal Maso L, Francisci S; AIRTUM Working Group. Cancer incidence and mortality trends from 2003 to 2014 in Italy. *Tumori.* 2019;105(2):121-137.
12. Castorino N., Sichetti D., Corrado D., Belfiglio M., Romero M., Orsini A., Melena S. (2010) Appropriatelyzza d'uso dei farmaci innovativi in oncologia: Esperienza della Regione Abruzzo, in Istituto Superiore di Sanità, XIX Seminario Nazionale: La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia, Istituto Superiore di Sanità, Roma, 13- dicembre 2010.
13. Coleman M.P. (2006) "New Drugs and Survival: does the Karolinska Report Make Sense?", *Cancer World*, September- October, 26-29.
14. Coleman M.P. (2007) "Not Credible: A Subversion of Science by the Pharmaceutical Industry. Commentary on A GlobalComparison Regarding Patient Access to Cancer Drugs", *Annals of Oncology*, 18(9): 1433-5.
15. Coleman M.P., Quaresma M., Berrino F., Lutz J.M., De Angelis R., Capocaccia R. et al. (2008), "Cancer Survival in FiveContinents: A Worldwide Population-Based Study (CONCORD)", *The Lancet Oncology*, 9(8): 730-756.
16. Cook J.P., Vernon J.A., Manning R. (2008) Pharmaceutical Risk-Sharing Agreements, *Pharmacoeconomics*, 26(7), 551-556.
17. Cutler D., Deaton A., Lleras-Muney A. (2005), "The Determinants of Mortality", *Journal of Economic Perspectives*, 20(3): 97-120.
18. Danzon P., Wang Y.R., Wang L. (2005), "The Impact of Price Regulation on the Launch Delay of New Drugs: Evidence from 25 Major Markets in the 1990s", *Health Economics*, 14, 269-292.
19. Danzon P.M., Taylor E. (2010) "Drug Pricing and Value in Oncology", *The Oncologist*, 15(suppl 1), 24-31.

20. Mailankody S, Prasad V. Five Years of Cancer Drug Approvals: Innovation, Efficacy, and Costs. *JAMA Oncol*2015; 1(4): 539-40.
21. Khera N. Reporting and grading financial toxicity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*2014; 32(29): 3337-8.
22. Ramsey S, Blough D, Kirchhoff A, et al. Washington State cancer patients found to be at greater risk for bankruptcy than people without a cancer diagnosis. *Health aff*2013; 32(6): 1143-52.
23. Ramsey SD, Bansal A, Fedorenko CR, et al. Financial Insolvency as a Risk Factor for Early Mortality Among Patients With Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*2016; 34(9): 980-6.
24. Chino F, Peppercorn J, Taylor DH, Jr., et al. Self-reported financial burden and satisfaction with care among patients with cancer. *Oncologist*2014; 19(4): 414-20.
25. Lathan CS, Cronin A, Tucker-Seeley R, Zafar SY, Ayanian JZ, Schrag D. Association of Financial Strain With Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malati oncologici 43 Symptom Burden and Quality of Life for Patients With Lung or Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*2016; 34(15): 1732-40.
26. de Souza JA, Yap BJ, Hlubocky FJ, et al. The development of a financial toxicity patient-reported outcome in cancer: The COST measure. *Cancer*2014; 120(20): 3245-53.
27. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*1993; 85(5): 365-76.
28. Perrone F, Jommi C, Di Maio M, et al. The association of financial difficulties with clinical outcomes in cancer patients: secondary analysis of 16 academic prospective clinical trials conducted in Italy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*2016.

