



s a v e

STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

Farmaci biologici

originator e biosimilari:

aspetti farmacoeconomici

Giorgio L. Colombo

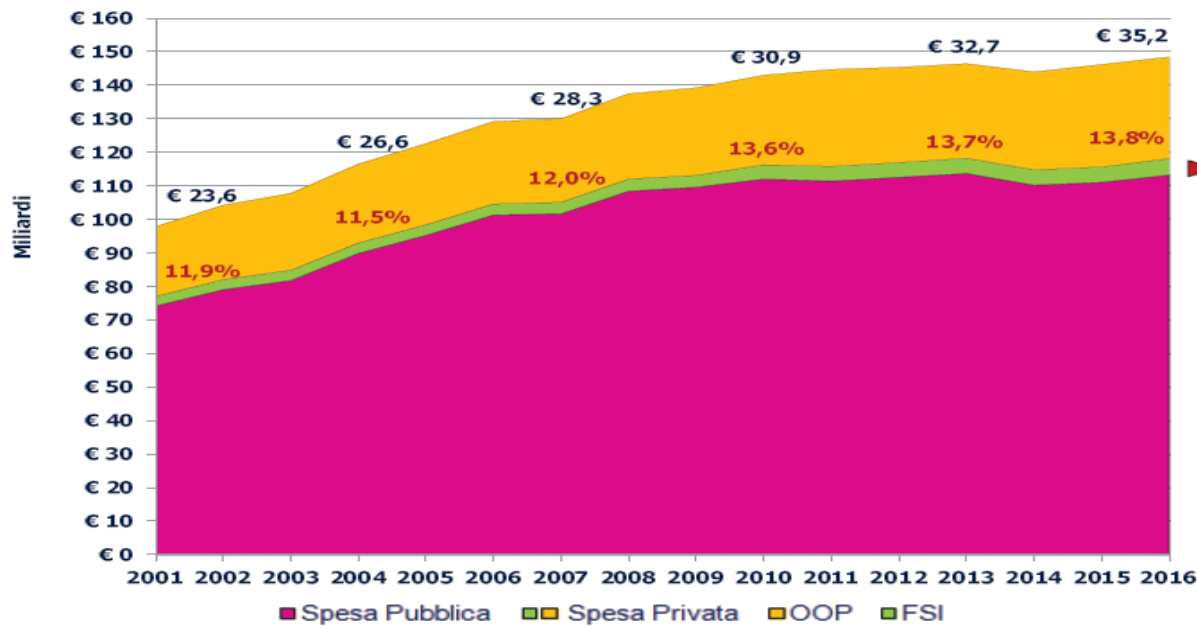
Università degli Studi di Pavia, Dip.to Scienze del Farmaco

S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

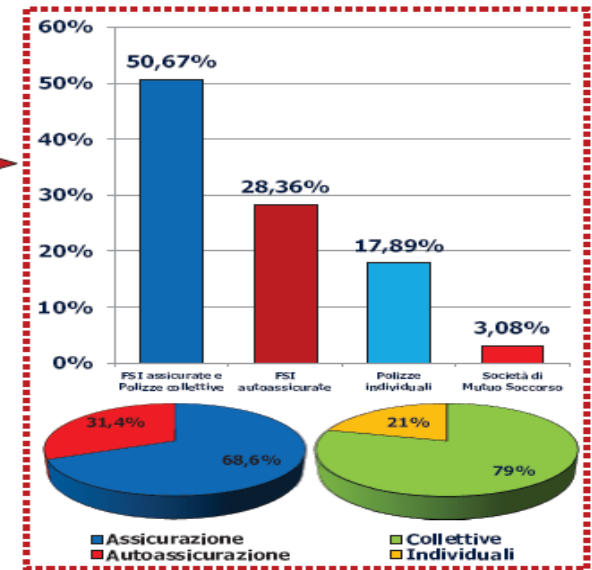
Argomenti in discussione

- **Stato di salute e prospettive di spesa sanitaria**
- **Mutamenti in atto per la sostenibilità della spesa farmaceutica:**
 - Spendere meno:
 - trasferire la spesa pubblica dal SSN ad altri attori
 - Spendere meglio:
 - strumenti che aumentano l'efficienza del sistema, ossia più salute a parità di risorse spese
 - Ruolo dei farmaci biologici originator e biosimilari
 - Il costo dello switch
 - La farmacosostenibilità: non considerare il solo costo del farmaco...
- **Discussione e conclusioni**
 - **Sostenibilità e innovazione**

Spesa sanitaria pubblica e privata in Italia (2001 – 2016)



Fonte: Elaborazione RBM Assicurazione Salute su dati RGS - Corte dei Conti

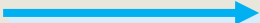
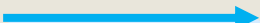




Fonte: RBM Assicurazione Salute su dati ANIA

OOP: out of pocket
FSI: Forme Sanitarie Integrative

Mutamenti in atto nel governo della spesa farmaceutica pubblica

- Spendere meno

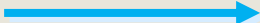


- trasferire la spesa pubblica dal SSN ad altri attori
 - al paziente  inasprimento ticket
 - al produttore  taglio prezzi
 - al distributore  taglio margini
 - al medico  controllo prescrizioni

- Spendere meglio

- strumenti che aumentano l'efficienza del sistema, ossia più salute a parità di risorse spese
 - 1) maggiore selettività nell'ammettere alla rimborsabilità i prodotti in base a criteri di efficacia e di economicità
 - ✓ Valutazione economica dei farmaci (HTA)
 - 2) Appropriata prescrizione
 - 3) Utilizzo farmaci generici (brevetto scaduto) e biosimilari
 - 4) attribuzione di un budget al medico prescrittore e attivazione di Percorsi Diagnostico-Terapeutici (PDTA)

Mutamenti in atto nel governo della spesa farmaceutica pubblica

• Spendere meno

- trasferire la spesa pubblica dal SSN ad altri attori
 - al paziente  inasprimento ticket
 - al produttore  taglio prezzi
 - al distributore  taglio margini
 - al medico  controllo prescrizioni

• Spendere meglio

- strumenti che aumentano l'efficienza del sistema, ossia più salute a parità di risorse spese
 - 1) **maggiore selettività nell'ammettere alla rimborsabilità i prodotti in base a criteri di efficacia e di economicità**
 - ✓ **Valutazione economica dei farmaci (HTA)**
 - 2) Appropriata prescrizione
 - 3) Utilizzo farmaci generici (brevetto scaduto) e biosimilari
 - 4) attribuzione di un budget al medico prescrittore e attivazione di Percorsi Diagnostico-Terapeutici (PDTA)

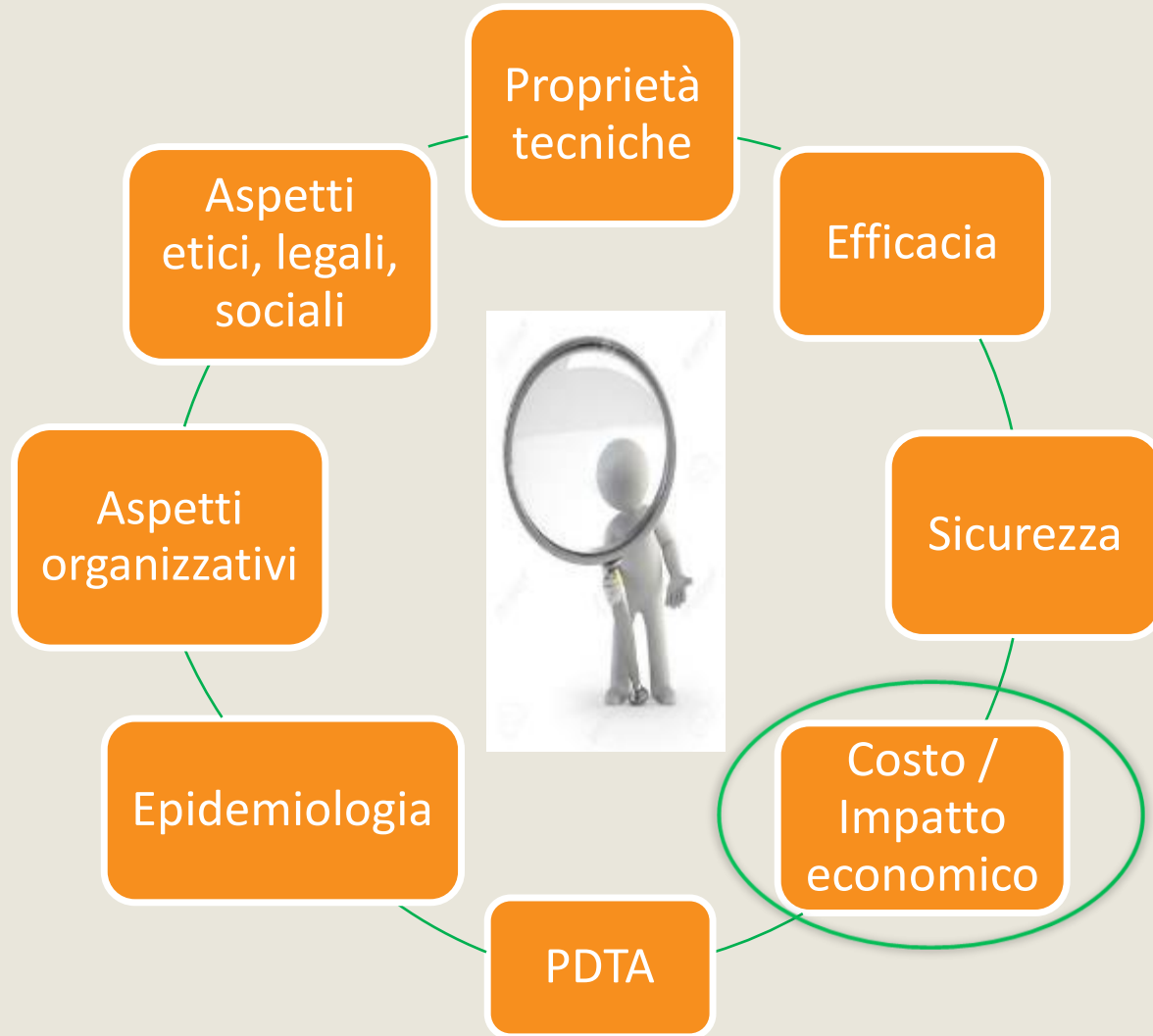
Quali strumenti abbiamo a disposizione per affrontare i mutamenti in corso nel settore dell'economia sanitaria?

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT –HTA

Che cosa si intende per HTA?

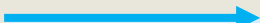


- Processo **multidisciplinare** di valutazione delle tecnologie sanitarie il cui scopo è valutare:
 - gli **effetti** reali e/o potenziali della tecnologia, sia a priori sia durante l'intero ciclo di vita
 - le **conseguenze** che l'introduzione o l'esclusione di un intervento ha per il sistema sanitario, l'economia e la società

Elementi di valutazione dell'HTA



Mutamenti in atto nel governo della spesa farmaceutica pubblica

• Spendere meno

- trasferire la spesa pubblica dal SSN ad altri attori
 - al paziente  inasprimento ticket
 - al produttore  taglio prezzi
 - al distributore  taglio margini
 - al medico  controllo prescrizioni

• Spendere meglio

- strumenti che aumentano l'efficienza del sistema, ossia più salute a parità di risorse spese
 - 1) maggiore selettività nell'ammettere alla rimborsabilità i prodotti in base a criteri di efficacia e di economicità
 - ✓ Valutazione economica dei farmaci (HTA)
 - 2) **Appropriatezza prescrittiva**
 - 3) **Utilizzo farmaci generici (brevetto scaduto) e biosimilari**
 - 4) attribuzione di un budget al medico prescrittore e attivazione di Percorsi Diagnostico-Terapeutici (PDTA)

Indicatori di appropriatezza prescrittiva

- Quali sono le probabilità e la precisione della diagnosi?
- Il farmaco è efficace in questa malattia, su end points clinici e non solo di laboratorio?
- Ci sono in questi pazienti fattori che possono accentuare o ridurre l'effetto del farmaco o che lo espongono ad eventi avversi?
- La dose è corretta?
- La posologia è accettabilmente semplice e le istruzioni date al paziente sono corrette e possono essere facilmente seguite?
- Ci sono interazioni con fra i farmaci prescritti?
- In un pz con comorbidità, ci sono interazioni fra i farmaci prescritti per una malattia e le malattie associate?
- La durata della terapia è corretta e accettabile?
- **E' questo farmaco meno costoso di altri egualmente utili?**

I farmaci equivalenti e biosimilari come strumento di contenimento della spesa



Tra i meccanismi di contenimento della spesa farmaceutica meritano attenzione gli strumenti che si propongono non tanto di bloccare i consumi, imporre sconti o tagliare i prezzi, ma quelli che mirano ad aumentare l'efficienza del sistema economico attraverso il ripristino della concorrenzialità e stimolando la "*price competition*" dei produttori

Focus sul mercato del farmaco biologico

- Il mercato globale dei farmaci biologici è in crescita, si stima che entro il 2020 sarà superiore a \$390 milioni e corrisponderà al 28% in valore del mercato farmaceutico complessivo
- La maggior parte dei farmaci biologici di prima generazione è prossima alla scadenza della copertura brevettuale



Biosimilari

AIFA, Position Paer 2013 e 2018. I Farmaci Biosimilari

IMS, Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines 2016

Pani L, Farmaci Biotecnologici e Biosimilari: Innovazione e sostenibilità del sistema pubblico, AIFA

Potenziale risparmio sulla spesa farmaceutica con i biosimilari

- Nel periodo 2016-2020 otto importanti farmaci biologici (**adalimumab**, insulina glargina, **etanercept**, **infliximab**, rituximab, peg-figrastim, trastuzumab, follitropina alfa) perderanno l'esclusività brevettuale e potranno entrare in competizione con i biosimilari
- Entro il 2020 secondo le analisi dell'IMS **il risparmio di spesa cumulativo dei 5 maggiori mercati UE (Germania, Francia, Italia, Spagna, U.K) e U.S. potrebbe aggirarsi fra i 49 e 98 milioni di euro**
 - *L'entità del risparmio dipende dalle diverse disposizioni adottate a livello dei singoli sistemi sanitari (politiche di sviluppo e implementazione)*

Scadenze brevettuali di farmaci biologici al 2019 e relativo fatturato

Biotech drugs	Patent expiring	Sales 2010	Years	Savings
Rituximab	02.06.2013	176.007.618	2013	30.801.333
Trastuzumab	29.07.2014	222.483.457	2014	65.934.696
Infliximab	13.08.2014	134.510.848		
Cetuximab	15.09.2014	35.629.693		
Etanercept	02.02.2015	311.865.813	2015	159.616.552
Adalimumab	16.04.2018	263.207.565	2015-2018	60.438.158
Bevacizumab	16.12.2019	124.042.200	2019- 2020	63.533.416
	TOTAL	1.267.747.194		380.324.155

Innovazione – Ricerca – Performance nel settore farmaceutico. Nello Martini

Riduzione di prezzo dell'originator ed impatto sul biosimilare

The Impact of Biosimilar Competition in Europe- IMS May 2017

- In alcune classi terapeutiche, l'abbassamento del prezzo del prodotto di riferimento può limitare la penetrazione del mercato del biosimilare
- Per le classi anti-TNF e HGH, si può osservare che c'è una correlazione tra la riduzione del prezzo dei prodotti di riferimento (dopo l'ingresso biosimilare) e la quota di mercato biosimilare
- Maggiore è il taglio del prezzo sul prodotto di riferimento, minore è l'impatto dei biosimilari
- Le strategie competitive sul prezzo dell'originatore possono influenzare l'adozione di biosimilari in alcune aree

Position statement AIFA 2018

- Il position statement AIFA 2018 presenta la posizione ufficiale dell'Agenzia sul tema dell'utilizzo dei farmaci biosimilari nel momento in cui si avvicinano alla scadenza brevettuale numerosi farmaci biologici
- AIFA ha voluto chiarire gli aspetti scientifici, regolatori e normativi che riguardano i farmaci biosimilari
- Questi medicinali sono simili ai prodotti originatori biologici per efficacia, qualità e sicurezza, rispetto ai quali possiedono il medesimo apporto beneficio-rischio
- In particolare, si è affermata la necessità di fare chiarezza circa concetti di **intercambiabilità** e di **sostituibilità**

Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf 27/03/2018

Intercambiabilità ≠ sostituibilità automatica

- In merito alla **sostituibilità automatica** dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti Stati Membri autonomia decisionale e legislativa in materia
- Tuttavia, **l'EMA ha precisato che** le proprie raccomandazioni sull'immissione in commercio dei medicinali non riguardano l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare o il suo originatore in maniera intercambiabile e che **la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato** (Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1; EMA/837805/2011)
- In Italia la posizione dell'AIFA chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti generici, o equivalenti

La centralità del medico

Il BIOSIMILARE costa circa il 20% in meno rispetto al biologico di riferimento

Delibere regionali orientano la prescrizione verso il biosimilare

MA l'ultima parola spetta al medico



BASILICATA

Delibera n. 492 del 30/04/2014

PAZIENTI NAIVE: il biosimilare è da preferire laddove costituisca un vantaggio economico per la Regione

DEROGHE: inadeguata risposta clinica o scelta differente del medico (da motivare alla Direzione Sanitaria)

CONTINUITÀ TERAPEUTICA: garantita (da motivare)

CALABRIA

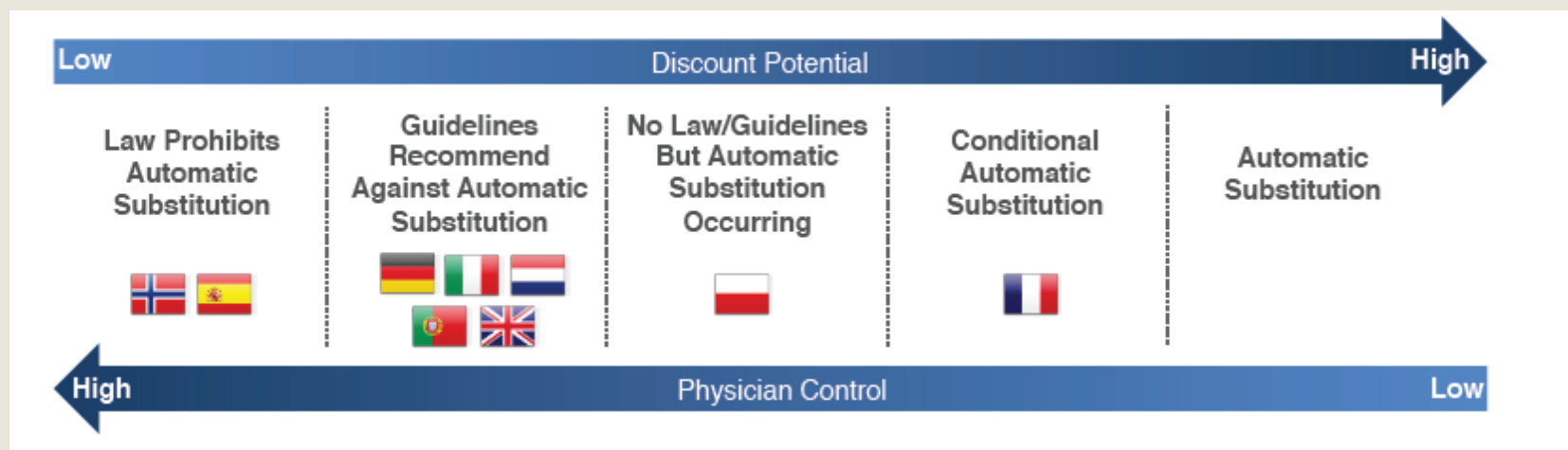
Decreto n. 37 del 21/03//2014

PAZIENTI NAIVE: il biosimilare deve essere usato nei pazienti naive sia in ambiente ospedaliero che in dimissione

DEROGHE: comprovata e documentata incompatibilità e intolleranza

Sostituzione automatica e potere del clinico

Diverse realtà a livello europeo



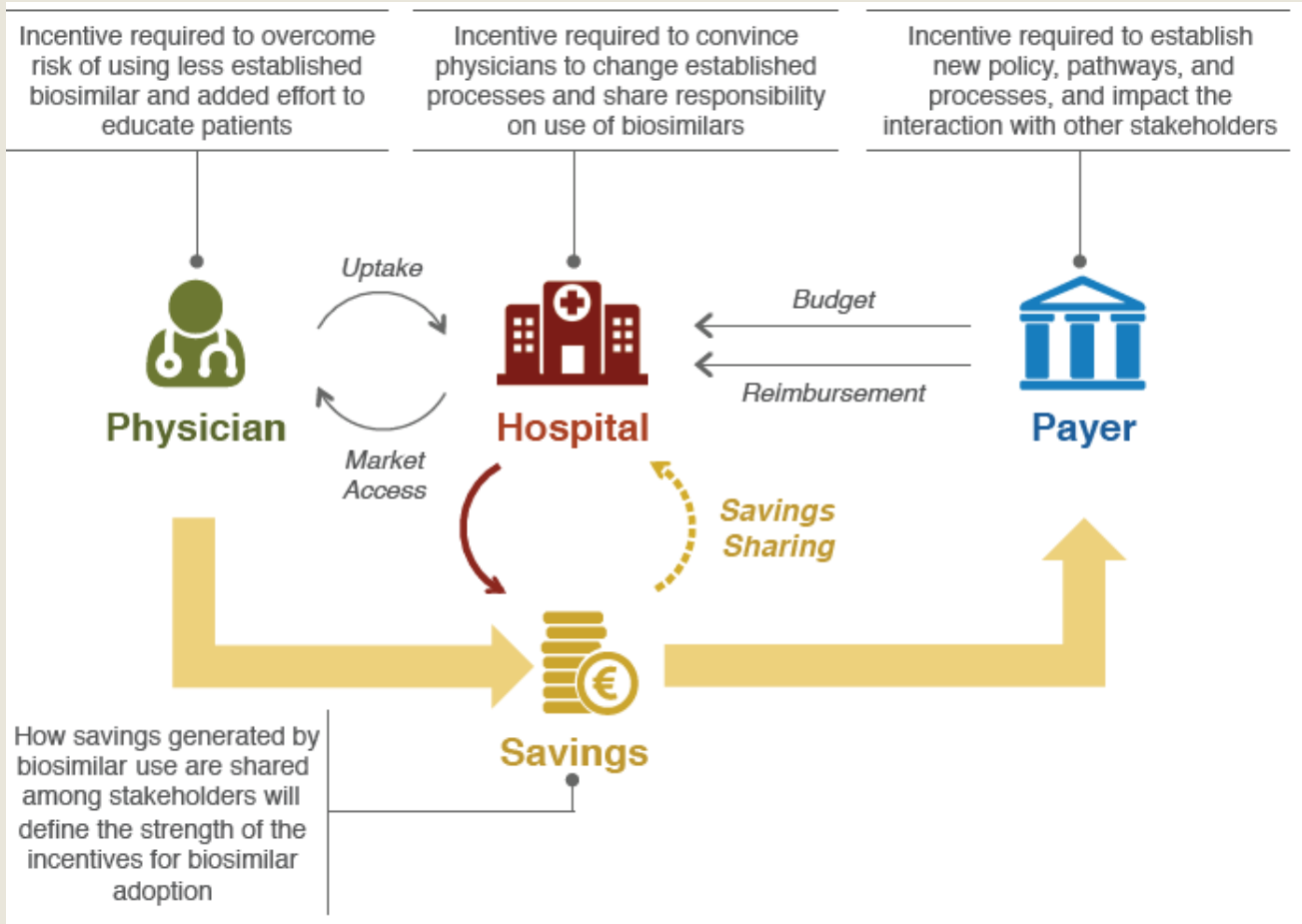
Pinheiro AV et al. Impact of market access factors in the adoption of biosimilar anti-TNFs across Europe 2016 available at: <https://www.precisionmedicinegrp.com>

Il costo dello switch: influenza del processo di gestione

- I fattori strutturali influiscono sul modo in cui sono gestiti i risparmi generati dello switch e quindi sul come varino gli incentivi per l'adozione del biosimilare sui diversi stakeholder, influenzandone l'assorbimento
- A livello internazionale ogni mercato gestisce un differente quadro finanziario e di processo decisionale, e questa variabilità strutturale può portare a differenze importanti nell'adozione del biosimilare
- Il modo in cui vengono realizzati risparmi sui costi tra i diversi stakeholder è fondamentale
- I medici e i pagatori locali riconoscono la necessità di generare risparmi per i loro sistemi sanitari, ma a meno che tali risparmi possano essere tratti/ parzialmente conservati - nella loro organizzazione, vi è un piccolo incentivo cambiare le pratiche esistenti
- In molti stati sono già in atto meccanismi di savings-sharing (oltre che di cost-sharing) di variabile efficacia

Pinheiro AV et al. Impact of market access factors in the adoption of biosimilar anti-TNFs across Europe 2016 available at: <https://www.precisionmedicinegrp.com>

Aspetti gestionali impattanti i costi



Pinheiro AV et al. Impact of market access factors in the adoption of biosimilar anti-TNFs across Europe 2016 available at: <https://www.precisionmedicinegrp.com>

The Resource Cost of Switching Stable Rheumatology Patients From An Originator Biologic To A Biosimilar In The UK

Barnes et al. Value in health 20 (2017) Issue 9, Page A543

Objectives: *Switching stable patients from branded biologics to biosimilars* may offer potential cost savings through discounted drug prices however little is known about the impact on NHS resource use and the cost of service level activities. This study aimed to describe and quantify the impact on NHS resource use and the cost of service level activities required to conduct an originator biologic to biosimilar switch

Methods: This study was conducted in three UK rheumatology centres using a mixed methodology: (1) semi-structured one-to-one interviews with key staff members involved in a recent Embrel® to Benepali® switch to determine activities involved in switch process; (2) Collecting service level data to quantify time and resources associated with switch activities. For each centre a description of switch model was developed and associated costs calculated using published NHS reference cost

Results: Similar cost for switch planning activities (£12,638 to £15,276) were observed for all three centres. Switch implementation and follow-up varied between £6,975 and £61,386 per centre depending on the model used. The **key factors influencing the implementation cost included the use of dedicate switch vs routine outpatient clinics, patient education and consent methods, and inclusion of additional post-switch monitoring clinic appointment.** Overall between 320 to 987 hours of staff time were spent on the switch per centre (estimated 149-176 patients switched per centre)

Conclusions: **Switching from a biologic to a biosimilar was shown to be associated with additional NHS activities and resource use which should be considered by NHS stakeholders alongside potential drug cost savings.** This study quantifies real-world resource cost associated with different switch models selected by centres to meet perceived patient need. Costing varied considerably, reflecting differing number of patients switched and service provided. A fourth centre will be added and further work required to understand patient experience of the switch

Cost of Switching From An Originator Biologic (Remicade) To A Biosimilar

Brown CN et al. Value in Health 19 (2016) Issue 7, Page A581

Objectives: The introduction of bio-similars to the biologic market has been predicted by market-analysts to save the healthcare systems of Europe and the USA up to \$110bn, over the next five years. However, there has been confusion around the 'least costly' option available to clinicians in the treatment of conditions such as Rheumatoid Arthritis and Ulcerative Colitis. The objective of this work is to determine the financial impact associated with the introduction of bio-similars, and clarify whether or not their implementation represents a cost saving in comparison to continued use of established biologic medicines.

Methods: A simple one-year budget impact model was developed to assess and characterise some of the costs that may be incurred from switching from an originator biologic (Remicade), to a bio-similar. The recent NICE technology appraisal adoption resource on introducing biosimilar versions of infliximab, informed model inputs, and enabled targeted sourcing of cost parameters.

Results: The results display that when both products are at no discount, there are no savings involved in switching treatment options. **The costs attributed to patient selection, and contacting the patient in order to change treatment options, total approximately £90 for each patient, and the costs of dose adjustment, and those related to the implementation of a treatment, total over £2,000.** It can be seen that a change from an originator medicine to a biosimilar, only represent a saving when the discount is greater than the financial impact incurred from the change

Conclusions: The model demonstrates, due to the financial implications associated with changing from originator biologics to bio-similars, the switching process is more complicated, and costly, than simply interchanging generic medicines

Valore dell'aderenza e della persistenza alla terapia

- Quando i farmaci vengono assunti con diverso grado di deviazione rispetto al regime prescritto, si possono creare alterazioni situazione-specifiche nel rapporto rischio/beneficio, sia per ridotto beneficio sia per aumentato rischio sia per entrambe le condizioni
- Numerosi studi hanno dimostrato che inadeguata aderenza e persistenza in trattamento risultano in un aumento di morbilità e mortalità per una grande varietà di malattie e, in contemporanea, in un incremento significativo dei costi correlati alla gestione della salute
- Al di là delle difformità nelle definizioni esistenti in letteratura, i maggiori determinanti di adesione e persistenza sono: *la tollerabilità del farmaco, la percezione di necessità/utilità da parte del paziente rispetto al singolo trattamento, l'abitudine ad assumere farmaci, l'età e il sesso*
- Alcuni interventi tecnici, comportamentali, educativi, di supporto sociale e strutturali sembrano migliorare l'aderenza e la persistenza in terapia dei pazienti

DiMatteo et al. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002;40(9):794-811.

Borghi C et al. *Aderenza e persistenza in terapia* Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2008;1(2):5-13

Effetto nocebo e aderenza terapeutica

Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect.

Rezk MF et al. Rheumatol Ther (2017) 4:209–218

- L'effetto nocebo costituisce un ostacolo al successo del trattamento nel passaggio da biologici originator a biosimilari
- Il problema è stato affrontato anche in corso dell'Assemblea annuale dell'American College of Rheumatology (ACR) del 2016, in cui i ricercatori hanno descritto uno studio su circa 200 pazienti che hanno accettato di passare dall'originator infliximab a un biosimilare (Tweehuysen L et al, Arthritis Rheumatol. 2016; 68, suppl 10)
- **Al follow-up di 6 mesi, il 23% dei pazienti aveva interrotto il biosimilare, principalmente a causa della percezione di inefficacia o AE. I ricercatori hanno ipotizzato un effetto nocebo come una possibile ragione per la sospensione.** Dati simili sono stati ottenuti da uno studio nazionale in Danimarca, in cui gli investigatori hanno **affermato che il 16% dei pazienti ha interrotto il trattamento, anche se l'attività della malattia sembrava non essere influenzata dallo switch** (Glintborg B et al, Arthritis Rheumatol. 2016; 68, suppl 10)

Farmacostenibilità: non solo il costo del farmaco

- Una corretta valutazione economica, volta ad un processo decisionale e a rintracciare la sostenibilità di un trattamento, non giudica solo il costo del farmaco, bensì **valuta i benefici e il consumo di risorse complessivi**
- Oltre al costo di acquisto del farmaco risultano aspetti importanti da valutare:
 - ❖ *La risposta al trattamento e il mantenimento della risposta* in seguito ad eventuale switch
 - ❖ *Il grado di aderenza/persistenza* alla terapia
 - ❖ *Le possibili complicanze:* tipologia e frequenza
 - ❖ *Aspetti di gestione della terapia*
 - ❖ *Possibile riduzione/sospensione* del trattamento in caso di risposta prolungata
 - ❖ *Comportamento prescrittivo del medico*
 - ❖ *I costi di somministrazione* della terapia

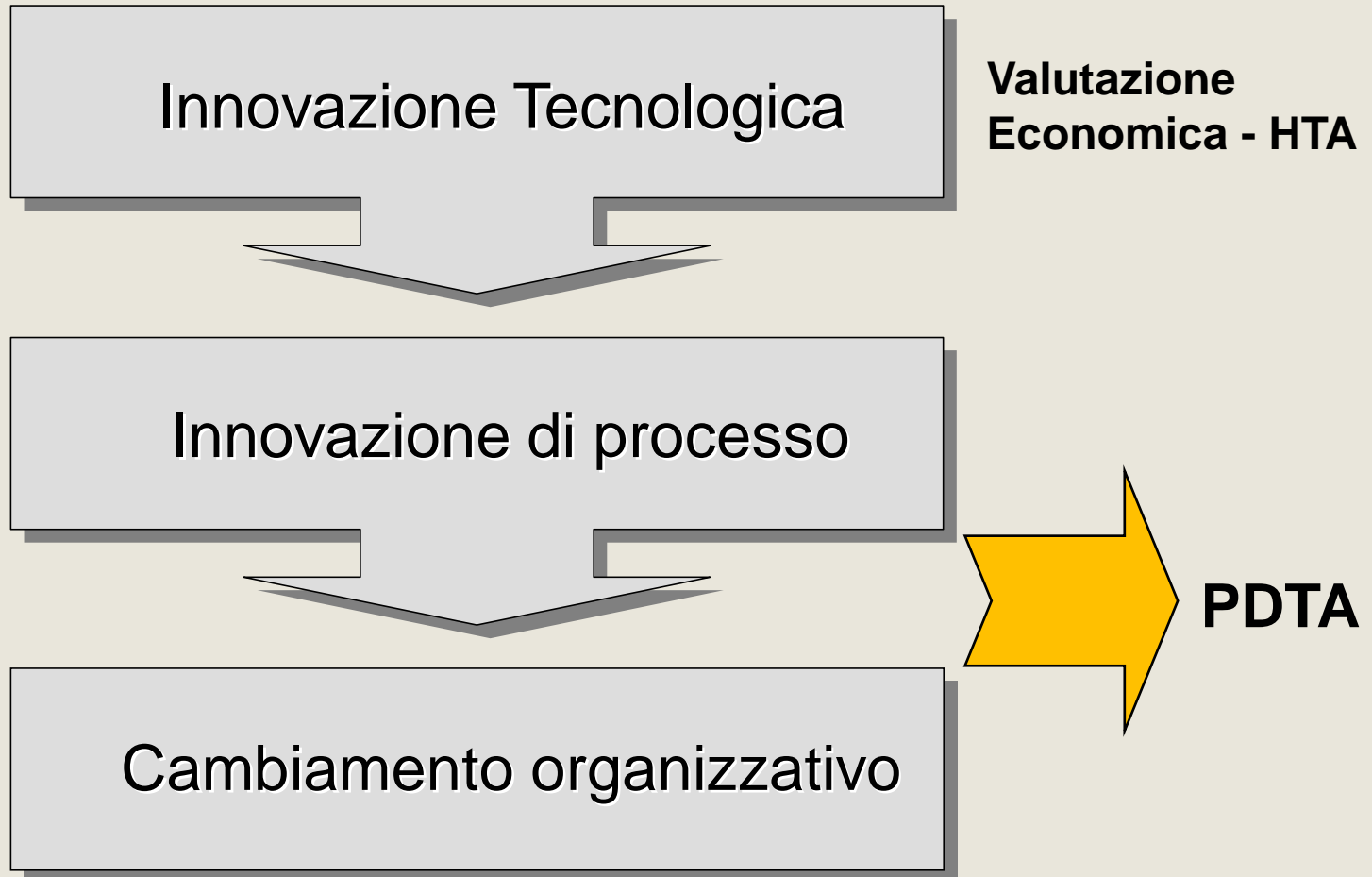
Gestione razionale delle risorse

- La scelta terapeutica non può essere basata solo sul parametro del minor prezzo
- Gestione razionale delle risorse non significa solo perseguire il prezzo di acquisto più basso, ma una valutazione più ampia che consideri tutti gli aspetti del **PDTA e i vari punti di vista:**
 - dei **responsabili della spesa** perché possano rispettare i budget fissati
 - del **clinico** perché non veda il suo ruolo ridimensionato alla sola diagnosi
 - del **paziente** che vede nel clinico il suo riferimento

Elementi di valutazione dell'HTA



Relazione tra innovazione tecnologica, innovazione di processo e cambiamento organizzativo



Discussione (1)

- L'ingresso dei farmaci generici e biosimilari nel mercato farmaceutico mondiale è un fenomeno di notevole interesse in termini economico-sociali,
 - che ha modificato significativamente sia le strategie aziendali, sia i comportamenti di tutti gli attori coinvolti nella spesa sanitaria e nella prescrizione dei farmaci.
- Dal lato socio economico il farmaco a brevetto scaduto (generici e biosimilari) è quindi uno strumento che porta ad ottenere la medesima efficacia terapeutica, migliorando però l'impatto sui *payers* (ossia sui ns. sistemi sanitari).
- Storicamente i Paesi (o regioni) che hanno da subito appoggiato i farmaci a brevetto scaduto (generici e biosimilari) si sono trovati ad avere un mercato decisamente progredito e hanno così favorito un notevole risparmio della spesa farmaceutica.

Discussione (2)

- Il semplice stimolo dal lato dell'offerta non è stato tuttavia sempre sufficiente a permettere una buona diffusione del farmaco a brevetto scaduto (generici e biosimilari); solo le regioni che hanno seguito con una politica riguardante anche il lato della domanda (ossia paziente e medico prescrittore), sono riuscite ad aumentare la cultura a favore del farmaco a brevetto scaduto (generici e biosimilari).
- La presenza di una quota percentuale maggiore di farmaci a brevetto scaduto (generici e biosimilari) consentirà di attuare delle strategie di appropriate di contenimento e razionalizzazione della spesa farmaceutica pubblica.
- Attraverso lo sviluppo dei farmaci a brevetto scaduto (generici e biosimilari) è quindi possibile ottenere nel mercato farmaceutico un mercato concorrenziale i cui benefici e le potenzialità di risparmio saranno immediatamente evidenti sia per i cittadini sia per i sistemi sanitari pubblici,
- liberare risorse per garantire sostenibilità e l'accesso a farmaci innovativi

...In un momento in cui le risorse sono scarse, il mio suggerimento ai diversi paesi è questo: prima di tagliare la spesa per l'assistenza sanitaria, guardate in primo luogo alle opportunità per migliorare l'efficienza.

Tutti i sistemi sanitari, ovunque, potrebbero ottenere un migliore utilizzo delle risorse, attraverso migliori pratiche di acquisto, **un uso più ampio di prodotti a brevetto scaduto**, migliori incentivi per fornitori o procedure amministrative o di finanziamento semplificate...



Dr Margaret Chan
Director-General
World Health Organization



s a v e

STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

Giorgio L. Colombo

Tel. (+39) 02.48519230

giorgio.colombo@savestudi.it

www.savestudi.it

