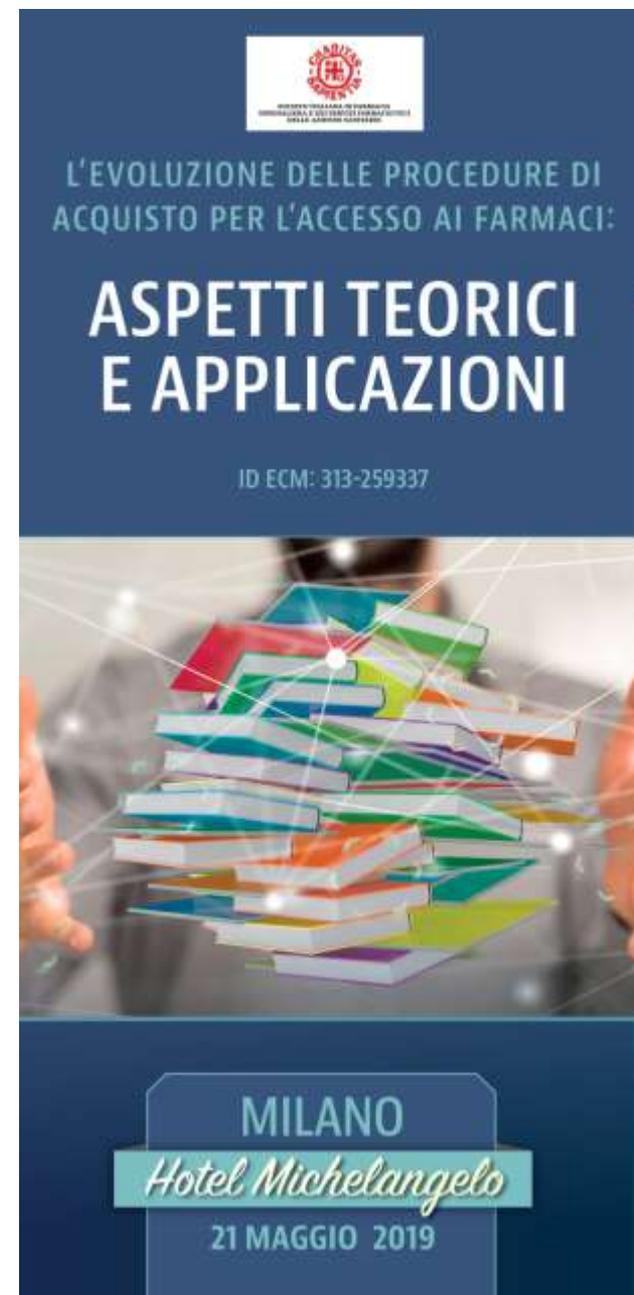


L'accesso ai farmaci oncologici Fondo nazionale farmaci innovativi Early access e Biosimilari

Giordano D. Beretta

**Presidente Eletto AIOM
Oncologia Medica
Humanitas Gavazzeni Bergamo**



Conflitto d'interessi

Ai sensi dell'art. 3.3 del Regolamento applicativo dell'Accordo Stato-Regioni 05.11.2009, dichiaro che negli ultimi due anni ho avuto i seguenti rapporti anche di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

➤ **Partecipazione ad Advisory Board:**

- ❑ Roche
- ❑ Lilly
- ❑ Servier

➤ **Spese per invito a convegni**

- ❑ Roche
- ❑ Servier
- ❑ Celgene
- ❑ Ipsen
- ❑ Sanofi

➤ **Come presidente eletto AIOM ho rapporti con tutte le Industrie Farmaceutiche che operano in Oncologia**



Nuovi farmaci, nuove speranze



IMS, Oncology Report 2015

L'evoluzione delle procedure d'acquisto per l'accesso ai farmaci
Milano 21 maggio 2019

Accesso ai farmaci

- **Uguali diritti per tutti i pazienti alla “migliore cura”**
 - ❑ **Impatto clinico (efficacia, tossicità, qualità di vita)**
 - ❑ **Innovatività**

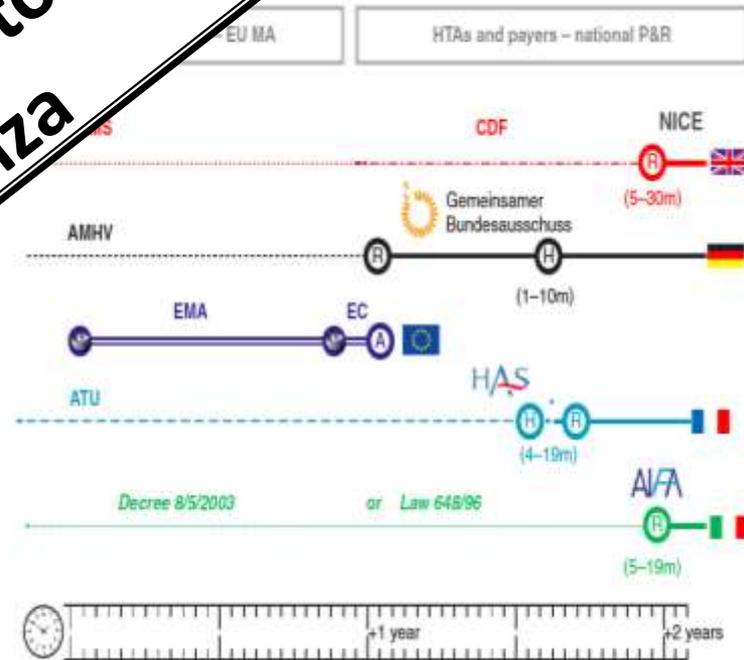
- **Rapporto valore/costo**
 - ❑ **Compatibilità con le risorse**
 - ❑ **Costi e sistemi di rimborso**

- **Tempi di accesso**

Tempo richiesto per l'introduzione in Italia di un farmaco oncologico

- Intervallo tra registrazione EMA e approvazione/rimborsabilità AIFA
- Intervallo tra approvazione AIFA e introduzione
- Intervallo tra rimborsabilità regionale, procedure regionali, procedure per le fasce di popolazione, ecc.

Potenziale elemento di disuguaglianza



Tumori, 96: 1010-1015, 2010

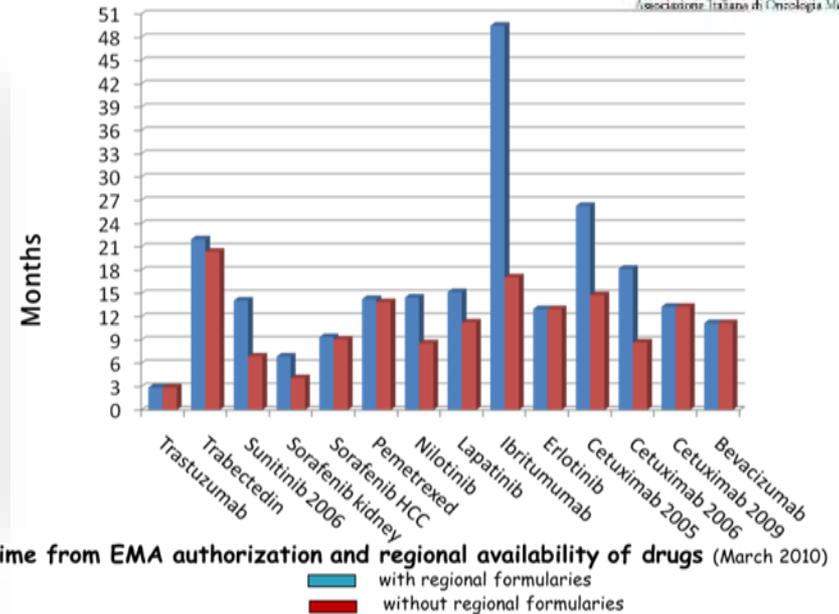
Differences in the availability of new anti-cancer drugs for Italian patients treated in different regions. Results of analysis conducted by the Italian Society of Medical Oncology (AIOM)

Stefania Gori¹, Massimo Di Maio², Carmine Pinto³, Oscar Alabiso⁴, Editta Baldini⁵, Giordano Domenico Beretta⁶, Orazio Caffo⁷, Cinzia Caroti⁸, Lucio Crinò¹, Michelino De Laurentiis⁹, Angelo Dinota¹⁰, Francesco Di Vito¹¹, Vittorio Gebbia¹², Lucio Giustini¹³, Claudio Graiff¹⁴, Michele Guida¹⁵, Giorgio Lelli¹⁶, Marco Lombardo¹⁷, Antonio Muggiano¹⁸, Fabio Puglisi¹⁹, Sante Romito²⁰, Luigi Salvagno²¹, Pierosandro Tagliaferri²², Edmondo Terzoli²³, Marco Venturini²⁴ on behalf of AIOM Working Group "Interaction with Regional Sections" (2007-2009)

Tumori, 97: 442-448, 2011

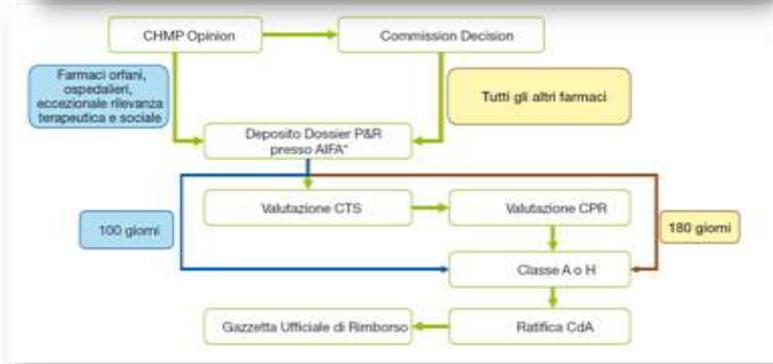
Disparity in the "time to patient access" to new anti-cancer drugs in Italian regions. Results of a survey conducted by the Italian Society of Medical Oncology (AIOM)

Stefania Gori¹, Massimo Di Maio², Carmine Pinto³, Oscar Alabiso⁴, Editta Baldini⁵, Enrico Barbato⁶, Giordano Domenico Beretta⁷, Stefano Bravi⁸, Orazio Caffo⁹, Luciano Canobbio¹⁰, Francesco Carrozza¹¹, Saverio Cinieri¹², Giorgio Cruciani¹³, Angelo Dinota¹⁴, Vittorio Gebbia¹⁵, Lucio Giustini¹⁶, Claudio Graiff¹⁷, Annamaria Molino¹⁸, Antonio Muggiano¹⁹, Giuliano Pandoli²⁰, Fabio Puglisi²¹, Pierosandro Tagliaferri²², Silverio Tomao²³, and Marco Venturini²⁴ on behalf of AIOM Working Group "Interaction with Regional Sections" (2009-2011)



Time from EMA authorization and regional availability of drugs (March 2010)
 Legend:
 Blue bar: with regional formularies
 Red bar: without regional formularies

- Median time from AIFA to patient availability was 1.4 months (range, 0.0-50.5) in regions with drug formularies versus 0.0 months in regions without drugs formularies.
- Moreover, the interval from EMA to patient availability was very long (range, 2.9-65.3) for some drugs in regions with formularies.



7. Avere i nuovi farmaci al momento giusto. Il percorso dei farmaci dall'autorizzazione, alla commercializzazione, alla concreta disponibilità per i pazienti

2015

➤ **Emblematico osservare le ampie variabilità a livello regionale, con forti disparità tra regione e regione, che si estendono da un tempo minimo di movimentazione nella prima regione italiana di 31 giorni ad un tempo massimo nell'ultima regione movimentata di 293 giorni.**

➤ **Un farmaco, dunque, da quando l'Azienda deposita il dossier di autorizzazione e valutazione presso EMA a quando diviene effettivamente disponibile al paziente nella prima regione in cui il farmaco viene movimentato, necessita di un tempo medio di 806 giorni, ovvero 2,2 anni.**

➤ **Tale scenario muta quando viene valutata la movimentazione nell'ultima regione individuata, passando a 1074 giorni, ovvero circa 3 anni.**

TAB. 2 - TEMPI PER L'INSERIMENTO DEI FARMACI ONCOLOGICI NEI PTOI (val. medi, massimo, minimo, differenziali)

	Stima valore medio (*) (giorni)	Minimo (giorni)	Massimo (giorni)	Range variazione (max-min)
Della Gazzetta Ufficiale al PTOI				
Abruzzo	90	0	309	309
Calabria	170	0	685	685
Campania	70	0	453	453
Emilia-Romagna	160	10	2.142	2.132
Lazio	120	0	314	314
Sicilia	90	15	360	345
Toscana	60	0	285	285
Umbria	40	-5	570	575
Media tra regioni (**)	100	0	560	560

<https://www.favo.it/settimo-rapporto.html> (2015)

**Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legisla
Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano**

Rep. Atti n. *197/252* del 18 novembre 2010

Art. 1

Le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano assicurano che da parte degli ospedali siano **immediatamente resi disponibili agli assistiti** anche senza il formale inserimento dei prodotti nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali, i medicinali che, a giudizio della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA, possiedono il requisito della innovatività terapeutica "importante", ovvero innovatività terapeutica "potenziale", individuata **secondo i criteri predefiniti dalla medesima commissione. I farmaci di cui al presente comma,**

fa riferimento all'elenco allegato A, parte integrante del presente accordo.

2. Qualora successivamente l'AIFA autorizzi un farmaco che possa costituire alternativa terapeutica rispetto a quella contenuta nell'elenco di cui al comma precedente, la stessa Agenzia provvederà ad inserirlo in una sezione apposita dell'elenco medesimo. In questo caso, le Regioni sono tenute a garantire la disponibilità di almeno uno tra i farmaci terapeuticamente alternativi contenuti nell'elenco o nella sezione aggiuntiva.
3. Fermo restando il disposto del comma 1, le procedure amministrative per l'inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali dei farmaci aventi i richiamati requisiti di innovatività devono essere concluse entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del provvedimento dell'Agenzia italiana del farmaco.

L'alba del fondo farmaci

- **In Italia, nel 2014, è stato commercializzato il primo di una nuova classe di farmaci antivirali chiamati DAA (Direct acting-antiviral) molto efficaci perché agiscono direttamente contro il virus, bloccandone il processo di replicazione, e producendo in un'altissima percentuale dei casi la guarigione virologica.**
- **Solo per limitarsi al sofosbuvir, il primo farmaco di questa classe, il costo iniziale di un ciclo di trattamento, in regime ospedaliero, nel nostro Paese è stato di circa 41 mila euro.**
- **Negoziazione del prezzo effettuata dall'Agencia Italiana per il Farmaco (AIFA) alla fine del 2014 in relazione ai volumi di farmaco utilizzato**
- **L'elevato costo del primo farmaco innovativo in commercio nel nostro Paese ha delineato una situazione che ha messo a rischio l'equità di accesso alle cure per molti pazienti**
- **il Ministero ha istituito dal 2015 un Fondo per sostenere la spesa dei farmaci per la cura dell'Epatite C di 500 milioni/anno**

L'alba del fondo farmaci



Art. 1

- **Comma 593.** Per gli anni 2015 e 2016 nello stato di previsione del Ministero della salute è istituito un fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi. Il fondo finalizzato al predetto rimborso e' alimentato da:
 - ❑ a) un contributo statale alla diffusione dei predetti medicinali innovativi per 100 milioni di euro per l'anno 2015;
 - ❑ b) una quota delle risorse destinate alla realizzazione di specifici obiettivi del Piano sanitario nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 34, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, pari a 400 milioni di euro per l'anno 2015 e 500 milioni di euro per l'anno 2016.
- **Comma 594.** Le somme del fondo di cui al comma 593 sono versate in favore delle regioni in proporzione alla spesa sostenuta dalle regioni medesime per l'acquisto dei medicinali innovativi di cui al comma 593, secondo le modalita' individuate con apposito decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano.

LEGGE 23 dicembre 2014, n. 190

La proposta AIOM di un Fondo Nazionale per i Farmaci Innovativi in Oncologia

- Fondo unico nazionale – AIFA
- Prodotto da 1 centesimo in più per sigaretta
- Accise sigarette = 12 miliardi di Euro per anno
- Valore stimato ottenibile 720 milioni di Euro per anno
- Farmaci innovativi
 - ❑ Riconosciuto alto livello di innovatività per il setting di patologia neoplastica considerato
 - ❑ Efficacia, tollerabilità, qualità di vita
- Farmaci innovativi registrati EMA e non ancora rimborsati
 - ❑ Riduzione del tempo di accesso ai farmaci
 - ❑ Farmaci innovativi rimborsati
- Utilizzo del Fondo
 - ❑ Uguale accesso ai farmaci in tutte le regioni
 - ❑ Attivazione per farmaco
 - ❑ Fondo AIFA distribuito a fine anno per volume di spesa regionale per i farmaci considerati



Fondo Nazionale per i Farmaci Innovativi
in Oncologia





15 ottobre 2016

APPUNTO

LEGGE DI BILANCIO: NUOVE DISPOSIZIONI

Sintesi delle principali misure

Per il 2017, le previsioni di crescita sono state purtroppo riviste a ribasso rispetto a quelle contenute nel Documento di economia e finanza (DEF) dello scorso aprile.

Nonostante ciò, sono stati previsti dalla nuova legge di bilancio:

- un ulteriore incremento del Fondo Sanitario nazionale;
- una stabilizzazione del Fondo per il finanziamento dei farmaci innovativi;
- l'istituzione di un nuovo Fondo, specifico per i farmaci innovativi oncologici, pari a 500 milioni di euro;
- la creazione di un nuovo Fondo per il finanziamento del Piano Nazionale Vaccini (pari a 186 milioni per il 2017 e a 186 milioni di euro dal 2018);
- il rafforzamento dei criteri per l'applicazione dei piani di rientro aziendali;
- la previsione di nuove assunzioni di medici e infermieri nel Servizio sanitario nazionale.

Di seguito si riportano sinteticamente le misure elencate.

Dal 2010 al 2017; il livello di finanziamento del Fondo Sanitario Nazionale ha subito un incremento positivo di circa il 6%, passando 105,6 miliardi di euro a 113 miliardi, ad oggi previsti per il 2017.

In particolare, tenendo conto del periodo in cui il Dicastero della salute è stato sotto la guida del Ministro Lorenzin (dal 2013 al 2017) il finanziamento del FSN è aumentato di ben 6 miliardi di euro, passando da 107 a 113 miliardi di euro, con un incremento positivo del 5,5%.

Nonostante le previsioni di crescita siano state riviste a ribasso, anche nel 2017 si avrà un ulteriore incremento del Fondo Sanitario nazionale.

Tale trend di crescita, secondo le previsioni, continuerà anche nell'anno 2018.

2. Farmaci innovativi

Il fondo per il finanziamento dei farmaci innovativi, da temporaneo, diviene un fondo strutturale garantendo che ogni anno saranno disponibili ben 300 milioni di euro per l'acquisto di medicinali finalizzati anche alla cura di patologie gravi o fino ad oggi incurabili.

Si rammenta che negli anni 2015 e 2016, con tale Fondo sono stati curati pazienti affetti da Epato C, consentendo nel biennio la potenziale guarigione di circa 50.000 pazienti.

3. Farmaci innovativi oncologici

Viene, per la prima volta, costituito un Fondo specifico per il finanziamento dei farmaci oncologici innovativi, per il quale sono stanziati 500 milioni di euro

LEGGE 11 dicembre 2016, n. 232

Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019.



Art. 1

Risultati differenziali. Norme in materia di entrata e di spesa e di altre disposizioni. Fondi speciali

- **Comma 393. A decorrere dall'anno 2017 una quota del livello del finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale standard cui concorre lo Stato ai sensi del comma 392, pari a 1.000 milioni di euro, e' destinata alle finalita' di cui ai commi 400, 401, 408 e 409.**
- **Comma 400. A decorrere dal 1° gennaio 2017, nello stato di previsione del Ministero della salute e' istituito un Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi, con una dotazione di 500 milioni di euro annui. Tale Fondo e' finanziato rispettivamente per 325 milioni di euro per l'anno 2017, 223 milioni di euro per l'anno 2018, 164 milioni di euro a decorrere dall'anno 2019, mediante utilizzo delle risorse del comma 393 del presente articolo, e per 175 milioni di euro per l'anno 2017, 277 milioni di euro per l'anno 2018, 336 milioni di euro a decorrere dall'anno 2019, mediante utilizzo delle risorse destinate alla realizzazione di specifici obiettivi del Piano sanitario nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 34, della legge 23 dicembre 1996, n. 662.**
- **Comma 401. A decorrere dal 1° gennaio 2017, nello stato di previsione del Ministero della salute e' istituito un Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali oncologici innovativi, con una dotazione di 500 milioni di euro annui, mediante utilizzo delle risorse del comma 393.**

GU n.297 del 21-12-2016- Suppl. Ordinario n. 57

Associazione Italiana di Oncologia Medica

	Maggio			Giugno		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
Maggioranze						
Fondo per il Farmaco	30	30	50	30	30	30
Fondo per il Farmaco	30	30	50	30	30	30

Legislatura 17^a - Dossier n. 155



- **292) Il comma 393 vincola 1.000 milioni delle risorse del fabbisogno sanitario nazionale standard (Fondo sanitario nazionale) alla dotazione finanziaria di quattro Fondi, fra i quali anche quelli in esame e quello per i vaccini di cui al comma 408 e quello per le assunzioni di cui al comma 409.**

- **293) Le risorse destinate alla realizzazione di specifici obiettivi del Piano sanitario nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 34, della legge n. 662 del 1996, fanno comunque parte delle risorse destinate dallo Stato al finanziamento del SSN.**

Art. 1

Risultati differenziali. Norme in materia di entrata e di spesa e altre disposizioni. Fondi speciali

- **Comma 403. Il requisito di innovativita' permane per un periodo massimo di 36 mesi.**
- **Comma 404. I farmaci di cui al comma 402 sono soggetti a monitoraggio dei registri AIFA.**

GU n.297 del 21-12-2016- Suppl. Ordinario n. 57

Sostenibilità e efficacia

- **Il posizionamento di un “nuovo” farmaco e la definizione di “innovativo” nell’ambito delle strategie terapeutiche deve considerare i vantaggi clinici insieme ai costi e la sostenibilità per il SSN**
- **Risulta necessario complementare il rapporto incrementale di costo-efficacia con altri criteri, quali**
 - ❑ **il volume, l’impatto epidemiologico e la rilevanza della patologia (compreso il suo peso sociale)**
 - ❑ **la disponibilità e l’efficacia di alternative terapeutiche**
 - ❑ **la dimensione assoluta del beneficio incrementale**
 - ❑ **la valutazione di impatto sulla spesa globale**

Criteri AIFA innovatività

La CTS ritiene opportuno differenziare i benefici associabili ai due diversi livelli di innovatività:

- **Innovatività terapeutica , alla quale sono associati sia i benefici economici previsti dalla legge che l'inserimento immediato nei Prontuari Regionali; tale riconoscimento ha una validità massima di 36 mesi, fatta salva l'acquisizione di nuove evidenze che ne impongono la rivalutazione.**

- **Innovatività terapeutica condizionata, che comporta unicamente l'inserimento immediato nei Prontuari Regionali e che prevede una rivalutazione obbligatoria in tempi successivi (ad es. 18 mesi, corrispondenti alla metà del periodo di "validità" del riconoscimento) i cui termini saranno stabiliti al momento dell'attribuzione del carattere di innovatività.**

Il modello proposto prevede un approccio multidimensionale, che tenga conto di tre elementi fondamentali:

- **1. il bisogno terapeutico**
 - ❑ 5 livelli: Massimo, Importante, Moderato, Scarso, Assente

- **2. il valore terapeutico aggiunto**
 - ❑ 5 livelli: Massimo, Importante, Moderato, Scarso, Assente

- **3. la qualità delle prove ovvero la robustezza degli studi clinici**
 - ❑ Metodo grade: alta, moderata, bassa, molto bassa

Regione	Innovativi non oncologici		Innovativi oncologici	
	Spesa ^A (€)	Spesa al netto dei <i>payback</i> *	Spesa (€)	Spesa al netto dei <i>payback</i> *
Piemonte	67.756.389	12.228.549	27.573.168	27.573.168
V. d'Aosta	957.368	113.441	567.602	567.602
Lombardia	175.049.311	51.013.294	57.677.432	57.677.432
PA Bolzano	3.303.993	862.394	4.142.696	4.142.696
PA Trento	3.620.706	543.349	2.746.301	2.746.301
Veneto	58.684.975	13.271.976	26.960.378	26.960.378
Friuli VG	12.706.382	5.031.010	11.073.687	11.073.687
Liguria	23.905.708	4.666.216	13.520.511	13.520.511
Emilia R.	64.462.014	6.265.748	37.166.614	37.166.614
Toscana	47.667.935	-2.123.077	34.642.607	34.642.607
Umbria	10.111.451	3.546.660	7.066.417	7.066.417
Marche	14.831.723	2.473.132	12.697.864	12.697.864
Lazio	68.262.322	9.399.837	42.156.394	42.156.394
Abruzzo	12.934.109	3.550.278	9.096.320	9.096.320
Molise	3.497.244	94.041	1.741.361	1.741.361
Campania	131.128.001	4.590.701	42.206.925	42.206.925
Puglia	66.511.052	5.262.350	29.074.904	29.074.904
Basilicata	8.317.386	2.097.593	3.746.988	3.746.988
Calabria	30.860.818	4.033.489	9.117.554	9.117.554
Sicilia	67.116.723	12.573.824	24.880.980	24.880.980
Sardegna	28.675.291	4.217.407	11.389.689	11.389.689
Italia	900.360.903	143.712.210	409.246.391	409.246.391

Rapporto OSMED 2017

Tabella 6.5. Elenco dei farmaci con accesso ai Fondi ai sensi della Legge di Bilancio 2017 (al dicembre 2017)

Innovativi non oncologici	Innovativi oncologici
Sovaldi	Abraxane
Olysio	Perjeta
Kalydeco	Zydelig
Daklinza	Imbruvica
Harvoni	Opdivo
Enviara	Keytruda
Viekirax	
Eplusa	
Zepatier	
Strimvelis	
Spinraza	
Mavret	

Il farmaco Keytruda risulta movimentato a partire dal mese di luglio 2017. Con Determina AIFA del 22 maggio 2017 (GU n.126 del 20/05/2017) le specialità Sovaldi e Harvoni a partire dal 2 giugno 2017 sono riclassificati in fascia C pertanto non contribuiscono alla spesa farmaceutica del SSN; a partire da tale data essi sono inoltre esclusi dal Fondo degli Innovativi. Per quanto riguarda Eplusa, sebbene risultino dai Registri AIFA due pazienti trattati, il farmaco non compare nei dati del flusso degli acquisti delle strutture sanitarie pubbliche, in quanto dispensato da una Struttura Sanitaria Privata Accreditata.

Le Regioni Friuli Venezia Giulia, Valle d'Aosta e Sardegna e le provincie autonome di Bolzano e Trento non aderiscono al Fondo per farmaci innovativi, la Sicilia solo in parte (50%).

^A I dati di Tracciabilità per il farmaco Eplusa sono al netto delle note di credito relative all'accordo p/v vigente.

Il dato della spesa netta per la regione Toscana risulta negativo per effetto di valori dei PB più elevati rispetto ai dati di spesa di Tracciabilità. Tali valori sono in particolare determinati di PB relativi ai farmaci Sovaldi e Harvoni con competenza precedente all'anno 2017.

Interventi a breve termine per la sostenibilità

- **Fondo per i farmaci innovativi in Oncologia**
 - ❑ 500 milioni di euro per il 2017
 - ❑ Riconosciuto alto livello di innovatività per bisogno terapeutico, efficacia, tollerabilità e qualità di vita
 - ❑ Definizione criteri innovatività (AIFA 31 marzo 2017)

- **Utilizzo del Fondo**
 - ❑ Inserimento nel Fondo per classe/farmaco sulla base della definizione di “alta innovatività” secondo i criteri AIFA
 - ❑ Fondo AIFA con accesso a fine anno per volume di spesa regionale per i farmaci considerati

Attenzione



L'evoluzione delle procedure d'acquisto per l'accesso ai farmaci
Milano 21 maggio 2019

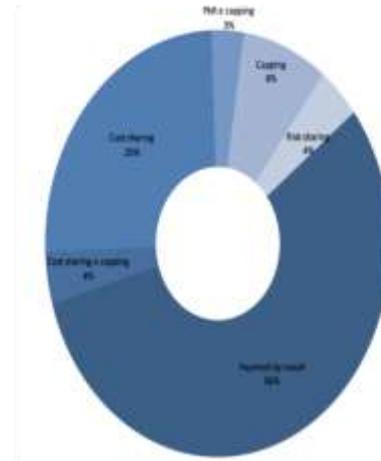
Interventi strutturali per la sostenibilità

- **Strategia e regia unitaria per il controllo dei tumori dalla prevenzione, alla diagnosi, alla cura e alla riabilitazione**
- **Implementazione delle Reti Oncologiche Regionali**
- **Appropriatezza delle prestazioni (diagnostiche e terapeutiche) secondo le linee guida nazionali**
- **Raccomandazioni nazionali per strategie di cura (Conferenza Stato-Regioni)**
- **Selezione dei pazienti sulla base di criteri biologici e clinici**
- **Implementazione e cooperazione pubblico/industria nella ricerca**

Interventi strutturali per la sostenibilità

- **Ottimizzazione della preparazione dei farmaci (“drug day”, UFA centralizzate per aree territoriali)**
- **Gare per acquisto centralizzate su base almeno regionale**
- **Introduzione dei biosimilari di anticorpi monoclonali**
- **Rivalutazione del “costo” dei farmaci già rimborsati sulla base dei dati dei registri AIFA**
- **Implementazione e trasparenza degli accordi prezzo-volume (possibile integrazione con payment by result)**

Tipologia di accordo di condivisione del rischio nel 2015



• 2016
• Accordo prezzo-volume per farmaci oncologici innovativi ad alto costo

Rapporto OsMed 2015




IMPROVING ACCESS TO INNOVATIVE MEDICINES

Opinion by the Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH)

A payment model has to balance all the four elements of the value chain.

Payment systems need to move into a new direction: it is the acquisition of a service that should be paid for (treatment), not a product (pill). Non-linear payment systems, such as bundling, price volume agreements, differentiation across geographies and indications could be a way forward. In addition, multilateral country cooperation, partnerships and dialogue platforms among all relevant stakeholders could promote mutual learning and fuel the development of new models that ensure the equity and sustainability of health care systems.

classical dimensions of HSPA that can be applied to the assessment of primary care (effectiveness, access, etc.) and tailored domains that are specific to primary care;

- (3) specific existing or new indicators for a better understanding of the performance of primary care;

Recommended principles for development of payment models

- The Expert Panel highlights that a single payment model will not be optimal for all situations. It proposes a broad list of principals that should be observed when developing innovative payment models.
 1. **Greater price/cost transparency. This should include the acknowledgement that high cost to payers may or may not have a high underlying cost of R&D. A full chain of value of the product should be understood.**
 2. Several mechanisms should be used to promote innovation. Patents and market exclusivity are not the only way to promote innovation and more incentives should be added. Good methodologies are needed to measure social value of medicinal products as well, this is important in the context of Health Technology Assessment (HTA).
 3. An assessment of exercise of market power should be applied in each price negotiation that exists.
 4. Set better rewards for higher therapeutic value-added, thus directing innovation towards more valued products and achieving better prices for better value.
 5. Payment systems should evolve in the direction of paying for the acquisition of a service instead of payments for pills. Different type of relationship is needed with the provision of service than just purchase of a product.
 6. Exploring non-linear payments and bundling – price/volume arrangements, assessing differentiation across geographies and indications. Differences in healthcare across the countries need to be acknowledged as under some conditions such arrangements can be helpful, but in some instances, can also be harmful.
 7. Create dialogue platforms, involving all the relevant stakeholders in the process.

EARLY ACCESS IN ITALIA

LE REGOLE CHE DEFINISCONO L'**ACCESSO
ANTICIPATO** AI FARMACI ANTICANCRO

OTTOBRE 2018

FASE VALUTATIVA REGIONALE
(NELLE REGIONI DOTATE DI PTR/PTOR)



Early access come è regolato in Italia?

STRUMENTI LEGISLATIVI PER:

Accesso e prescrizione di farmaci approvati da EMA ma in fase di negoziazione a carico del SSN

Requisito	A CARICO SSN			A CARICO AZIENDA PRODUTTRICE	
	Legge 648/96	Legge 326/2003	Legge 94/98	D.M. 7/9/2017	Cnn
Mancanza di valida alternativa terapeutica	Si	Non esplicitato	Si	Si	No
Consenso informato del paziente	Si	Non esplicitato	Si	Si	No
Documentazione scientifica a supporto	Publicazioni scientifiche, studi clinici Fase I e II qualità e sicurezza medicinale, sperimentazioni cliniche in corso	Relazione clinica del paziente	Almeno risultati studi di fase II, positivamente conclusi	Publicazioni scientifiche, studi clinici Fase I e II qualità e sicurezza medicinale, sperimentazioni cliniche in corso	No
Assunzione di responsabilità del medico	Si	Non esplicitato	Si	Si	No
Tipo di richiesta	Per indicazione	Nominale	Nominale	Per indicazione o nominale	No
Contribuente al costo della terapia	AIFA e REGIONI	SSN	Cittadino, tranne caso di ricovero	Casa farmaceutica	

LEGGE 648/1996

Questa legge prevede la possibilità di erogare a carico del Servizio Sanitario Nazionale farmaci in due casi e con specifiche caratteristiche:

- 1. Casi in cui non siano disponibili alternative terapeutiche valide**
 - medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale
 - medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica
 - medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata

- 2. Casi in cui siano disponibili alternative terapeutiche valide (Art. 3 Legge 79/2014)**
 - medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza

La dispensazione di questi farmaci viene effettuata da strutture prescrittrici o da ASL.

I servizi di Farmacia hanno il compito ogni tre mesi di inviare all'assessorato un resoconto, oltre che sulla spesa effettuata, anche su tutti i dettagli specifici per ogni singolo paziente al fine di monitorare il farmaco; questo documento successivamente viene inviato ad AIFA.

Una volta che un farmaco è stato inserito nell'elenco della 648, può essere prescritto a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per tutte le persone che sul territorio nazionale siano affette da quella particolare patologia individuata nel provvedimento.

Legge 648/1996

- **Per presentare una richiesta di inserimento di un farmaco nella lista 648 il medico deve fornire all'AIFA:**
 - ❑ **Relazione di carattere scientifico sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica**
 - ❑ **Razionale e dati clinici (studi di fase I e II) a supporto del trattamento proposto**
 - ❑ **Descrizione del piano terapeutico proposto (dosaggio, durata della terapia, criteri di inclusione ed esclusione)**
 - ❑ **Stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento sul territorio nazionale**
 - ❑ **Stima di spesa per il trattamento proposto**
 - ❑ **Informazioni su sperimentazioni cliniche ancora in corso (per indicazione proposta)**

FONDO AIFA 5% istituito con la LEGGE 326/2003

- Il fondo AIFA 5% rappresenta un fondo nazionale istituito dalla legge n.326 del 2003 per l'impiego, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.
- A seguito dell'istituzione di questo fondo, da parte di AIFA, le aziende farmaceutiche sono tenute a versare un contributo pari al 5% del proprio fatturato annuo, al netto delle spese del personale addetto.
- Il 50% della somma versata viene poi stanziato da AIFA per la costituzione del fondo nazionale.



18. Entro la medesima data di cui al comma 17, le aziende farmaceutiche versano, sul suddetto fondo istituito presso l'Agenzia, un contributo pari al 5 per cento delle spese autocertificate al netto delle spese per il personale addetto.

19. Le risorse confluite nel fondo di cui al comma 18 sono destinate dall'Agenzia:
a) per il 50 per cento, alla costituzione di un fondo nazionale per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie;
b) per il rimanente 50 per cento:

- all'istituzione, nell'ambito delle proprie strutture, di un centro di informazione indipendente sui farmaci;
- alla realizzazione, di concerto con le regioni, di un programma di farmacovigilanza attiva tramite strutture individuate dalle regioni, con finalità di consulenza e formazione continua dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, in collaborazione con le organizzazioni di categorie e le società scientifiche pertinenti e le Università;
- alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci ed in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra farmaci, tese a dimostrare il valore terapeutico aggiunto, nonché sui farmaci orfani e salvavita, anche attraverso canali rivolti agli IRCCS, alle università ed alle regioni;
- ad altre attività di informazione sui farmaci, di farmacovigilanza, di ricerca, di formazione e di aggiornamento del personale.

FONDO AIFA 5% istituito con la LEGGE 326/2003

Per la richiesta di accesso al fondo AIFA 5% è necessario inviare elettronicamente:

- Razionale a supporto del trattamento proposto**
- Una breve Relazione clinica del paziente con proposta di piano terapeutico proposto per ciascun paziente (dosaggio, durata della terapia)**
- Letteratura scientifica a supporto**
- Spesa per il trattamento proposto per i pazienti**

Possono accedere terapie indicate per forme rare di tumore, caratterizzate da alterazioni genetiche e con un'incidenza paragonabile alle malattie rare

LEGGE 94/1998

➤ La legge 94/1998 (detta anche “Legge Di Bella”) consente la prescrizione da parte di un medico, sotto la sua esclusiva e diretta responsabilità, di medicinali regolarmente in commercio, per uso al di fuori delle condizioni di registrazione, per un paziente che:

- ❑ Si ritiene non possa essere trattato utilmente con farmaci già approvati per quella indicazione terapeutica o via di somministrazione
- ❑ Abbia dato il suo consenso ad essere trattato

➤ Al fine di somministrare un farmaco “al di fuori” delle indicazioni autorizzate per un uso personalizzato e in casi eccezionali, è necessario che:

- ❑ Il medico prescrivente si assuma la responsabilità della prescrizione
- ❑ Il medico ottenga il consenso informato del paziente che dovrà assumere la terapia
- ❑ L’impiego della terapia prescritta sia noto e conforme a lavori pubblicati su riviste scientificamente accreditate in campo internazionale e con una elevata rilevanza scientifica

DECRETO MINISTERIALE 7 SETTEMBRE 2017 ("Uso compassionevole")

- **Per uso terapeutico di un farmaco sottoposto a sperimentazione clinica (uso compassionevole) si intende la fornitura a titolo gratuito da parte dell'Azienda farmaceutica di:**
 - farmaci non autorizzati soggetti a sperimentazione clinica**
 - medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per indicazioni diverse da quelle autorizzate**
 - medicinali autorizzati in altri Paesi ma non ancora disponibili sul territorio nazionale**

DECRETO MINISTERIALE 7 SETTEMBRE 2017 ("Uso compassionevole")

➤ I farmaci devono:

- ❑ essere già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi di fase III o II (o fase I per malattie rare e tumori rari)
- ❑ avere dati disponibili sulle sperimentazioni sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità
- ❑ essere provvisti di Certificazione di produzione secondo le norme di buona fabbricazione (GMP)

➤ La richiesta è presentata:

- ❑ dal medico per il singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici, per uso nominale o nell'ambito di programmi di uso terapeutico
- ❑ da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici
- ❑ dal medico o da gruppi collaborativi per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di tollerabilità, sicurezza ed efficacia tali da configurare un'indicazione di continuità terapeutica, anche a conclusione della sperimentazione clinica

La richiesta deve essere sottoposta previamente alla valutazione del competente Comitato Etico che trasmette digitalmente il proprio parere all'AIFA (anche mediante procedura d'urgenza).

Classificazione Non Negoziata (CNN)

- **permette alle aziende farmaceutiche di commercializzare un farmaco nel territorio italiano autorizzato con procedura centralizzata prima di avere negoziato il prezzo presso AIFA.**
- **Questa classe è disponibile per i farmaci autorizzati da EMA, nel caso di procedure centralizzate, e in attesa della valutazione ai fini della rimborsabilità da parte di AIFA.**
- **nei fatti lo strumento legislativo si è invece tradotto in un ulteriore ostacolo alla disponibilità di molti prodotti perché, non essendone in questa specifica condizione possibile l'ottenimento del relativo rimborso, le aziende Sanitarie tendono a non autorizzarne l'acquisizione con difformità di atteggiamenti sul territorio nazionale e diseguità di accesso alle cure ai cittadini.**

Mezzi per controllare i costi

- **Posto che i costi della sanità NON sono solo i costi farmacologici (4% della spesa sanitaria)**
 - ❑ Quanti esami diagnostici di scarsa utilità vengono effettuati solo per «medicina difensiva»?
 - ❑ Quanto la crescita dell'offerta ha comportato una smisurata crescita della domanda, spesso non giustificata?
 - ❑ Quanto costano le protesi ortopediche? E le valvole cardiache? E gli interventi chirurgici non appropriati?
 - ❑ Quanto costa l'apparato burocratico posto in essere allo scopo di controllare l'appropriatezza?

- **Posto che la spesa farmaceutica non è solo quella oncologica e che spesso ci sono spese che non consideriamo**
 - ❑ quanto costano le statine per prevenire la dislipidemia in soggetti ultraottantenni?
 - ❑ quanti pazienti con malattia oncologica metastatica proseguono comunque le statine perché il colesterolo va tenuto sotto controllo?

- **Possono i farmaci equivalenti ed i biosimilari aiutare il contenimento dei costi?**



Biosimilari



- **Non generici con nome trendy**
 - ❑ **Molecole complesse ottenute con tecniche di ingegneria genetica**
 - ❑ **Simili ma non uguali all'«originator»**
 - ❑ **Intrinsecamente variabili (anche da lotto a lotto)**
 - ❑ **Bisogna partire dall'ipotesi che sia diverso e dimostrare l'identità terapeutica**
 - ❑ **Necessario un confronto con il prodotto di riferimento**

- **Direttiva CE2001/83 art.10, comma 6 del 2004**
 - ❑ **Il biosimilare può non soddisfare le condizioni della definizione di medicinale «a causa di differenza attinenti alle materie prime o di differenza nei processi di produzione del medicinale biologico di riferimento»**

Biosimilar : Definition

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
EUROPEAN COMMISSION

23 October 2014
CARRIOLO LUISA ROSA
Coordinator for Medicinal Products for Market (2014)

Guideline on similar biological medicinal products

A biosimilar is a biological medicinal product containing a version of the active substance of an already authorised original biological medicinal product (reference medicinal product) in the EEA. Similarity to the reference medicinal product in terms of quality characteristics, biological activity, safety and efficacy needs to be established based on a comprehensive comparability exercise.

EMA Guidelines

General Guidelines:

- Overarching Guideline (CHMP/437/04) "Guideline on Similar Biological Medicinal Products" Revised 2014
- Non-clinical/clinical Guideline Revised 2015
- Quality Guideline Revised 2014

Class-specific Guidelines: non-clinical/clinical aspects:

Insulin	Somatropin	G-CSF	Epoetin	IFN-α	LMWH	mAbs	IFN-β	Follitropin
2006	2006	2006	2006	2009	2009	2012	2013	2013
Revised 2015		Revision ongoing	Revised 2010	Revision ongoing	Revision ongoing			

EMA

L'evoluzione delle procedure d'acquisto per l'accesso ai farmaci
Milano 21 maggio 2019

Why do we need biosimilars?

Importance Treatment with the anti-ERBB2 humanized monoclonal antibody trastuzumab and chemotherapy significantly improves outcome in patients with ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer; a clinically effective biosimilar may **help increase access** to this therapy. Hope S. Ilugo, MD¹; Abhijit Barve, MD, PhD, MBA^{2,3}; Cornelius F. Waller, MD⁴, et al. JAMA. 2017;317(1):37-47.

Physicians worldwide often encounter barriers to prescribing trastuzumab, leading to suboptimal treatment of patients with HER2+ breast cancer.^{5,6}

- The availability of biosimilars may address patient and physician needs by providing additional safe and efficacious treatment options that **improve access** to biologic therapies, such as trastuzumab.

Lammers' poster

September 9, 2017

ESMO, Madrid



Table 2. Most common barriers to the use of trastuzumab (% of physicians)^{a,b}

	Overall (n = 127)	U.S. (n = 47)	BRZ (n = 17)	MEX (n = 14)	TUR (n = 12)	RUS (n = 36)
In a Neoadjuvant Setting						
Not included in the formulary of drugs covered by patients' insurance	48	33	53	50	23	42
Not available in the hospital clinic where I practice	37	13	33	50	23	42
Use not recommended by insurance guidelines or protocol I follow in this setting	37	49	40	36	0	38
Patients has medical issues why they cannot take the drug (e.g., cardiac)	26	38	13	7	0	2
High cost of patient treatment cost for patient	24	11	27	37	23	10
In an Adjuvant Setting						
Not included in the formulary of drugs covered by patients' insurance	44	21	6	30	0	41
Not available in the hospital clinic where I practice	42	28	100	23	0	35
Use not recommended by insurance guidelines or protocol I follow in this setting	39	58	0	23	0	41
Patients has medical issues why they cannot take the drug (e.g., cardiac)	39	44	0	50	100	15
High cost of patient treatment cost for patient	37	34	100	30	50	16
Use not recommended by insurance guidelines or protocol I follow in this setting	37	34	100	30	50	16
In a Metastatic Setting						
Not included in the formulary of drugs covered by patients' insurance	49	42	0	30	0	48
Not available in the hospital clinic where I practice	47	42	0	30	0	48
Use not recommended by insurance guidelines or protocol I follow in this setting	47	23	0	20	50	23

Table 3. Most common reasons physicians had to cancel or delay treatment with trastuzumab (% of physicians)^a

	Overall (n = 127)	U.S. (n = 47)	BRZ (n = 17)	MEX (n = 14)	TUR (n = 12)	RUS (n = 37)
Reasons for Cancel or Delay						
Patient had no insurance or eligible for reimbursement	23	47	22	32	33	27
Insurance reimbursement refused to fund the treatment	27	21	64	11	24	10
Physician did not have funds to pay the treatment	20	10	0	15	0	44
Patient unable to pay out-of-pocket	22	14	0	22	10	14
Other	4	17	0	7	14	7

^a Based only on those physicians who reported potential increased use of HER2 antibody therapy if a biosimilar were available. U.S., United States; BRZ, Brazil; MEX, Mexico; TUR, Turkey; RUS, Russia.

➤ Il maggior motivo per il mancato impiego degli anti Her-2 in USA e nei paesi emergenti è il loro costo

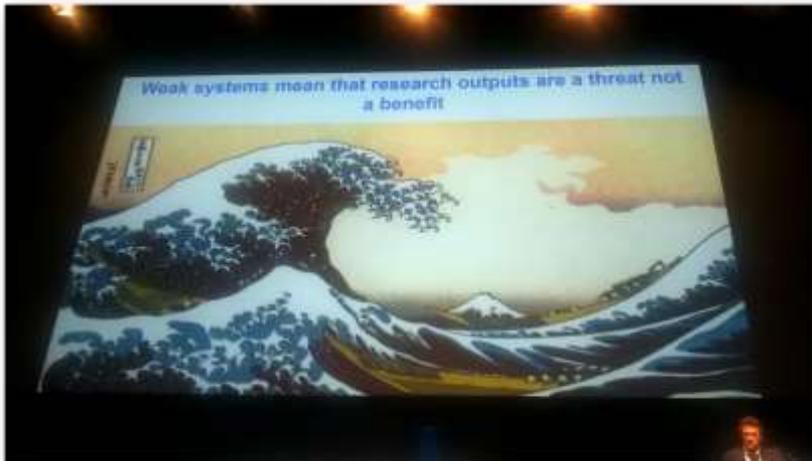
➤ Circa il 50% dei medici intervistati dichiara che l'impiego di tali farmaci aumenterebbe con la disponibilità di biosimilari efficaci

Lammers P., Pharmaceuticals 2014

Table 4. Percentage of physicians who would increase their use of HER2 antibody therapy in different clinical settings if a biosimilar to trastuzumab were available^a

	Overall (n = 127)	U.S. (n = 50)	BRZ (n = 40)	MEX (n = 47)	TUR (n = 12)	RUS (n = 40)
Neoadjuvant setting						
Duration < 6 months	43	45	53	45	50	38
Metastatic setting						
1st line	30	53	43	51	55	40
2nd line	30	50	24	32	71	37

^a Based only on those physicians who reported potential increased use of HER2 antibody therapy if a biosimilar were available. U.S., United States; BRZ, Brazil; MEX, Mexico; TUR, Turkey; RUS, Russia.



Ian Tannock, ESMO 2017

L'evoluzione delle procedure d'acquisto per l'accesso ai farmaci
Milano 21 maggio 2019

In the base case scenario, introduction of biosimilars could result in almost €2 billion of savings in 2021

EU Market – Biosimilars saving potential in EU Oncology (Euro millions)

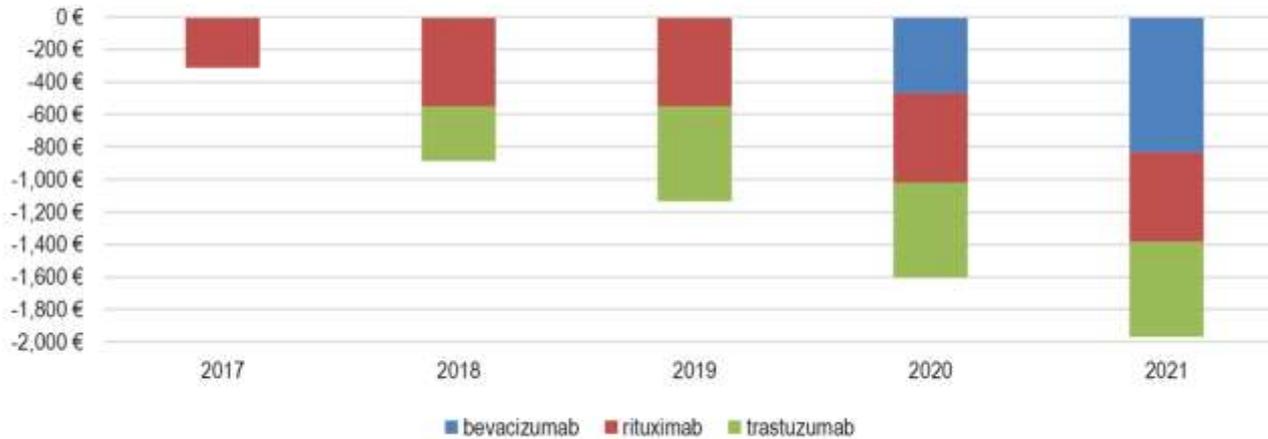


Chart note: Assumes 24 months to full impact of biosimilar entry; 30% lower cost to system at full impact including effects of lower prices for originator and volume shifts.
Source: QuintilesIMS, MIDAS 2016, Market Prognosis Mar 2017; QuintilesIMS Institute

IMPACT OF BIOSIMILARS ON SUSTAINABILITY OF HEALTHCARE SYSTEMS

The Incoming Wave of Biosimilars in Oncology

Murray Aitken, QuintilesIMS Institute
ESMO, 9 September 2017

**Murray Aitken,
ESMO 2017**

- **Il risparmio stimato in USA è di 67-107 miliardi di \$ nel periodo 2010-2019**
- **Ribasso dei prezzi del 25-35%**
- **Viene da tutti enfatizzato il problema del re-investimento del risparmio**
- **Sviluppo industriale**

Biosimilars can Reduce Costs

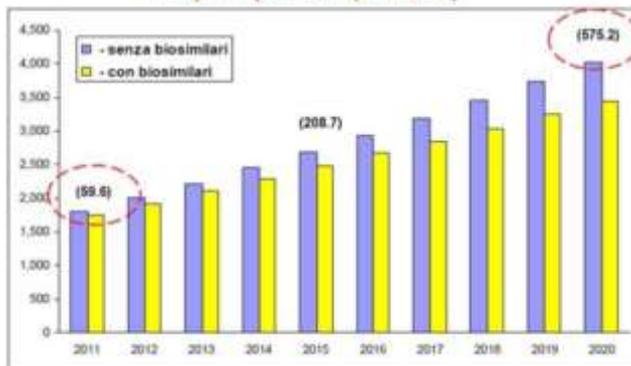
- Expected 20-30% reduction in price compared with the original products in Europe, US
- Higher cost reductions may potentially improve access to monoclonal antibodies to treat a variety of malignancies in low-income countries

ASCO ANNUAL MEETING '16

Presented by: Francisco J. Estlin, MD, PhD

Una simulazione per il mercato italiano

Risparmi potenziali (m.ni Euro)



La futura disponibilità di ulteriori farmaci ad alto costo rischia di incrementare ulteriormente la spesa farmaceutica



L'impiego di farmaci equivalenti e di biosimilari, e più importante ancora, il meccanismo di concorrenza che questo crea, possono aiutare a stornare risorse per far spazio ai nuovi farmaci



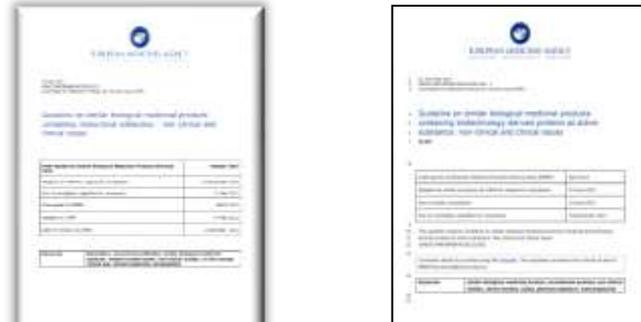
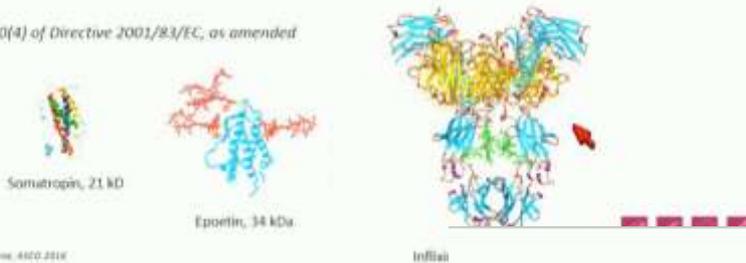
Nell'arco di un quinquennio la spesa aumenterebbe complessivamente del 13,86% anziché del 23,91% risultato atteso a quadro regolatorio invariato.

Biosimilar: Here and Now

Milestones in the EU

- 2004: Legal basis for biosimilar pathway *
- 2005: First biosimilarity guideline published
- 2006: First biosimilar approved (somatropin)
- 2007: First biosimilar glycoprotein (epoetin alfa) approved
- 2013: First biosimilar mab (infliximab) approved

* Article 10(4) of Directive 2001/83/EC, as amended



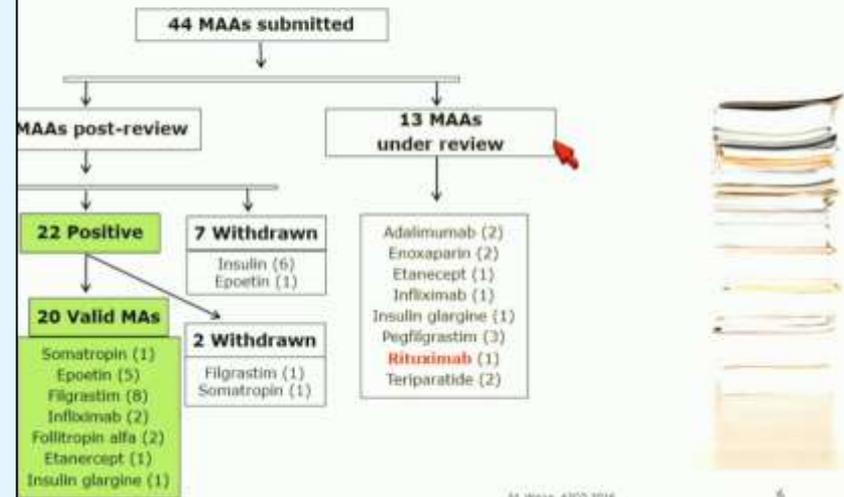
La prima linea guida EMA sullo sviluppo di biosimilari contenenti anticorpi monoclonali è entrata in vigore nel Dicembre 2012

Secondo aggiornamento nel maggio 2013 ed in consultazione per commenti e suggerimenti fino a novembre 2013

Forniti elementi aggiuntivi su:

- ✘ Approccio basato sul rischio per il disegno degli studi non clinici
- ✘ L'uso dei markers farmacodinamici per la dimostrazione della compatibilità clinica
- ✘ Disegni di studio (non inferiorità vs equivalenza), scelta di una popolazione di pazienti appropriata e scelta di endpoint surrogati nei trial di efficacia
- ✘ Estrapolazione di efficacia e sicurezza da un'indicazione terapeutica ad un'altra

Biosimilar Product Review





Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

L'esercizio di comparabilità condotto a livello europeo dall'EMA (per i biosimilari) seguendo i massimi standard scientifici, assorbe e rende superflua, ai fini della tutela della salute pubblica, ogni ulteriore valutazione in ordine alla sovrapponibilità di un biosimilare rispetto a un biologico di riferimento.

Determina AIFA, 6 marzo 2014

AIFA 15.06.2016

II Concept paper su biosimilari

- **Non si parla più di pazienti naive**
- **Garante della sovrapposibilità è EMA**
- **Garante dell'estrapolazione delle indicazioni è l'EMA**
- **La sostituibilità continua a non essere automatica**



15 giugno 2016

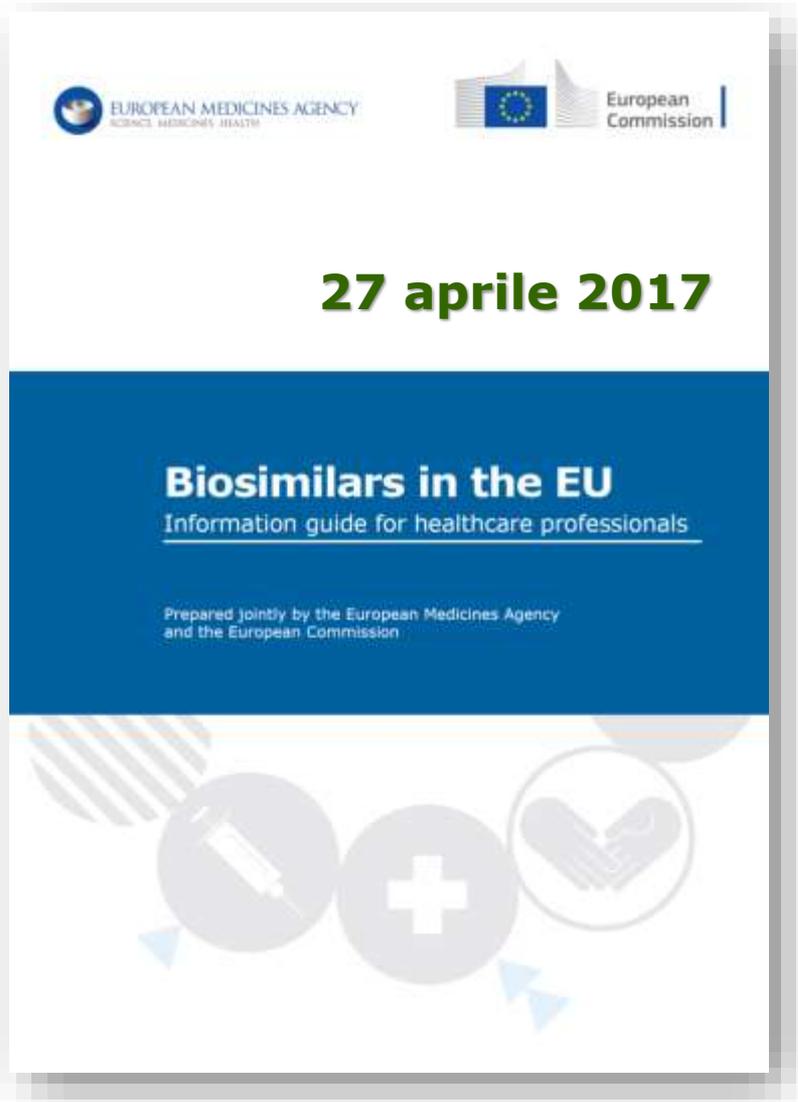
SECONDO CONCEPT PAPER AIFA SUI FARMACI BIOSIMILARI

Preparazione del Draft	06.07.2012
Approvazione del Draft e rilascio per la consultazione pubblica	25.07.2012
Inizio della consultazione pubblica	1.08.2012
Fine della consultazione pubblica	31.10.2012
Versione definitiva	13.05.2013
Inizio della seconda consultazione pubblica	6.03.2014
Fine della seconda consultazione pubblica	15.05.2014
Inizio della terza consultazione pubblica	15.06.2016
Fine della terza consultazione pubblica	15.09.2016
Nuova versione definitiva	---

I commenti dovranno essere inseriti nell'apposito [form](#).
Si precisa che i commenti inviati, pur formando oggetto di valutazione da parte di AIFA, non saranno necessariamente inseriti nel documento definitivo.

1

➤ **10 years of clinical experience shows:**



- ❑ **.. biosimilars ..can be used as safely and effectively ..**
- ❑ **..some minor differences from the reference medicine. ..are not clinically meaningful, ... no differences are expected in safety and efficacy.**
- ❑ **Over the last 10 years, the EU monitoring system for safety concerns has not identified any relevant difference in the nature, severity or frequency of adverse effects between biosimilars and their reference medicines.**
- ❑ **EMA does not regulate interchangeability, switching and substitution of a reference medicine by its biosimilar.**
- ❑ **These fall within the remit of EU Member States.**



Con il presente documento l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) fornisce agli operatori sanitari e ai cittadini informazioni chiare, trasparenti e convalidate sui medicinali biosimilari, in particolare riguardo i seguenti aspetti:

- definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari;
- inquadramento delle normative regolatorie vigenti nell'UE in merito ai medicinali biosimilari;
- ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

**Roma
27 marzo 2018**

...La disponibilità dei biosimilari genera concorrenza.....



...producendo importanti risvolti sulla possibilità di trattamento di un maggior numero di pazienti e sull'accesso a terapie ad alto impatto...

La perdita della copertura brevettuale permette l'entrata sulla scena terapeutica dei farmaci cosiddetti "**biosimilari**", medicinali "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti biologici originatori di riferimento e non più soggetti a copertura brevettuale. La disponibilità dei prodotti biosimilari genera una concorrenza rispetto ai prodotti originatori e rappresenta perciò un fattore importante. Quindi, i medicinali biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica a costo inferiore per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), producendo importanti risvolti sulla possibilità di trattamento di un numero maggiore di pazienti e sull'accesso a terapie ad alto impatto economico.

La possibilità di estrapolare alcune indicazioni si basa sempre sulla dimostrata comparabilità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento rispetto agli standard di qualità, sicurezza ed efficacia nella specifica indicazione del prodotto di riferimento approvato.

Solo dopo che siano stati completati gli studi pre-clinica e clinica, è a riferimento ai dati clinici e nei relativi dossier.

**...Possibilità di estrapolare si basa...
....sulla comparabilità in termini di
qualità, sicurezza ed efficacia....**

Roma
27 marzo 2018

Va altresì sottolineato che il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dell'EMA stabilisce quando le indicazioni possono essere estrapolate sulla base di un approfondito esercizio di comparabilità. Tale estrapolazione non è pertanto automatica.

.. Estrapolazione non è automatica...



Si aggiunga, infine, che l'estrapolazione è un principio scientifico e regolatorio esercitato da molti anni su tutti i farmaci biotecnologici, sia nel caso di importanti variazioni nei processi di produzione, sia nel caso dell'immissione in commercio di nuove formulazioni dello stesso farmaco biotecnologico. Tali processi possono, infatti, richiedere la conduzione di studi clinici in almeno una delle indicazioni approvate e l'estrapolazione per le altre indicazioni, come avvenuto ad esempio nel 2008 con la darbepoetina (estrapolazione delle indicazioni nei pazienti con anemia e affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia) o più recentemente con l'immissione in commercio del trastuzumab sottocute (estrapolazione alla formulazione sottocutanea delle indicazioni della formulazione endovena nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico).

Anche i prodotti biologici possono essere utilizzati per l'uso *off-label*, e quindi nel caso di un medicinale biosimilare il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'utilizzo *off-label* e sia quindi presente nel rischio **Uso off label richiede valutazione CTS** caso per caso dalla CTS, che si riserva la possibilità di esprimere il proprio parere sulla base delle evidenze scientifiche e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.

Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio **..intercambiabili sia nei pazienti naive** quanto per i pazienti già in cura.

Inoltre, in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto, dall'EMA e dalle Autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di co-

.. Non necessarie valutazioni regionali o locali...

**Pur considerando che la scelta di trattamento rimane decisione del prescrittore, a quest'ultimo è affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità..
... compito corretta informazione ai pazienti**

Roma
27 marzo 2018



Biosimilari da anticorpi monoclonali

La posizione di AIOM “POSITION PAPER”

2008



2014



2010



Mancanza di studi di fase II mirati ad individuare la dose del biosimilare

In realtà, per i biosimilari la ricerca della dose non sembra essere un problema di rilievo, visto che la problematica è stata già risolta con gli studi di fase II effettuati con l'originatore.

Farmacovigilanza attiva e passiva post-marketing

È richiesto ai medici, così come per tutti i farmaci in commercio, anche per i biosimilari un uso appropriato e attento dello strumento della notifica di eventuali reazioni avverse.

Estensione d'uso dei biosimilari (cioè l'estensione ad altre indicazioni specifiche dell'originatore una volta dimostrata l'efficacia del biosimilare per l'indicazione principale)

In oncologia, l'estensione d'uso dei biosimilari per altre indicazioni diverse da quelle indicate dal dossier registrativo potrebbe risultare inadeguata, specie per molecole quali gli anticorpi monoclonali. Ogni nuova indicazione terapeutica dovrebbe essere sottoposta ad iter registrativo specifico.

L'assenza di studi di fase III su tutte le indicazioni del biosimilare può determinare la difficoltà del medico ad utilizzare farmaci biosimilari per una indicazione non valutata

AIOM si farà garante sia della adeguatezza, come numerosità ed endpoint, degli studi clinici (di fase III di non inferiorità) eseguiti, sia della loro diffusione a tutti i soci.

www.aiom.it

L'evoluzione delle procedure d'acquisto per l'accesso ai farmaci
Milano 21 maggio 2019

Farmaci biosimilari in oncologia

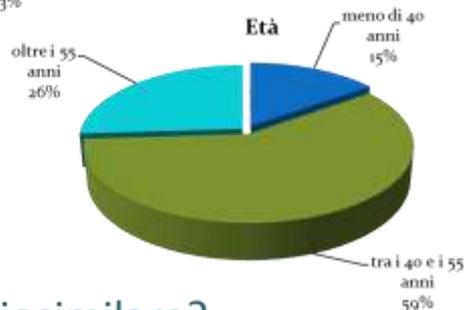
Sondaggio regionale Lombardia settembre 2013

Anagrafica

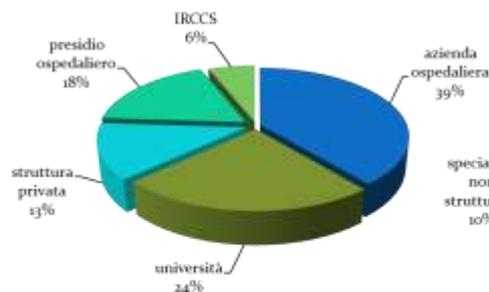
Sesso



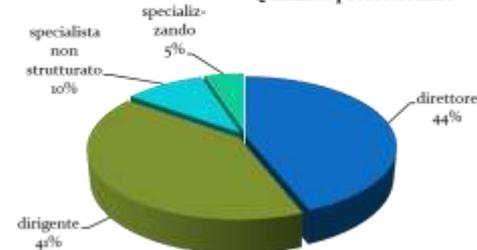
Età



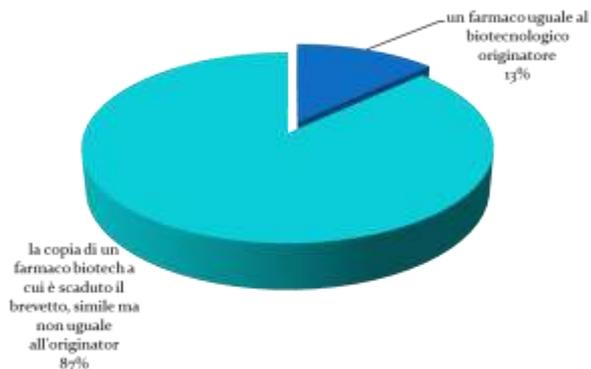
In quale Istituzione lavori?



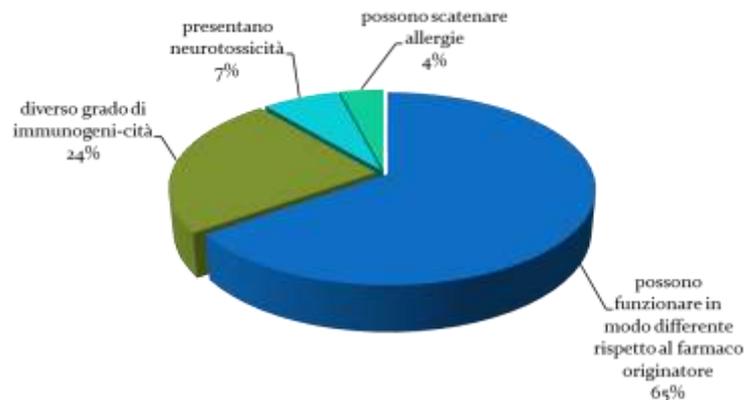
Qualifica professionale



Cos'è un farmaco biosimilare?



L'87% ha risposto correttamente alla domanda su cosa è un farmaco biosimilare (la copia di un farmaco biotecnologico a cui è scaduto il brevetto, simile ma non uguale alla molecola originatrice). Il 13% invece ritiene che un biosimilare sia un farmaco uguale al biotecnologico originatore



Per il 65% degli oncologi lombardi le maggiori criticità legate all'uso dei biosimilari derivano dal fatto che possono funzionare in maniera differente rispetto al farmaco originatore. Per il 24% presentano un diverso grado di immunogenicità. Per il 7% presentano neurotossicità e per il 4% possono scatenare allergie

Medesima indicazione terapeutica, farmaci biosimilari

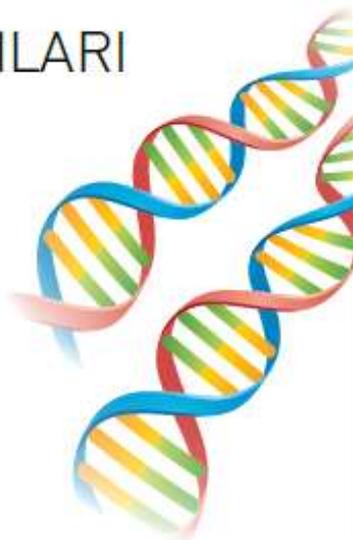
- **Dal punto di vista degli enti regolatori l'esercizio di comparabilità è sufficiente per la dimostrazione di equi-attività (o equi-efficacia) e equi-tossicità rispetto al farmaco originatore**
 - ❑ **il trasferimento da un'indicazione all'altra di fatto può avvenire automaticamente.**
- **l'esistenza di un "salto" (per stadio, tipo di malattia o per associazione con altri farmaci) tra lo studio clinico inserito nell'esercizio di comparabilità e l'uso previsto nella pratica clinica può rappresentare una condizione di particolare "criticità" in termini di accettabilità da parte della comunità scientifica**
- **In tale condizione, strumenti di monitoraggio post-marketing, inclusa la conduzione di studi clinici possono essere opportuni per aumentare l'evidenza scientifica a sostegno dell'uso.**

Considerazioni sull'equivalenza terapeutica
Associazione Italiana di Oncologia Medica, aprile 2015 www.aiom.it

FARMACI BIOSIMILARI IN ONCOLOGIA

Position Paper

LUGLIO 2018



- In questo Position Paper AIOM, SIF, SIFO, CIPOMO e Fondazione AIOM sottolineano che la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore. Tale considerazione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l'opportunità dello switch resta affidata al giudizio clinico.
- I pazienti ritengono che sia compito delle società scientifiche stilare ed aggiornare le linee guida sui trattamenti terapeutici con particolare attenzione all'uso ed alla intercambiabilità tra farmaci biologici e biosimilari e tra biosimilari. Ritengono inoltre che il medico prescrittore, sul quale ricade la scelta finale del trattamento più idoneo per il paziente, dovrà conoscere ed essere libero di scegliere tra tutti i farmaci (originatori e biosimilari) disponibili senza subire condizionamenti di natura economica e avendo pertanto la possibilità di poter garantire la prescrivibilità dell'originatore.
- In conclusione considerando che i farmaci biologici, specialmente in ambito oncologico, sono oggi utilizzati in trattamenti per periodi di tempo "limitati" (sia in fase adiuvante sia in fase metastatica), i risparmi economici potrebbero essere ottenuti anche mantenendo, nei primi tempi di introduzione del biosimilare, l'attuale principio di continuità di trattamento per i pazienti già in terapia con biologici originatori, riservando l'utilizzo dei biosimilari (a minor costo) per i pazienti naive.
- Non ultimo occorre vigilare affinché i risparmi ottenuti vengano utilizzati per consentire l'accesso a farmaci innovativi oncologici.

Biosimilari: nuove opportunità in oncologia

- **Se studiati, autorizzati ed impiegati nel modo corretto possono essere realmente un mezzo per rendere disponibili risorse**
 - ❑ **Per consentire la diffusione di quanto già disponibile**
 - ❑ **Per l'impiego terapeutico di nuovi farmaci**
 - ❑ **Per la ricerca di nuovi presidi terapeutici**

Grazie dell'attenzione

giordano.beretta@gavazzeni.it