

Policlinico Agostino Gemelli  
Università Cattolica del Sacro Cuore

# Gemelli

## Sostenibilità dell'innovazione e HTA delle terapie innovative

**Marco Marchetti**

Responsabile dell'Unità di Valutazione delle  
Tecnologie

Policlinico Gemelli

Università Cattolica del Sacro Cuore

Roma, 14 Aprile 2015

# Agenda

- ✓ Il mercato dei farmaci biologici
- ✓ Scenario attuale
- ✓ Livelli di intervento e penetrazione dei biosimilari sul mercato
- ✓ Il punto di vista dell'ospedale
- ✓ HTA e farmaci biologici/biosimilari
- ✓ Le scelte ospedaliere: il caso della COFT
- ✓ Case study: infliximab
- ✓ Conclusioni

# IL MERCATO DEI FARMACI BIOLOGICI

# IL MERCATO DEI FARMACI BIOLOGICI

I farmaci biosimilari sono sempre più numerosi.  
Le patologie che trattano sono prevalentemente:

- ✓ Tumori
- ✓ Artrite reumatoide
- ✓ Osteoporosi
- ✓ Sclerosi multipla
- ✓ Salute mentale
- ✓ Malatti orfane.

**Table 1.** Cost to US Consumers of Some Commonly Used Biologic Medicines\*

Drug Name	Indication	Annual Cost (\$)
Etanercept (Enbrel, Amgen and Wyeth)	Rheumatoid arthritis	26,247
Trastuzumab (Herceptin, Genentech)	Breast cancer	37,180
Interferon beta-1a (Rebif, EMD Serono and Pfizer)	Multiple sclerosis	39,505
Adalimumab (Humira, Abbott)	Rheumatoid arthritis and Crohn's disease	50,933†
Imatinib (Gleevec, Novartis)	Leukemia and gastrointestinal Stromal tumor	56,424†
Epoetin alfa (Epogen, Amgen)	Anemia of chronic renal disease	8,447
Imiglucerase (Cerezyme, Genzyme)	Gaucher's disease	200,000

**Source:** Engelberg, 2009; \* Full cost estimates were annualized on the basis of a reasonable course of therapy for the given indication. † Costs are for the treatment of Crohn's disease and gastrointestinal stromal tumors

## The impact of biosimilars' entry in the EU market

January, 2011

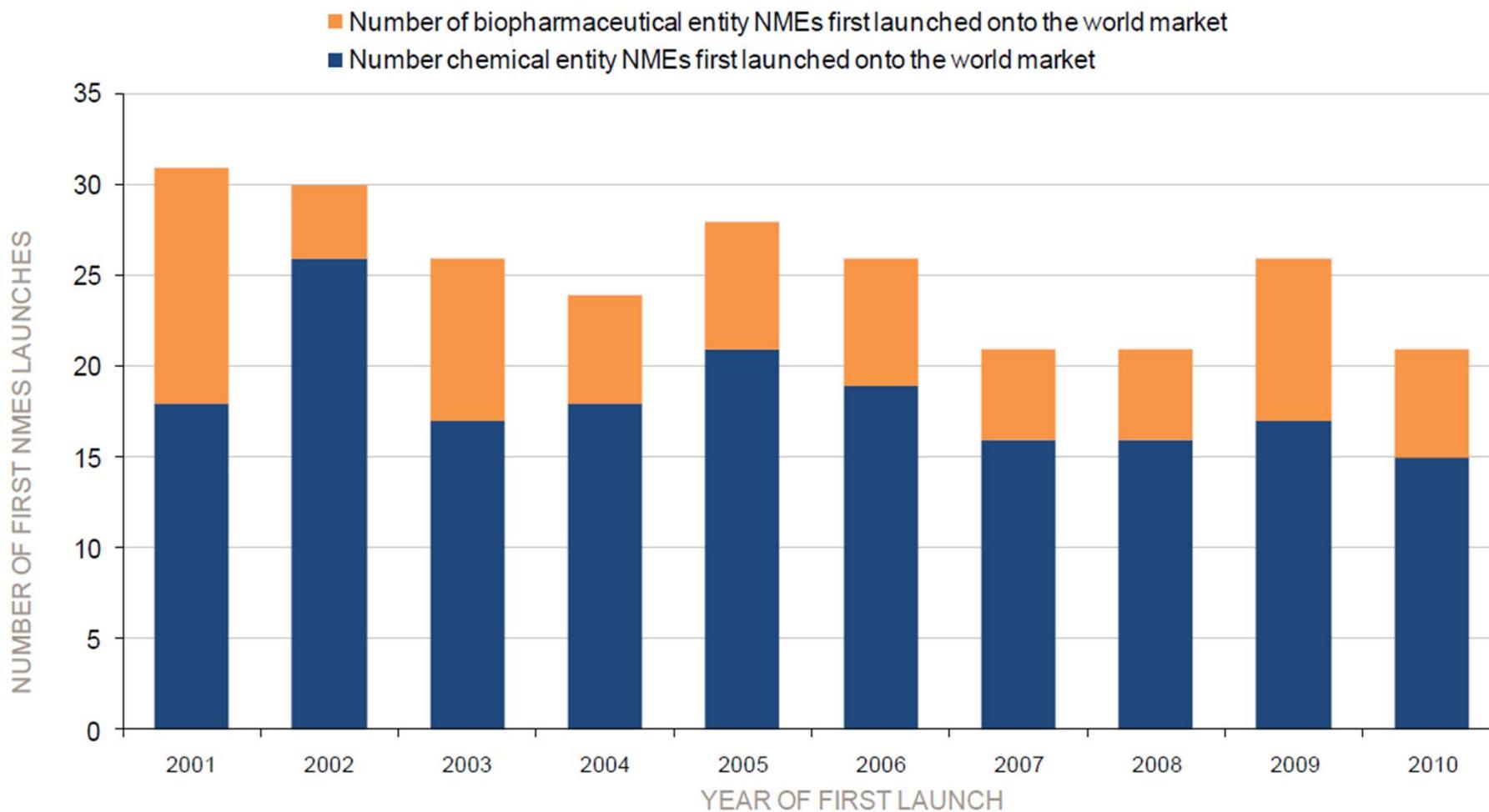


Escuela Andaluza de Salud Pública  
CONSEJERÍA DE SALUD

Gemelli

Sostenibilità dell'innovazione e  
HTA delle terapie innovative

# IL MERCATO DEI FARMACI BIOLOGICI



# IL MERCATO DEI FARMACI BIOLOGICI

**FIGURE 1: Patent Protection and Market Exclusivity For Top Biologics Losing Patent Protection Prior to 2018.**



WHITE PAPER

WHAT YOU NEED TO KNOW  
ABOUT THE FOLLOW-ON  
BIOLOGIC MARKET IN THE U.S.:  
IMPLICATIONS, STRATEGIES, AND IMPACT

# IL MERCATO DEI FARMACI BIOLOGICI

**Table 7.** Market value: Total market, biologics and biologics with biosimilars. Absolute values in million € and market share in % . 2009

	1.All medicines*	2. Biologics (%2/1)	3. Biologics with Biosimilars (%3/1)**	4. %3/2
Austria	2.996	643,6 (21,5)	24,6 (0,8)	3,8
Belgium	4.320	972,2 (22,5)	34,0 (0,7)	3,5
Bulgaria	670	90,5 (13,5)	1,9 (0,2)	2,1
Czech Rep.	1.936	363,7 (18,8)	6,7 (0,3)	1,8
Denmark	1.939	584,9 (30,2)	10,9 (0,5)	1,9
Estonia	138	18,2 (13,2)	0,5 (0,4)	2,7
Finland	1.877	423,8 (22,6)	5,9 (0,3)	1,4
France	29.143	6.200,4 (21,3)	209,2 (0,7)	3,4
Germany	29.129	6.974,9 (23,9)	169,5 (0,5)	2,4
Greece	4.484	584,5 (13,0)	11,4 (0,2)	2,0
Hungary	2.063	403,6 (19,6)	17,8 (0,8)	4,4
Ireland	1.813	288,7 (15,9)	7,6 (0,4)	2,6
Italy	19.108	3.885,4 (20,3)	208,8 (1,0)	5,4
Latvia	238	34,6 (14,6)	1,2 (0,5)	3,5
Lithuania	403	37,4 (9,3)	1,4 (0,3)	3,7
Luxembourg	170	25,8 (15,2)	0,6 (0,4)	2,3
Netherlands	3.185	603,3 (18,9)	22,4 (0,7)	3,7
Norway	1.397	362,8 (26,0)	7,1 (0,5)	2,0
Portugal	2.554	103,8 (4,1)	0,1 (0,0)	0,1
Romania	2.032	361,0 (17,8)	10,4 (0,5)	2,9
Slovakia	1.070	234,9 (22,0)	6,1 (0,5)	2,6
Slovenia	512	92,8 (18,1)	4,7 (0,9)	5,1
Spain	16.142	3.338,6 (20,7)	155,6 (0,9)	4,7
Sweden	2.903	846,2 (29,1)	26,4 (0,9)	3,1
Switzerland	3.332	599,9 (18,0)	15,2 (0,4)	2,5
UK	14.269	2.446,1 (17,1)	62,9 (0,4)	2,6

The impact of biosimilars' entry in the EU market

January, 2011



Gemelli

Il farmaceutico globale in crescita: biotecnologie, farmaci innovativi e appropriata spesa

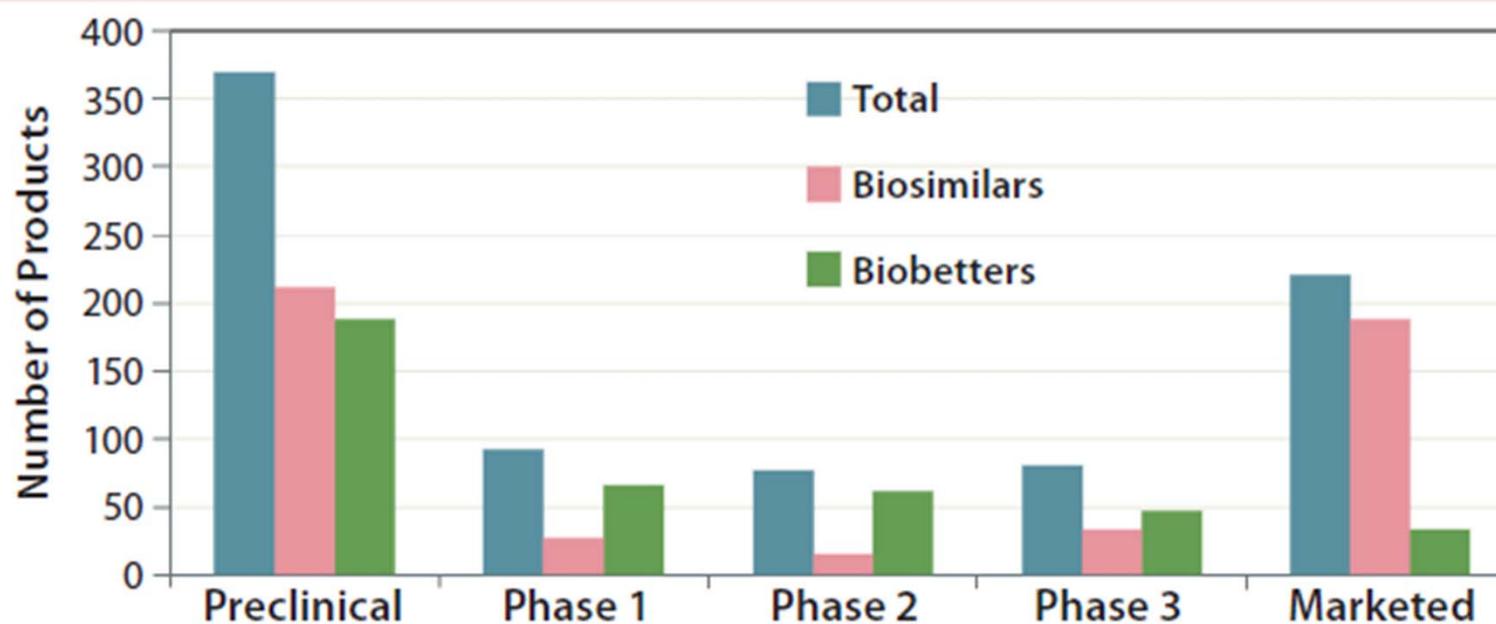
# IL MERCATO DEI FARMACI BIOSIMILARI: pipeline

**Table 2:** Some major recombinant products and classes with biosimilars and biobetters currently in development

Product or Product Class	Sales (US\$billions)	Biosimilars	Biobetters
Humira (adalimumab)	\$9.27	13	7
Remicade (infliximab)	\$8.90	9	9
Enbrel (etanercept)	\$7.87	21	8
Rituxan (rituximab)	\$7.29	30	17
Herceptin (trastuzumab)	\$6.40	24	12
Lantus (insulin glargine)	\$6.40	5	2
Avastin (bevacizumab)	\$6.26	14	9
Neulasta (pegfilgrastim)	\$4.10	14	9
Lucentis (ranibizumab)	\$3.72	2	2
Aranesp (darbepoetin alfa)	\$3.00	4	2
Epogen/Procrit (epoetin alfa)	\$3.73	69	26
Novoseven (coagulation factor VIIa)	\$1.50	8	12
Neupogen (filgrastim)	\$1.44	52	17
Insulin and analogs		40	53
Tumor necrosis factors (MAbs/inhibitors)		44	19
Interferons (alfa)		55	48
Interferons (beta)		23	23
Somatropins		28	17
Factors VIII		4	21
MAbs and antibody fragments		145	91
Cancer-targeted proteins (non-MAb)		264	159
Cancer-targeted MAbs		77	59

# IL MERCATO DEI FARMACI BIOSIMILARI: pipeline

Figure 2: Numbers of biosimilars and biobetters by stage of development



SCENARIO ATTUALE

# SCENARIO ATTUALE



Progressi  
significativi  
nella terapia

Incidenza/  
prevalenza  
Sopravvivenza

Invecchiamento  
della  
popolazione

Aspettativa di  
vita

Costo dei nuovi  
farmaci

One Drug—One  
Disease

Pipeline &  
probabilità di  
successo

Crisi economica

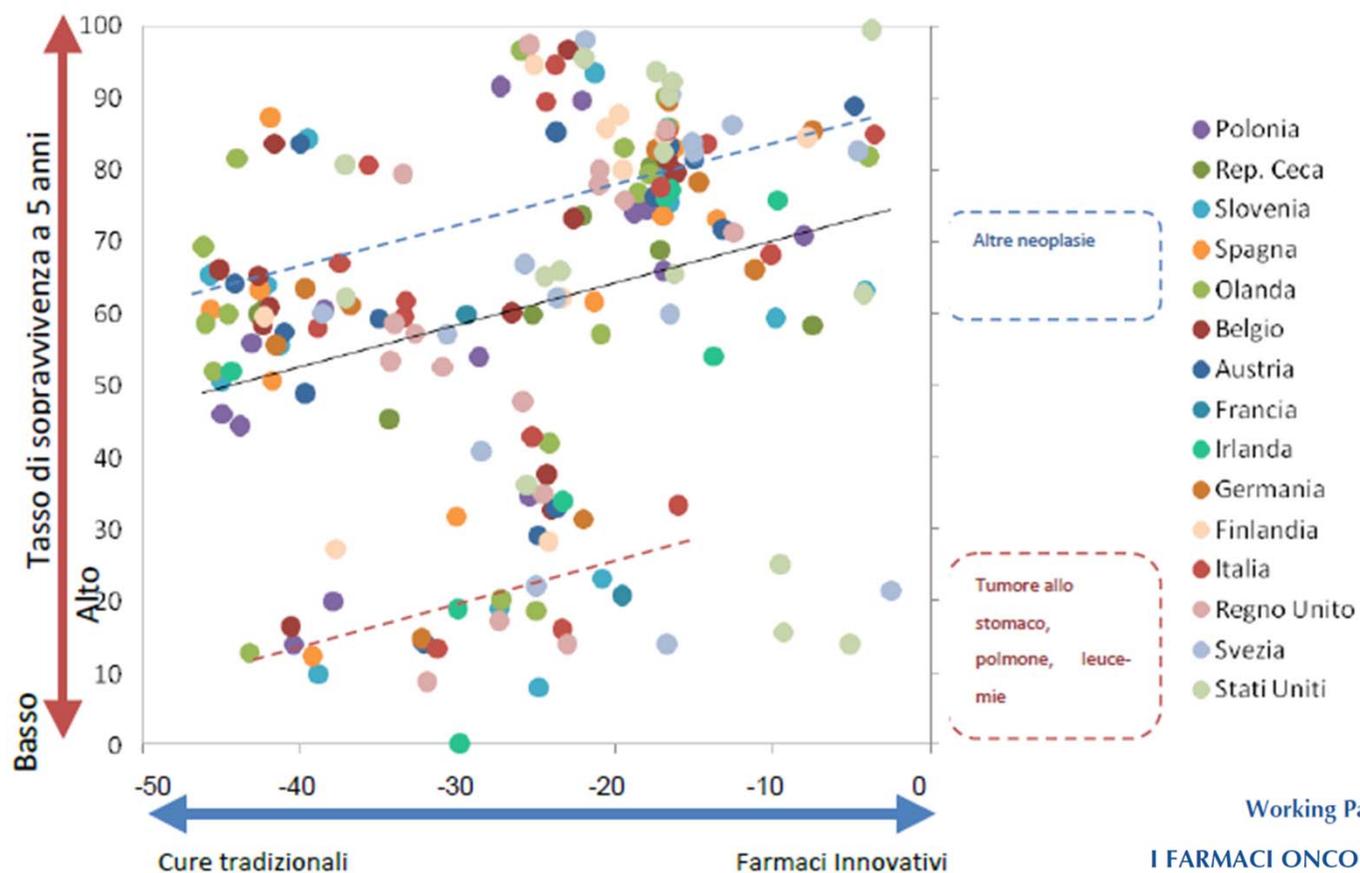
Spesa  
farmaceutica

Ricadute sul SSN

Limiti di budget

# SCENARIO ATTUALE: Terapie & Sopravvivenza

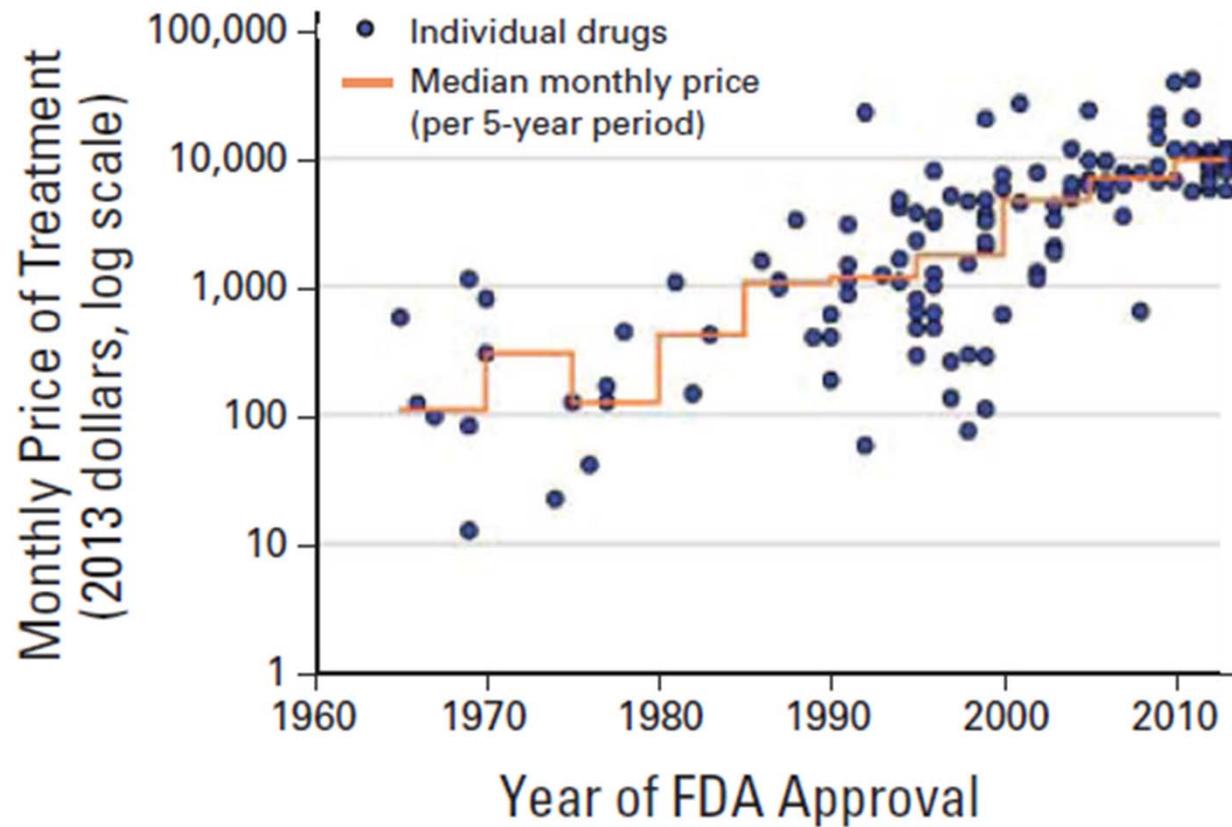
Relazione tra tasso di sopravvivenza a 5 anni e disponibilità di nuovi farmaci antitumorali



Working Paper n. 2 | 2012

I FARMACI ONCOLOGICI IN ITALIA:  
INNOVAZIONE E SOSTENIBILITÀ  
ECONOMICA

# SCENARIO ATTUALE: Evoluzione dei prezzi



**The State of Cancer Care in America, 2014: A Report by the American Society of Clinical Oncology**

*By American Society of Clinical Oncology*

# SCENARIO ATTUALE: Spesa farmaceutica

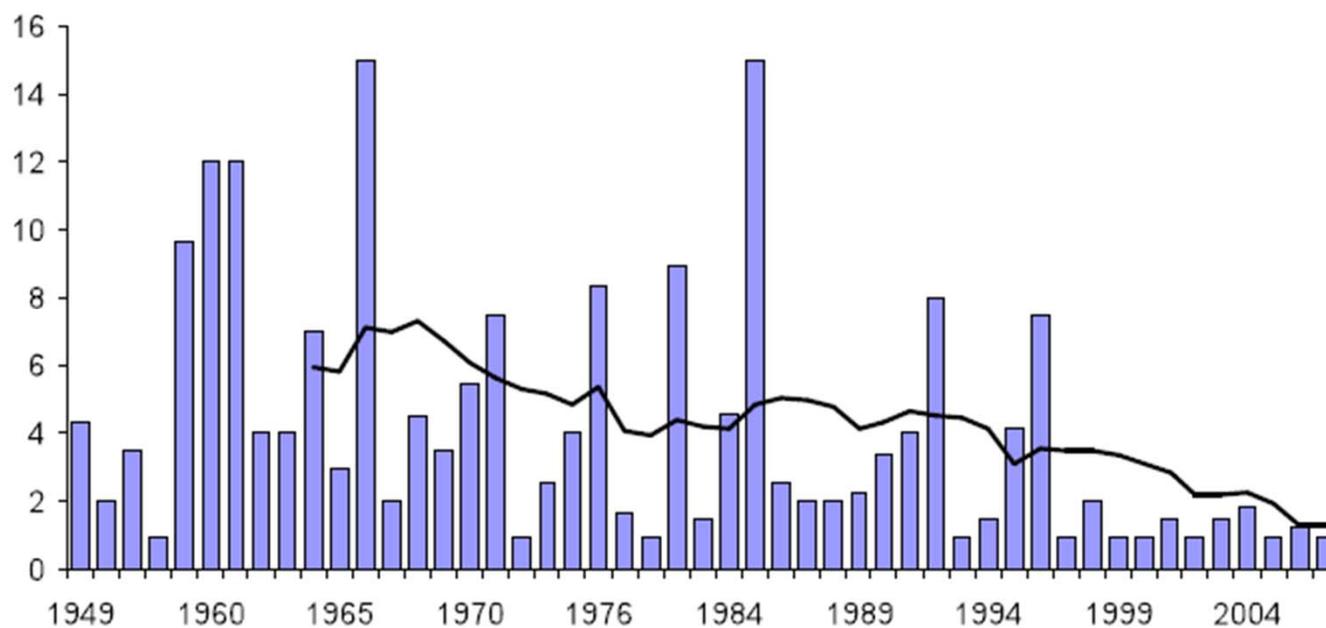
## Il caso dei farmaci oncologici

I farmaci antineoplastici e immunomodulatori rappresentano:

- la **terza categoria terapeutica in termini di spesa farmaceutica** complessiva (3.589 milioni di euro) e la dodicesima categoria in termini di consumi pari a 13,8 DDD ogni 1.000 abitanti die;
- il **40% della spesa** complessiva per l'acquisto di farmaci **da parte delle strutture sanitarie pubbliche**;
- in termini di spesa e di consumi erogati **a carico del SSN**, la spesa per i farmaci antineoplastici e immunomodulatori è pari a 3.557 milioni di euro, in crescita del **+8,0%** nel 2013 rispetto al 2012;
- l'incremento di spesa è associato ad un **incremento dei consumi** del +0,8%;
- 13 principi attivi compaiono tra i primi 30 a maggior **incidenza sulla spesa relativa ai medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto** (i primi tre sono: l'adalimumab, l'imatinib e l'etanercept);
- 11 principi attivi compaiono tra i primi 30 a maggior **incidenza sulla spesa dei medicinali consumati in ambito ospedaliero** (i primi tre sono: trastuzumab, rituximab e bevacizumab).

# SCENARIO ATTUALE: One Drug—One Disease

Numero medio di indicazioni terapeutiche per farmaco oncologico (barre) e trend decennale (linea)

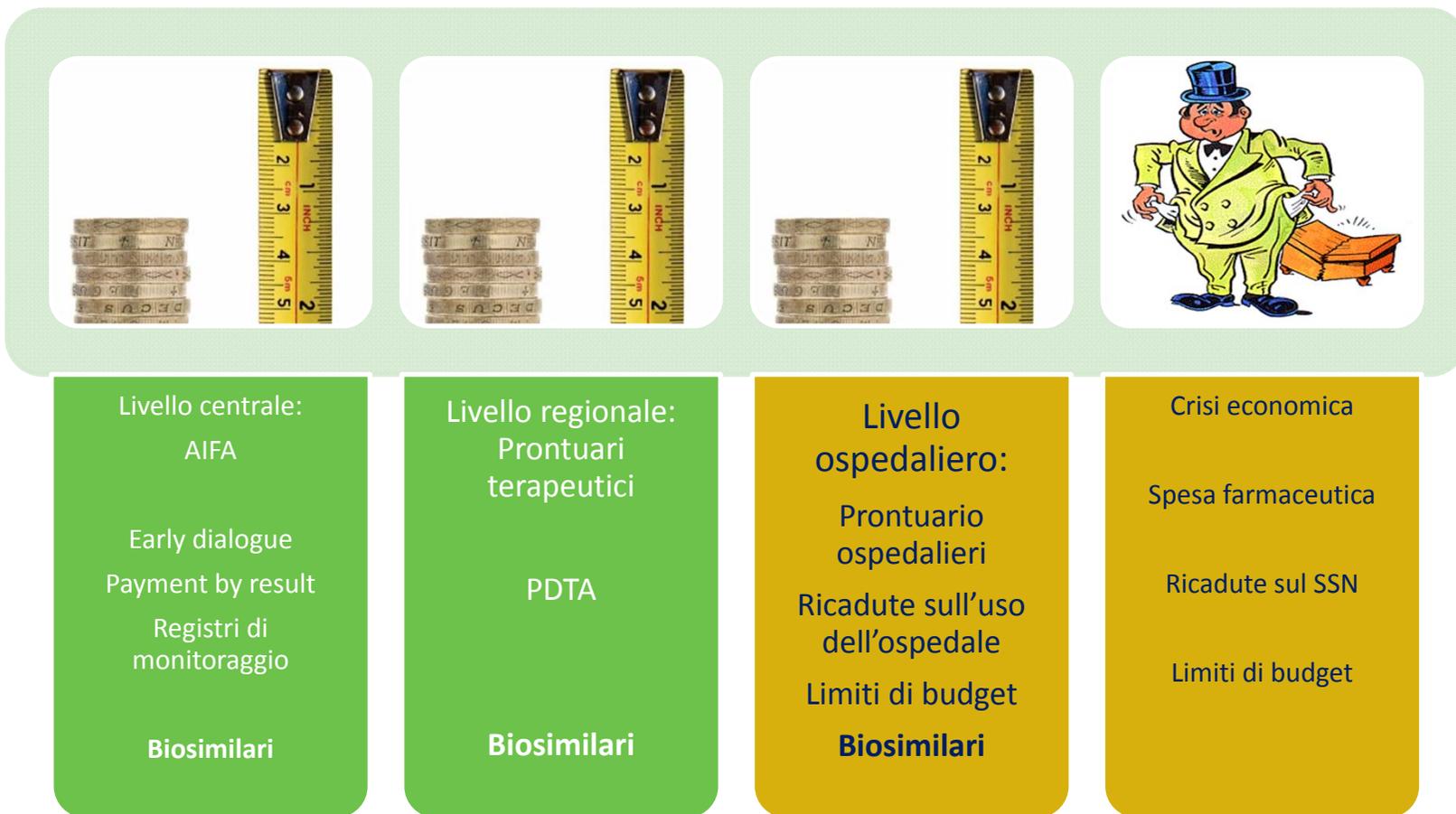


Working Paper n. 2 | 2012

I FARMACI ONCOLOGICI IN ITALIA:  
INNOVAZIONE E SOSTENIBILITÀ  
ECONOMICA

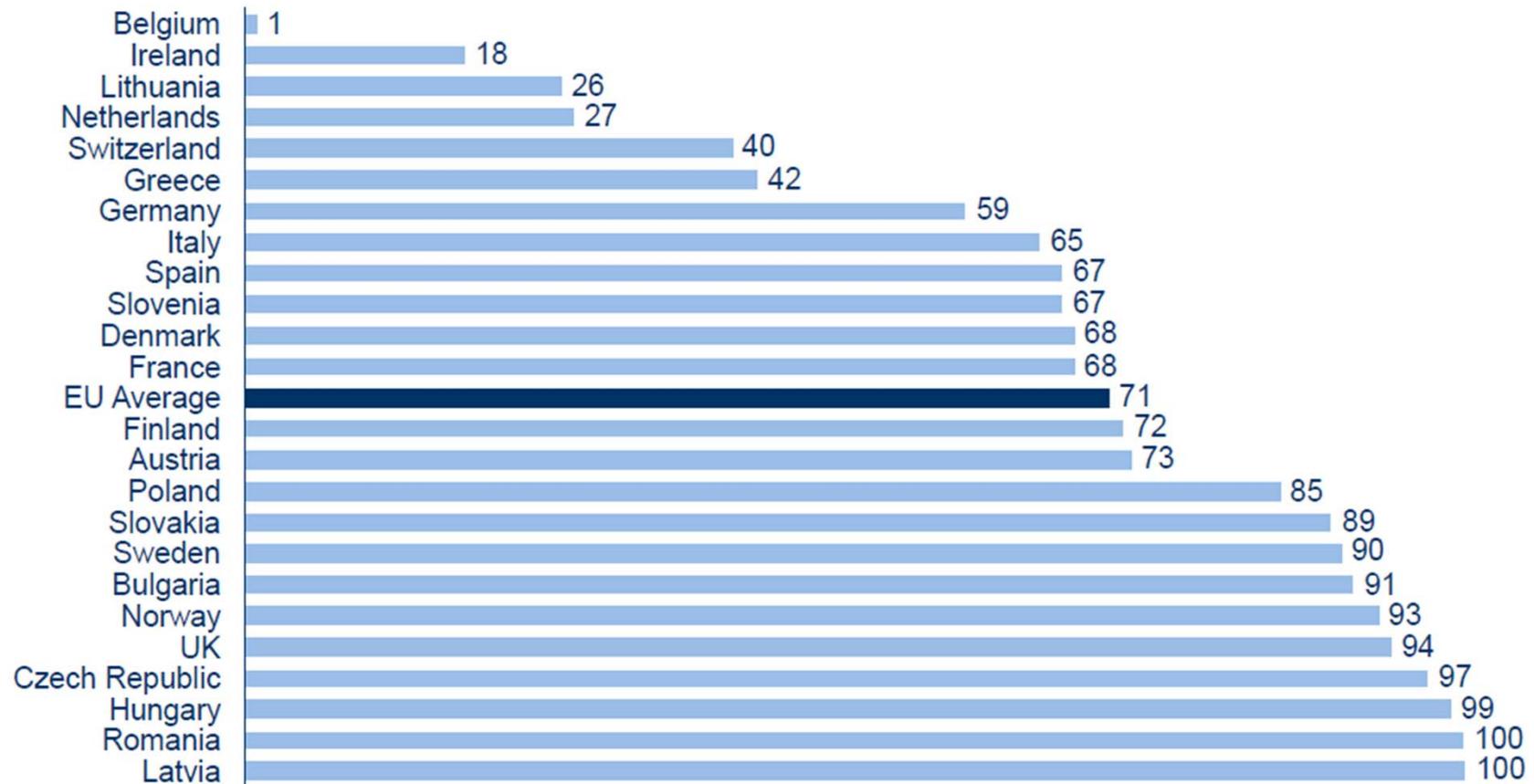
LIVELLI DI INTERVENTO

# FARMACI ONCOLOGICI: Livelli di intervento



# PENETRAZIONE SUL MERCATO DEI BIOSIMILARI

## Biosimilar penetration vs. reference product Neupogen % standard units Feb 2013



Note: Biosimilar filgrastim includes Zarzio, Filgrastim-Hexal, Nivestim, Tevagrastim/Ratiograstim; Includes only reference product filgrastim  
Source: IMS MIDAS, Feb 2013 Standard Units

IL PUNTO DI VISTA DELL'OSPEDALE

## IL PUNTO DI VISTA DELL'OSPEDALE

### Audizione al Senato. Pani (Aifa): “Allarme spesa farmaceutica ospedaliera. Sfonda dappertutto”

*Così il direttore generale dell'Aifa nel corso dell'indagine sulla sostenibilità del Ssn. Pani però ha aggiunto che a livello disaggregato “la spesa farmaceutica territoriale conosce un eccesso solo in alcune regioni”, mentre lo sfondamento dell'ospedaliera è dovuto soprattutto al costo dei farmaci innovativi.*



**12 LUG** - I livelli della spesa farmaceutica rispetto al fondo del Servizio sanitario nazionale sono “in generale contrazione rispetto agli ultimi anni, tanto che, nel dato consolidato del 2012, si registra un recupero di circa un miliardo di euro. Tuttavia, a livello disaggregato, si nota che la spesa farmaceutica territoriale conosce un eccesso solo in alcune regioni rispetto al tetto prefissato, mentre la

farmaceutica in compressione secondo **Luca Pani**, direttore generale dell'Aifa, auditato dalla Commissione Igiene e Sanità del Senato nel corso dell'indagine

conoscitiva sulla sostenibilità del Ssn con particolare riferimento alla garanzia dei principi di universalità, solidarietà ed equità.

quotidianosanita.it

# IL PUNTO DI VISTA DELL'OSPEDALE

- Prontuario ospedalieri:
  - Criteri per l'inserimento di un nuovo farmaco/indicazione
  - Rimborsabilità e File F
- Ricadute sull'uso dell'ospedale:
  - Numero di pazienti trattabili
  - Ricoveri e/o accessi ambulatoriali
  - Gestione delle complicanze e degli eventi avversi
- Limiti di budget:
  - Spesa farmaceutica
  - Budget dipartimentali
  - Ricerca & Innovazione & Budget

# HTA E FARMACI BIOLOGICI/BIOSIMILARI

# HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT



*“La valutazione delle tecnologie sanitarie è la complessiva e sistematica valutazione multidisciplinare (descrizione, esame e giudizio) delle conseguenze assistenziali, economiche, sociali ed etiche provocate in modo diretto e indiretto, nel breve e nel lungo periodo, dalle tecnologie sanitarie esistenti e da quelle di nuova introduzione.”*

(Carta di Trento SIHTA)



# HTA E FARMACI BIOLOGICI/BIOSIMILARI

Particolare attenzione deve essere posta alla valutazione:

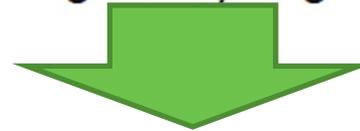
- comparativa del profilo beneficio-rischio:
  - Immunogenicità
  - Effetti di lungo periodo
  - Frequenza e modalità di somministrazione
- della **costo-efficacia**
  - Innovatività e prezzo
- dell'**impatto organizzativo**:
  - sostituibilità ed Intercambiabilità
  - test per la immunogenicità
- degli **aspetti etici** eventualmente coinvolti

## HTA: aspetti organizzativi

### Sostituibilità ed Intercambiabilità

Il rapporto tra farmaci biologici e biosimilari è minato da questi due distinti concetti.

Although substitutability and interchangeability are often used as synonyms<sup>8</sup>, according to the European Generic Medicines Association (EGA) interchangeability essentially refers to the “doctor’s ability to prescribe a biosimilar in place of the reference product” and substitutability is to allow “pharmacists to dispense a biosimilar rather than the reference drug” (Mansell, 2007, p.259). Substitutability is clearly a more contentious issue, as the decision is made by the pharmacists, after a prescription has already been written. Interchangeability might be applied also to decisions at the formulary committee level.



### Valutazione di HTA

# HTA: aspetti organizzativi

## Sostituibilità ed Intercambiabilità



### AIFA CONCEPT PAPER

Al contrario, in ambito esclusivamente statunitense, il termine 'intercambiabile' o 'intercambiabilità', in riferimento ad un prodotto biologico, significa che *"il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che ha prescritto quest'ultimo."* (Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b).

La **sostituibilità** fa, invece, riferimento alla pratica di sostituire un farmaco prescritto, con un farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento, dimostrata da appropriati studi di biodisponibilità.



## Valutazione di HTA

## HTA: aspetti etici

Gli aspetti etici connessi con l'introduzione dei biosimilari sono:

- **Impatto sull'accesso alle cure**
- **Consenso informato** nel caso di sostituzione di un farmaco biologico con un farmaco biosimilare. Il consenso potrebbe essere ancora *più complicato* rispetto a quello da ottenere dal paziente nel caso di sostituzione di un farmaco *di marca* con un farmaco generico.

# LE SCELTE OSPEDALIERE: IL CASO DELLA COFT

# LE SCELTE OSPEDALIERE: IL CASO DELLA COFT

La Commissione per la Farmaco Terapia (COFT) è composta da rappresentanti della Farmacia Ospedaliera, dell'Unità di Valutazione delle Tecnologie, della Direzione acquisti, dell' Unità di Controllo della Produzione ed esperti clinici.

Si riunisce con cadenza mensile per decidere in merito alle richieste di introduzione di **Nuovi Farmaci** nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO) o di **Nuove Indicazioni** terapeutiche o Nuove associazioni di principi o **Nuove vie di somministrazione** per farmaci già presenti in PTO.

Nel 2014 è stata avviata e completata la revisione del PTO. Tale revisione ha tenuto conto:

- del Prontuario Terapeutico Regionale;
- dei consumi dei diversi pa negli ultimi 5 anni.

# LE SCELTE OSPEDALIERE: IL CASO DELLA COFT

Le richieste dei clinici in merito alle integrazioni al PTO vengono preventivamente valutate da parte dell'Unità di Valutazione delle Tecnologie, della Farmacia Ospedaliera e della Direzione Acquisti.

La valutazione si basa su:

- ✓ Profilo rischio/beneficio del farmaco;
- ✓ Costo terapia del farmaco e dei suoi analoghi già presenti in PTO;
- ✓ Stima del numero di pazienti trattabili in un anno;
- ✓ Stima della spesa addizionale annua;
- ✓ Possibile impatto organizzativo per il Policlinico «A.Gemelli»;
- ✓ Evidenze di farmacoeconomia;
- ✓ Valutazione di HTA delle principali agenzie internazionali.

# LE SCELTE OSPEDALIERE: IL CASO DELLA COFT

Per le richieste di inserimento di farmaci oncologici in PTO i temi maggiormente dibattuti sono:

- Robustezza delle evidenze scientifiche a disposizione;
- Criticità emerse in sede negoziale;
- Presenza/assenza di un registro di monitoraggio;
- Inserimento del farmaco nel file F;
- Uso atteso del farmaco da parte delle varie UO del Policlinico «A.Gemelli»;
- Numero reale di pazienti trattabili;
- Impatto organizzativo;
- Costo-efficacia del farmaci.

# CASE STUDY: INFLIXIMAB

# LA TECNOLOGIA: SVILUPPO

## Public biotech 2012—the numbers

NATURE BIOTECHNOLOGY VOLUME 31 NUMBER 8 AUGUST 2013

**Table 7 Top-ten-selling biologic drugs of 2012**

Name	Lead company	Molecule type	Approved indication(s)	2012 (worldwide sales)
Humira (adalimumab)	AbbVie	mAb	Rheumatoid arthritis (RA), juvenile rheumatoid arthritis, Crohn's disease, psoriatic arthritis (PA), psoriasis, ankylosing spondylitis, ulcerative colitis (UC), Behçet syndrome	9,266
Enbrel (etanercept)	Amgen	Protein	RA, psoriasis, ankylosing spondylitis, PA, juvenile rheumatoid arthritis	7,967
Rituxan (rituximab)	Roche	mAb	RA, chronic lymphocytic leukemia/small cell lymphocytic lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis, indolent non-Hodgkin's lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma	7,049
Remicade (infliximab)	J&J	mAb	RA, Crohn's disease, psoriasis, UC, ankylosing spondylitis, Behçet syndrome, PA	6,564
Herceptin (trastuzumab)	Roche	mAb	Breast cancer, gastric cancer	6,188
Avastin (bevacizumab)	Roche	mAb	Colorectal cancer, non-small cell lung cancer, renal cell cancer, brain cancer (malignant glioma; anaplastic astrocytoma, glioblastoma multiforme)	6,059
Neulasta (pegfilgrastim)	Amgen	Protein	Neutropenia/leukopenia	4,092
Lucentis (ranibizumab)	Roche	mAb	Wet age-related macular degeneration, diabetic macular edema, retinal vein occlusion	4,003
Avonex (interferon beta-1a)	Biogen IDEC	Protein	Multiple sclerosis	2,913
Rebif (interferon beta-1a)	Merck	Protein	Multiple sclerosis	2,408

mAb, monoclonal antibody. Source: BioMedTracker.

# CASE STUDY: INFLIXIMAB

Farmaci	Prezzo cessione SSN /mg (€)	Analoghi in PTO	Benefici	Criticità
Infliximab – Inflectra	3,86	Infliximab – Remicade	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Il <b>prezzo</b> di cessione al SSN al mg di Inflectra è <b>inferiore del 28,7%</b> rispetto a quello di Remicade (€ 3.86 vs. 5.42)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Le indicazioni</b> per la quali è stata studiata la <b>comparabilità</b> sono l'artrite reumatoide, spondilite anchilosante. Il CHMP ha ritenuto provata la non inferiorità di Inflectra rispetto a Remicade grazie alle evidenze degli studi CT-P13 3.1 (artrite reumatoide) e CT-P13 1.1 (spondilite anchilosante). Tali studi hanno fornito evidenze a 14-30-54 settimane di trattamento.</li> <li>✓ Sono in corso studi volti a valutare efficacia e sicurezza dello <b>switch</b> a infliximab biosimilare nella pratica clinica (studio NOR-SWITCH).</li> </ul>
Infliximab – Remicade	5,42		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Le indicazioni approvate sono l'artrite reumatoide, malattia di Crohn negli adulti e nei bambini, colite ulcerosa, colite ulcerosa pediatrica, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, psoriasi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Il prezzo</li> </ul>

# CASE STUDY: INFLIXIMAB

Per l'introduzione in PTO di Infliximab – Inflectra l'approccio seguito dalla COFT è stato:

- Usuale **valutazione completa** di Inflectra, comprendente tra l'altro:
  - Analisi delle valutazioni delle agenzie di HTA;
  - Studi ongoing;
  - Ricerca di letteratura relativa alle evidenze di pratica clinica e di switch di terapia;
- Valutare la robustezza delle evidenze scientifiche a disposizione;
- Valutare l'impatto organizzativo;
- Valutare la costo-efficacia del farmaco;
- **Coinvolgere direttamente ai maggiori utilizzatori di infliximab a livello di struttura ospedaliera** con lo scopo di:
  - **Valutare il numero di pazienti naive trattabili con Inflectra;**
  - **Capire gli ambiti di potenziale utilizzo di Inflectra;**
  - **Comprendere l'attitudine dei clinici all'utilizzo del biosimilare.**

# CONCLUSIONI



- ✓ La singola struttura ospedaliera si trova ad affrontare il tema della **sostenibilità**.
- ✓ I **farmaci biosimilari** possono rispondere alle esigenze di sostenibilità economica
- ✓ Il ricorso ad un approccio multidisciplinare come l'**HTA** permette di avere una visione globale dell'impatto dell'introduzione di un farmaco nel PTO. La sola costo efficacia non è sufficiente.
- ✓ Il caso Inflectra aiuta a comprendere la potenziale diffusione nella pratica clinica di un farmaco biosimilare «economicamente vantaggioso»